

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Е. Л. ТРИСВЕТОВА

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Методические рекомендации



Минск БГМУ 2008

УДК 616.127–009.51 (075.8)
ББК 54.10 я 73
Т 68

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве
методических рекомендаций 28.11.2007 г., протокол № 3

Р е ц е н з е н т ы: проректор по научной работе Гродненского государственного
медицинского университета, д-р мед. наук, доц. В. А. Снежицкий; проф. 1-й каф.
внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, д-р
мед. наук Н. И. Артишевская

Трисветова, Е. Л.

Т 68 Гипертрофическая кардиомиопатия : метод рекомендации / Е. Л. Трисвето-
ва. – Минск : БГМУ, 2008. – 36 с.

Изложены современные принципы диагностики, классификация, лечение наиболее распро-
страненной среди наследственных кардиомиопатий гипертрофической кардиомиопатии.

Предназначено для студентов лечебного и педиатрического факультетов.

УДК 616.127–009.51 (075.8)
ББК 54.10 я 73

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2008

Введение

Кардиомиопатии представляют неоднородную группу заболеваний миокарда, понимание которых длительное время вызывало трудности вследствие нечеткого определения и спецификации. Термин «кардиомиопатия» предложен впервые в 1957 г. для обозначения поражения миокарда неизвестной причины. В дальнейшем достижения молекулярной генетики в кардиологии, клинические наблюдения способствовали продвижению нового представления о кардиомиопатиях, генетических дефектах, обуславливающих их развитие, особенностях диагностики, фармакотерапии.

В 2006 г. рабочей группой АНА (American Heart Association) было сформулировано определение кардиомиопатий, отражающее достижения современной кардиологии в понимании сути заболевания: «Кардиомиопатии — гетерогенная группа болезней миокарда, проявляющаяся механической и/или электрической дисфункцией, характеризуется желудочковой гипертрофией или дилатацией, развивающейся вследствие разных причин, преимущественно генетических. Изменения при кардиомиопатиях могут ограничиваться сердцем или возникают в виде системных нарушений, часто приводящих к смерти или прогрессирующей сердечной недостаточности».

Исследователи рассматривают две основные группы кардиомиопатий, общим признаком которых является поражение сердца.

К первичным кардиомиопатиям относятся заболевания, ограничивающиеся поражением миокарда, в развитии которых участвуют различные факторы: генетические, негенетические (часто смешанные — генетические и негенетические), приобретенные (табл. 1).

Таблица 1

Классификация первичных кардиомиопатий

Первичные кардиомиопатии		
генетические	смешанные	приобретенные
Гипертрофическая кардиомиопатия (HCM)	Дилатационная кардиомиопатия (DCM)	Воспалительные (миокардиты)
Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка/дисплазия (ARVC/D)	Рестриктивная (не гипертрофическая и не дилатационная) кардиомиопатия	Стресс-индуцированные («taco-tsubo»)
Некомпактный миокард левого желудочка (LVNC)		Перипартальная
Накопления гликогена — Danon, PRKAG ₂		Индуцированная тахикардией
Нарушения проводимости (болезнь Lenegre)		У детей, родившихся от матерей с инсулинзависимым сахарным диабетом
Митохондриальные миопатии		
Болезни ионных каналов: удлинение интервала QT (LQTS),		

Первичные кардиомиопатии		
генетические	смешанные	приобретенные
Бругада синдром, укорочение интервала QT (SQTS), катехоламиновая желудочковая тахикардия (CPVT), идиопатическая желудочковая фибрилляция (Asian SUNDS)		

Вторичные кардиомиопатии включают поражение миокарда, связанное с другими системными проявлениями, при этом симптомы заболевания мышцы сердца не обязательно преобладают над другими полиорганными признаками.

Исторические сведения

В середине 1850 г. хронический «миокардит» считали единственной болезнью мышцы сердца. В 1900 г. появилось понятие «первичной болезни» сердечной мышцы, и только пятьдесят лет спустя (1958 г.) R. D. Teare описал макро- и микроскопическую картину гипертрофической кардиомиопатии. В последующие годы меняли терминологию (гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз), однако комитет экспертов ВОЗ в 1980 г. рекомендовал использовать термин «гипертрофическая кардиомиопатия», который распространен во многих странах мира.

Распространенность

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) относится к первичным генетически обусловленным заболеваниям и является часто встречающейся кардиомиопатией, с распространенностью 1:500 по результатам эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования взрослого населения. В настоящее время отмечают рост числа зарегистрированных случаев заболевания, вероятно, связанный с совершенствованием диагностической техники, методик исследования, а также в связи с увеличением числа больных ГКМП.

ГКМП диагностируют у людей любого возраста: от первых дней жизни до последней декады (90 лет), однако заболевание выявляют преимущественно у лиц молодого трудоспособного возраста. Распространенность ГКМП не зависит от расовой и половой принадлежности.

Определение

ГКМП является заболеванием с характерным комплексом специфических морфофункциональных изменений и гипертрофией миокарда (более 15 мм) левого и/или, в редких случаях, правого желудочка. Гипертрофия часто носит асимметричный характер за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) с развитием обструкции выходного тракта левого желудочка (ЛЖ), при отсутствии известных причин (артериальной гипертензии, пороков и специфических заболеваний сердца). Заболевание характеризуется прогрессирующим течением с высоким риском развития тяжелых жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС).

Этиология

ГКМП — клинически гетерогенная группа болезней, наследуемых в половине случаев по аутосомно-доминантному типу. Встречаются больные пожилого возраста со спорадическими спонтанными мутациями, т. е. не имеющие родственников с ГКМП, с высокой степенью пенетрантности — в 50 % случаев у них существует вероятность передачи заболевания своим детям.

ГКМП вызывается более 400 мутациями в генах, кодирующих белки миофибриллярного аппарата. На сегодняшний день идентифицировано 12 генов, каждый из которых кодирует компоненты протеина сердечного саркомера, и мутации которых могут приводить к развитию ГКМП. К ним относятся гены β -миозина, миозинсвязывающего белка С, сердечных тропонинов Т, С, I, α -тропомиозина, легких цепей миозина (обязательных и регуляторных), сердечного α -актина, тайтина, а также протеинкиназы А, гена калиевых потенциал-зависимых каналов.

Нормальное взаимодействие основных сократительных белков сердечного саркомера и ионов кальция показано на рис. 1.

Генетические нарушения, вызывающие изменения структуры и функции миофибриллярных белков приводят к полиморфным проявлениям ГКМП: от минимально выраженной гипертрофии миокарда с прогностически благоприятным течением заболевания до значительно выраженной гипертрофии с обструкцией выходного тракта и систолической облитерацией полости ЛЖ.

Наиболее часто наблюдаются поражения генов, кодирующих синтез тяжелой цепи β -миозина, миозин-связывающего белка С, тропонина Т, с большим спектром фенотипов, определяющих возраст, в котором манифестирует заболевание, клинические признаки и продолжительность жизни пациента (табл. 2).

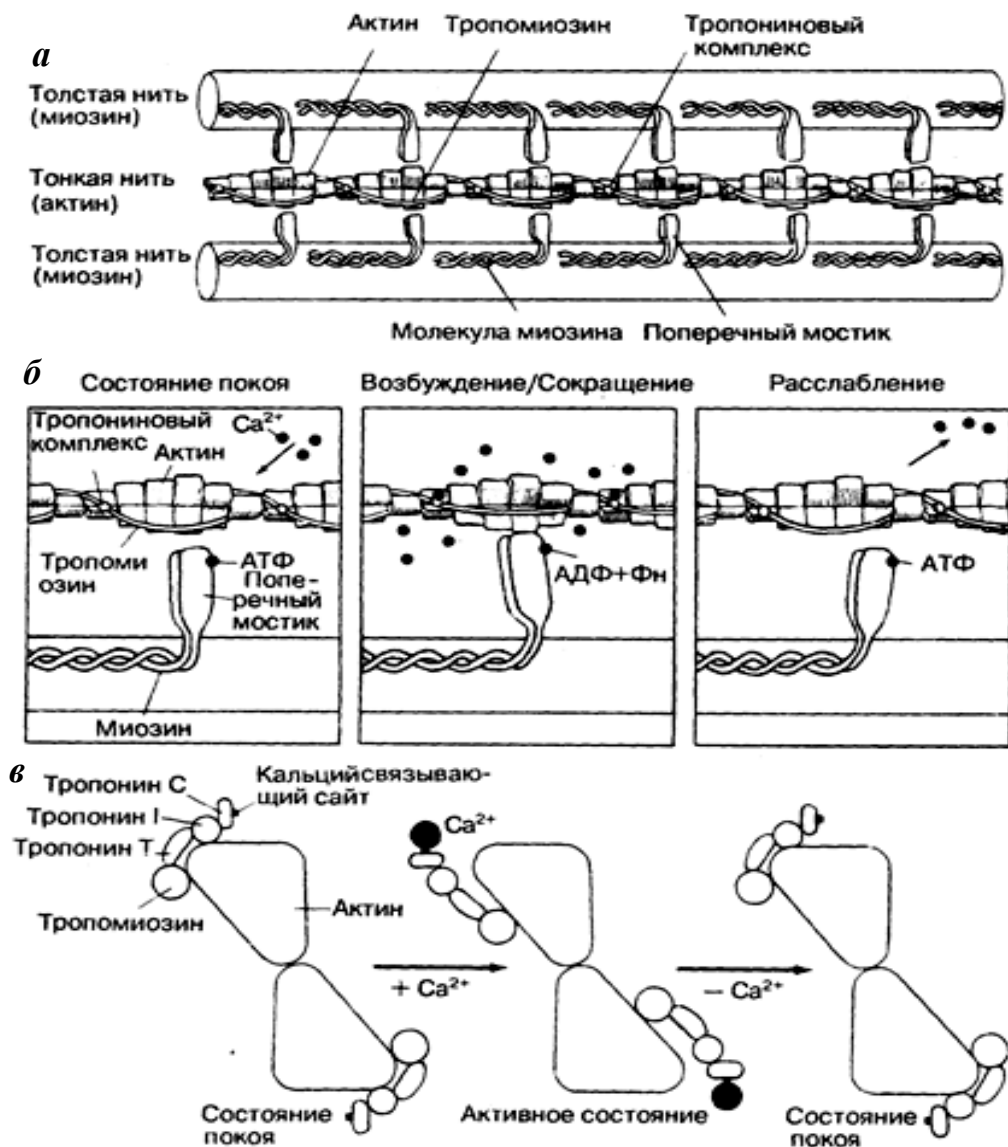


Рис. 1. Схема взаимодействия сократительных белков сердечного саркомера, а также роль кальция как активирующего посредника:

а — относительное расположение сократительных (миозина и актина) и регуляторных белков (тропонового комплекса и тропомиозина) в миофиламенте; *б* — сокращение происходит, когда головки молекул миозина, образующие поперечные мостики толстых нитей, связываются с актином. Затем меняется ориентация поперечных мостиков, что приводит к смещению тонких нитей по направлению к центру саркомера. Для активации необходимо связывание ионов Ca^{2+} с тропоновым комплексом, в результате снимается тормозящее влияние связи миозина и актина. Одной из серий химических реакций, лежащих в основе мышечного сокращения, является гидролиз АТФ, вызывающий смещение поперечных мостиков. Релаксация наступает после того, как ионы Ca^{2+} отщепляются от тропонина; *в* — молекулярная перестройка на уровне тонких нитей затрагивает регуляторные белки (тропомиозин и тропонины С, I и Т). Связываясь с тропонином С, кальций ослабляет связь между тропонином I и актином. Развивающаяся диссоциация тропонина Т и актиновой основы тонких нитей приводит к смещению тропомиозина таким образом, что его активные участки становятся доступными для взаимодействия с миозином (А. М. Katz, V. E. Smith. Hosp. Proc., 1984, 19 (1), 69)

**Частота дефектов белковых компонентов сердечного саркомера,
отмеченных при ГКМП**

80–85 % всех мутаций	15–20 % всех мутаций
Тяжелая цепь β -миозина $\approx 35\%$	Эссенциальная и регуляторная легкие цепи миозина
Миозин-связывающий белок С $\approx 35\%$	А-тропомиозин
Тропонин Т $\approx 10\%$	А-актин
	Сердечный тропонин I
	Тяжелая цепь α -миозина
	Тайтин
	Тропонин С
	цАМФ-активируемая протеинкиназа
	Митохондриальная ДНК

Мутации гена *β -миозина* являются второй по частоте причиной развития ГКМП после мутаций гена миозинсвязывающего белка С. На их долю приходится 35–40 % всех описанных к настоящему времени мутаций. В большинстве случаев мутации гена β -миозина связаны с высокой пенетрантностью, ранней манифестацией заболевания, выраженной гипертрофией ЛЖ, высоким риском ВСС. Известно, что в случае патологических изменений β -миозина плохой прогноз заболевания напрямую зависит от степени гипертрофии миокарда.

Следует отметить, что, несмотря на обширность информации о роли мутаций гена β -миозина при ГКМП, проведение генотипических и фенотипических корреляций, а также их интерпретация вызывают трудности, поскольку полиморфизм генов-модификаторов влияет на фенотипические признаки заболевания.

Описано около 30 мутаций *миозинсвязывающего белка С*, которые в 35–42 % случаев являются причиной ГКМП. В большинстве случаев заболевание манифестирует поздно, его течение относительно доброкачественное. Пенетрантность ГКМП у лиц в возрасте до 50 лет может составлять 50 % по результатам электрокардиографического (ЭКГ) исследования, и несколько меньше (40 %) — по результатам ЭхоКГ исследования.

К характерным признакам ГКМП на фоне мутаций миозинсвязывающего белка С относится низкая частота синдрома ВСС, развитие в конечную фазу заболевания систолической дисфункции и дилатация ЛЖ у 10–40 % больных в пожилом возрасте. Морфологические изменения миокарда, характерные для ГКМП, на фоне дилатационной фазы могут отсутствовать, поэтому дифференциальный диагноз с дилатационной кардиомиопатией труден.

Мутации гена *тропонина Т* обнаруживают у больных ГКМП в 5–10 % случаев. Несмотря на то, что описано значительное количество мутаций

и их различные механизмы при ГКМП, связанных с геном тропонина Т, клинические проявления заболевания идентичны. Особенности ГКМП является незначительно выраженная или отсутствующая гипертрофия ЛЖ и высокий риск ВСС. Заболевание имеет низкую пенетрантность, которая по результатам ЭКГ и ЭхоКГ составляет 40 и 60 % соответственно. Кумулятивная смертность в семьях с дефектами гена тропонина Т достигает 50 %, особенно часто (64 %) отмечают ВСС у мужчин в возрасте до 28 лет, средний возраст составляет 17 ± 9 лет. После 30 лет смертность больных снижается.

Признаки застойной сердечной недостаточности на фоне мутаций гена тропонина Т развиваются редко. Несмотря на незначительно выраженные гипертрофию миокарда и фиброз, степень феномена *disarray* значительно выше по сравнению с ГКМП, развивающимися в результате мутаций других генов. Подобный факт указывает на то, что феномен *disarray* и ВСС не зависят от степени гипертрофии ЛЖ.

Тропонин I является ключевым звеном, обеспечивающим связь между изменениями внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и процессом сокращения. Описано 8 мутаций тропонина I, сопровождающих ГКМП. Две из описанных мутаций затрагивают ингибиторный регион молекулы, остальные — дистальную ее часть.

Механизмы воздействия мутации ингибиторного региона и дистальной части гена, а следовательно, клиническая картина заболевания, неодинаковы. При повреждении ингибиторного участка молекулы нарушается изоволюмическая релаксация и раннее быстрое диастолическое заполнение ЛЖ, развивается диастолическая дисфункция и снижается максимальная сила сокращения. Патологическое влияние мутации дистальной части молекулы приводит к снижению чувствительности тропонинового комплекса к ионам Ca^{2+} и нарушению взаимодействия тропонина I и тропонина С, что клинически проявляется верхушечной гипертрофией миокарда.

Мутации *α -тропомиозина* встречаются в 3–5 % случаев и относятся к редкой причине ГКМП. Основным признаком ГКМП, развившейся в результате мутации *α -тропомиозина*, является сократительная дисфункция кардиомиоцитов, к клиническим проявлениям которой относят диастолическую дисфункцию миокарда. При этом значительные морфологические изменения, признаки гипертрофии, изменение геометрии камер сердца не определяются.

Легкие цепи миозина относятся к редким причинам развития ГКМП и обуславливают менее 5 % заболевания. Известно десять мутаций гена регуляторных цепей и три мутации гена обязательных цепей, связанных с развитием ГКМП. Мутации часто ассоциированы с развитием характерного фенотипа в виде массивной гипертрофии папиллярных мышц и при-

легающих участков миокарда и сопровождаются обструкцией выходного отдела ЛЖ.

Патология *актина* встречается менее 1 % случаев ГКМП наследственной и спорадической формы. К клиническим признакам относят апикальную гипертрофию миокарда, боли в грудной клетке, сердцебиение, одышку, отеки.

Мутации гена *тайтина* вызывают развитие спорадических и наследственных форм ГКМП, однако вследствие малого количества исследований неизвестны особенности клинических проявлений заболевания.

Таким образом, молекулярно-генетические изменения обуславливают клинические особенности ГКМП, продолжительность жизни больных. К сожалению, многие генетические нарушения остаются на сегодняшний день неизученными.

Классификация

Классификация ГКМП основывается на наличии или отсутствии градиента давления в полости ЛЖ: **обструктивная и необструктивная формы**. Выделяют три гемодинамических варианта обструктивной ГКМП:

- с субаортальной обструкцией в покое (базальной);
- лабильной обструкцией, характеризующейся значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового градиента давления без видимой причины;
- латентной обструкцией, вызываемой физической и фармакологической (вдыхание амилнитрита, прием нитратов, внутривенное введение изопротеренола) нагрузкой.

Spirito P. et al. предложили выделять три степени градиента давления в полости ЛЖ:

- градиент давления в покое или при провокационных пробах < 30 мм рт. ст.;
- провоцируемая обструкция – градиент давления > 50 мм рт. ст. при провокации, но < 30 мм рт. ст. в покое;
- градиент давления более 50 мм рт. ст. в покое.

В МКБ-10 ГКМП отнесена к классу «Болезни системы кровообращения» (100-199) рубрике 142 — Кардиомиопатия: 142.1 — Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия; 142.2. — Другая гипертрофическая кардиомиопатия.

Патологическая анатомия

К характерным признакам ГКМП относится гипертрофия миокарда левого и/или правого желудочка, часто асимметричная гипертрофия ЛЖ, при которой толщина МЖП (более 15 мм) превышает таковую свободной стенки ЛЖ при отсутствии известных причин (артериальная гипертензия, пороки и специфические заболевания сердца). Гипертрофия в верхней части МЖП сопровождается развитием обструкции выходного тракта ЛЖ. Выраженная гипертрофия МЖП изредка симулирует наличие мышечного кольца, располагающегося на 1–3 см ниже створок аортального клапана, как следствие гипертрофии отмечают сужение инфундибулярного отдела правого желудочка (рис. 2).

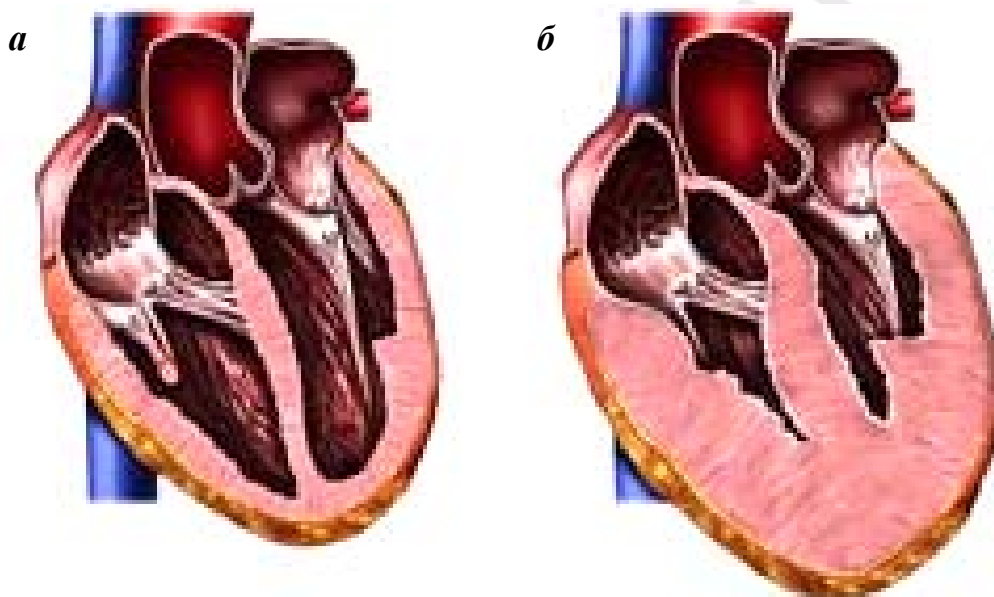


Рис. 2. Строение сердца:

а — норма; *б* — при гипертрофической кардиомиопатии

Обнаруживаемое при морфологическом исследовании увеличение соотношения между толщиной МЖП и толщиной стенки ЛЖ составляет без обструкции 0,98–1,25 (в норме 0,95), в случае асимметричной обструктивной ГКМП — 1,5–1,76.

Встречается гипертрофия средней части МЖП с аномалией папиллярных мышц ЛЖ. Папиллярные мышцы гипертрофируются и соединяются со створками митрального клапана короткими хордами. Определяется расширение и удлинение всех компонентов митрального комплекса, часто — с вторичным уплотнением передней створки.

Размеры полости ЛЖ не изменены либо, независимо от степени контрактильности миокарда, уменьшаются, предсердия дилатированы.

Редко наблюдают диффузную гипертрофию, симметрично вовлекающую в процесс свободную стенку ЛЖ и верхушку сердца. Просвет

выходного отдела ЛЖ в этом случае сужается концентрической гипертрофией такового (рис. 3).

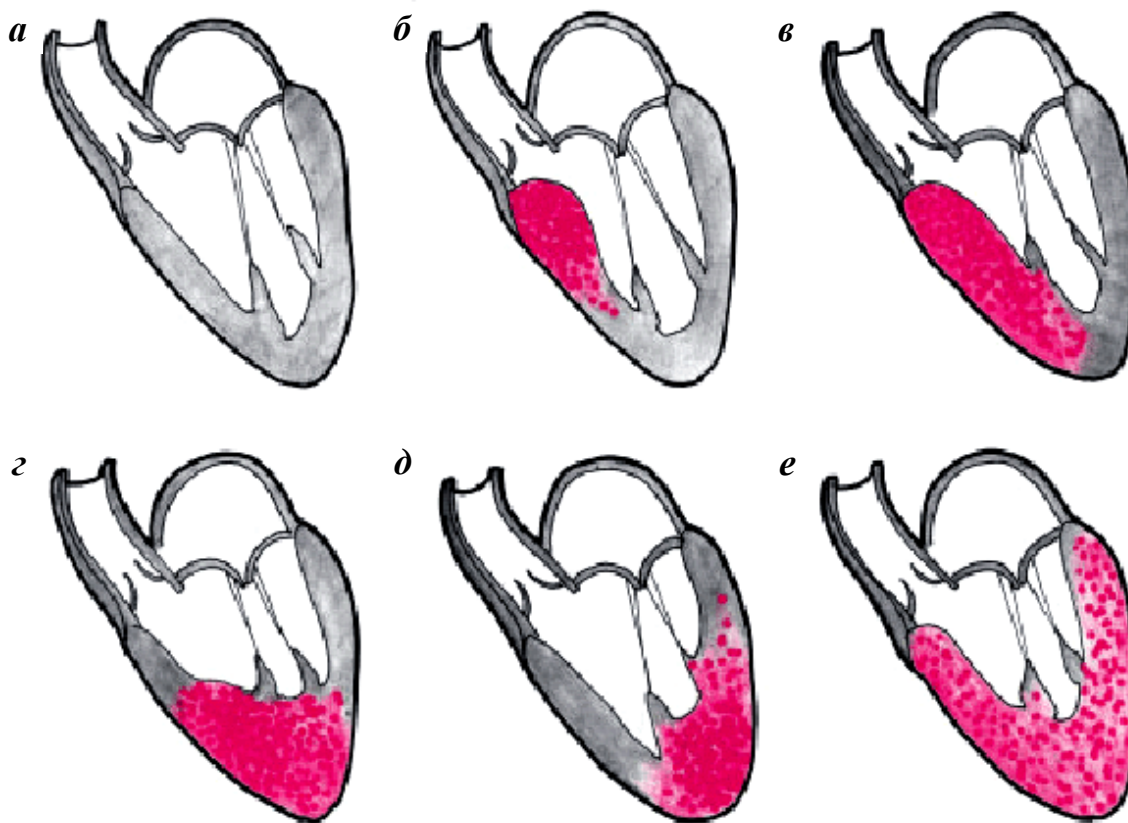


Рис. 3. Схематическое изображение различных форм асимметричной (б-д) и симметричной (е) ГКМП:

a — норма; *б* — преимущественная гипертрофия верхней части МЖП; *в* — гипертрофия верхней, средней и нижней частей МЖП; *г* — гипертрофия нижней части МЖП и верхушки ЛЖ; *д* — преимущественная гипертрофия верхушки с переходом на переднюю стенку ЛЖ; *е* — симметричная форма ГКМП

Микроскопические изменения включают нарушенную архитектуру желудочка с дезорганизацией клеток миокарда. Определяют изменения в виде классических признаков: феномена *disarray* — неупорядоченное положение миофибрилл и кардиомиоцитов, молекулярные нарушения — избыточное накопление гликогена в кардиомиоцитах. Кардиомиоциты обычно перегружены кальцием, что приводит к нарушению их способности к расслаблению. Изменения кардиомиоцитов проявляются также выраженной гипертрофией с увеличением размеров и гиперхромией ядер. Ядра располагаются под сарколеммой и имеют причудливую форму.

Пучки мышечных волокон миокарда различной толщины беспорядочно расположены, разделены между собой соединительной тканью. Встречаются очаги фиброза в центре пучка, очевидно обусловленные

ишемическими повреждениями. Участки аномально ориентированных волокон окружены гипертрофированными, однако обычно расположенными волокнами. Аномалии архитектоники сократительных элементов миокарда встречаются в виде фокусов, сконцентрированных преимущественно в области МЖП и свободной стенки ЛЖ. Замещение соединительной тканью и фиброз интерстиция часто обширные, составляют более 5 % (без ГКМП — около 1 %) поля зрения при микроскопическом исследовании. Эндокардиальный фиброз МЖП при ГКМП с обструкцией развивается в области выходного тракта ЛЖ напротив передней створки митрального клапана.

Отмечают патологические изменения интрамуральных коронарных артерий в виде утолщения стенок и сужения просвета.

К морфологическим проявлениям, определяемым при ГКМП, относятся также миокардиальные «мостики», аномальное положение коронарных сосудов, малые аномалии сердца.

Известны существенные нарушения в симпатической иннервации сердца. Наблюдается снижение чувствительности β_1 -адренергических рецепторов, нередко — нарушения связывания медиаторов с β -адренорецепторами, обусловленное их фосфорилированием или секвестрацией. При компенсированной гипертрофии миокарда возможно уменьшение плотности рецепторов β_1 -адренергических и M_2 -мускариновых. Установлено, что гены, кодирующие эти две группы рецепторов, не активируются гемодинамическим стрессом. При этом происходит уменьшение плотности рецепторов и соответствующих мРНК и белков, однако фактически оно является относительным и связано с увеличением массы гипертрофированных кардиомиоцитов.

Патологическая физиология

У больных ГКМП часто определяют высокие показатели систолической функции сердца. Однако увеличение параметров сократительной функции, например, фракции выброса, не обязательно сопровождается увеличением сократительной способности миокарда. Эффективный выброс в общий кровоток может быть уменьшен за счет динамической мышечной обструкции в выходном отделе ЛЖ (рис. 4).

Динамическая обструкция при ГКМП отличается от обструкции, вызванной другими заболеваниями, следующими признаками:

- повышение давления определяется не только на уровне аортального клапана, а на всем протяжении ЛЖ;
- величина градиента давления может значительно варьировать, в отличие от «фиксированного» градиента при заболеваниях аортального клапана;

– при пробах, уменьшающих преднагрузку, увеличивается мышечный субаортальный стеноз и градиент давления вследствие уменьшения полости ЛЖ и размера выносящего тракта.

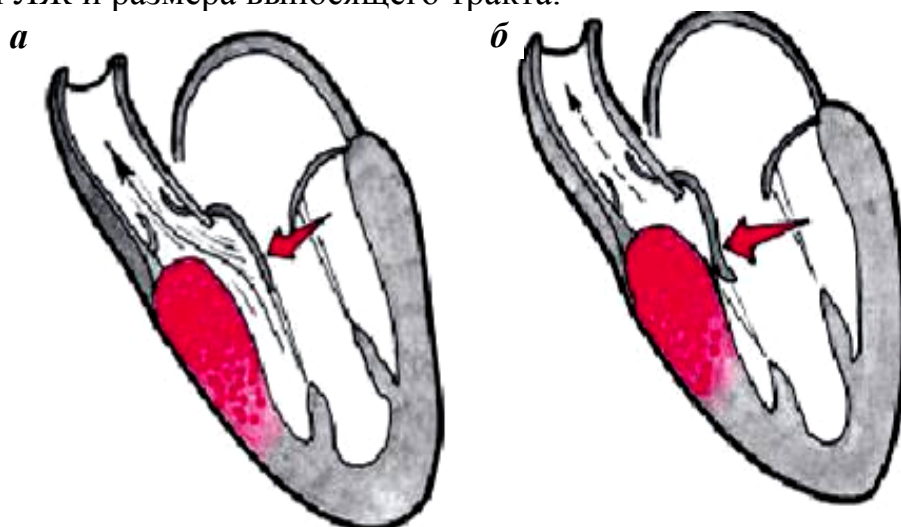


Рис. 4. Схема развития динамической обструкции выносящего тракта при асимметричной обструктивной ГКМП:

а — патологическое движение передней створки митрального клапана в сторону гипертрофированной верхней части МЖП (эффект Вентури); *б* — смыкание передней створки митрального клапана и МЖП, и кратковременное прекращение изгнания крови в аорту

При аортальном стенозе подобные пробы снижают градиент давления на уровне аортального клапана, поскольку уменьшается кровотока через аортальное отверстие по закону Франка–Старлинга.

Нарушение сократительной функции сердца возможно при сохраненной функции отдельных кардиомиоцитов вследствие изменения формы камеры сердца в результате ремоделирования, связанного с удлинением кардиомиоцитов и неадекватным увеличением подачи энергии для мышечного сокращения.

Одним из механизмов появления градиента давления в полости ЛЖ является обструкция, возникающая под влиянием следующих факторов:

- уменьшение размера выносящего тракта в диастолу;
- гипертрофия ЛЖ, обычно затрагивающая переднебазальные отделы;
- переднее смещение митрального клапана в сторону полости ЛЖ с уменьшением последней;
- увеличение размеров и величины створок митрального клапана;
- гипердинамический тип сокращений ЛЖ, вызывающий высокоскоростной поток через суженный выносящий тракт, вследствие чего митральные створки притягиваются к МЖП, создавая эффект Вентури;

– первичные нарушения в геометрии ЛЖ, затрагивающие папиллярные мышцы и митральный клапан, увеличивающие натяжение сухожильных створочных хорд.

Другой механизм появления градиента давления рассматривают при мышечной обструкции в средней части МЖП. В этом случае аномальные, гипертрофированные и смещенные папиллярные мышцы, прикрепляющиеся короткими хордами к передней створке митрального клапана, создают препятствие для кровотока из выходного тракта ЛЖ. При ЭхоКГ-исследовании из парастернальной позиции по короткой оси определяют папиллярные мышцы, часто располагающиеся на 3 и 9 часах, в отличие от положения папиллярных мышц у здоровых людей на 4 и 8 часах.

Обструкция возникает также при выпячивании гипертрофированной МЖП в сторону свободной стенки левого желудочка, иногда сочетающейся с верхушечной гипокинезией в одном либо нескольких сегментах.

При обструктивной ГКМП с выраженным субаортальным градиентом в 3 % случаев встречается первичный пролапс митрального клапана, и чаще по сравнению с необструктивной формой определяется митральная регургитация. В случае сочетания ГКМП и пролапса митрального клапана с митральной регургитацией нередко возникает нарушение ритма в виде фибрилляции предсердий.

Изменения диастолического наполнения ЛЖ, характерные для ГКМП, обусловлены различными факторами:

- удлинение фазы сокращения, уменьшающее и замедляющее активное расслабление, вызванное обструкцией выходного тракта ЛЖ;
- изменение степени и выраженности активного мышечного расслабления, обусловленное повторным входом Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум;
- ухудшение показателей, отражающих пассивные свойства миокарда, в результате увеличения соединительной ткани и уплотнения ее структуры, вызывающие «жесткость» миокарда;
- удлинение систолы предсердий, нарушение медленного диастолического наполнения в раннюю диастолу, сопровождающееся компенсаторным увеличением позднего диастолического наполнения в результате сокращения предсердий.

В развитии ишемии миокарда или некроза, встречающихся у больных ГКМП, участвуют различные факторы, обусловленные преимущественно нарушениями микроциркуляции:

- частичное сужение интрамиокардиальных коронарных артерий в диастолу вследствие повышения конечного диастолического давления в ЛЖ;
- относительное уменьшение числа капилляров в участках мышечной гипертрофии;
- первичное поражение мелких коронарных артерий;

– повышение потребления кислорода миокардом, обусловленное усилением натяжения стенок вследствие обструкции выходного тракта ЛЖ в покое;

– преходящая систолическая обструкция эпикардиальных артерий мышечными «мостиками».

У больных ГКМП во время стресс-теста при увеличении частоты сердечных сокращений отмечают снижение коронарного кровотока и потребления лактата миокардом.

Аритмии сердца при ГКМП часто обуславливают гемодинамические нарушения и синкопальные состояния вследствие укорочения периода наполнения ЛЖ в диастолу, вызывающего развитие ишемии миокарда, а также увеличение обструкции выходного тракта ЛЖ.

Клиника

Клинические симптомы ГКМП могут появляться в любом возрасте, от раннего детства до глубокой старости, они неспецифичны и многообразны.

При отсутствии клинических симптомов заболевания у детей, подростков, молодых спортсменов во время или после физической нагрузки нередко развивается ВСС. Причинами ВСС могут служить фибрилляция желудочков, спонтанная желудочковая тахикардия, острое появление или усиление обструкции выходного отдела ЛЖ, нарушения кровенаполнения ЛЖ, острая коронарная недостаточность.

Исследователями установлено, что среди спортсменов-профессионалов, баскетболистов и легкоатлетов, в случаях ВСС у 10–12 % выявляют морфологические признаки ГКМП различной степени выраженности. Скрининговое исследование при ГКМП не проводится, поэтому диагностика возможна, помимо морфологических исследований, *post factum* на основании выявления факторов риска развития ВСС и генетического обследования членов семьи умершего. Существуют прогностические неблагоприятные факторы, доступные для выявления (табл. 3).

Таблица 3

Факторы риска внезапной смерти при ГКМП

Основные факторы риска	Индивидуально возможные факторы
Остановка сердца (ФЖ)	Фибрилляция предсердий
Спонтанная постоянная ЖТ	Ишемия миокарда
Семейная история ВСС	Обструкция выходного отдела ЛЖ
Синкопальные состояния	Высокий риск мутаций, ассоциированных с тяжелым прогнозом
Толщина стенки ЛЖ ≥ 30 мм	Интенсивное физическое напряжение
Неадекватный подъем АД при нагрузке	
Непостоянная пароксизмальная ЖТ	

Примечание: ФЖ — фибрилляция желудочков, ЖТ — желудочковая тахикардия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛЖ — левый желудочек, АД — артериальное давление.

Боль в грудной клетке по характеру напоминает типичную стенокардию, поскольку возникает вследствие недостаточности коронарного кровотока при значительной гипертрофии миокарда ЛЖ. Механизмы стенокардитической боли включают также нарушение динамики диастолического расслабления стенки и повышение внутримиекардиального напряжения гипертрофированного ЛЖ. Прием нитратов не купирует ангинозную боль, усиливает степень обструкции и способствует усугублению диастолической дисфункции ЛЖ. Отмечают появление нетипичной стенокардии, развивающейся при нарушениях микроциркуляции, обусловленных снижением кровотока в интрамуральных сосудах.

Синкопе и липотимии у больных ГКМП связывают с пароксизмальными нарушениями ритма сердца (желудочковыми, наджелудочковыми, тахи-, брадиаритмиями); синдромом малого выброса, формирующимся при тяжелой обструкции выходного отдела ЛЖ; а также нейрокардиогенной вегетативной дисфункцией. Частота синкопе варьирует: встречается один раз или многократно в течение жизни, однако независимо от количества эпизодов признак является прогностически неблагоприятным и относится к основным факторам риска ВСС у больных ГКМП

Нарушения ритма сердца относятся к наиболее частой причине ВСС при ГКМП. Отмечают бессимптомное течение аритмий (25 % случаев), как правило, в случае непостоянной ЖТ, а также клинически манифестирующие аритмии, сопровождающиеся типичными субъективными признаками в виде сердцебиения, «перебоев в работе сердца». Спектр аритмий сердца разнообразен: экстрасистолия, наджелудочковые и желудочковые тахикардии, брадиаритмия, фибрилляция предсердий и желудочков, блокада передней и левой ножки пучка Гиса. Причинами аритмий считают морфологическую дезорганизацию миофибрилл, наличие дополнительных проводящих путей, в качестве триггера — ишемию миокарда.

Одышка, слабость, головокружение у многих больных возникают в случае развития диастолической дисфункции (в то время как систолическая функция остается неизменной) и предшествуют развитию прогрессирующей сердечной недостаточности. В дальнейшем может развиваться смешанная, диастолическая и систолическая, дисфункция, сопровождающаяся признаками недостаточности кровообращения, левожелудочковой или бивентрикулярной, с дилатацией камер сердца. Одышка обусловлена повышением конечного диастолического давления в ЛЖ, давления в левом предсердии и легочных венах.

Диагностика

При *физикальном исследовании* больных с ГКМП определяют признаки, характерные для гипертрофии ЛЖ: усиление или двойной верхушечный толчок (усиленное сокращение левого предсердия, затем ЛЖ), смещение левой границы относительной тупости сердца влево и вниз; обструкция его выходного отдела: систолическое дрожание вдоль левого края грудины, дующий систолический шум на верхушке и по левому краю грудины, усиливающийся при физической нагрузке, пробе Вальсальвы. Систолический шум громкий, грубый нарастающе-убывающий, не проводится на сосуды шеи, отстоит от I тона на значительное расстояние (рис. 5). Его ослабление наблюдается при снижении сократительной функции миокарда ЛЖ, приеме β -адреноблокаторов (БАБ), повышении АД в горизонтальном положении больного.



Рис. 5. Фонокардиограмма при обструктивной форме ГКМП (систолический шум нарастающе-убывающий отстоит от I тона):
S — систола, D — диастола, I, II, IV — тоны сердца

Тоны сердца обычно не изменены, возможно, расщепление I тона вследствие несинхронного сокращения левого и правого желудочков. Появление систолического шума регургитации в области верхушки сердца с иррадиацией в левую подмышечную область свидетельствует о дилатации ЛЖ и растяжении атриовентрикулярного кольца.

Акцент II тона во втором межреберье слева появляется в случае значительного повышения давления в легочной артерии. В области верхушки сердца может выслушиваться пресистолический ритм галопа

за счет появления патологического IV тона сердца, изредка отмечается парадоксальное расщепление II тона на аорте.

Основным методом диагностики ГКМП является *ЭхоКГ-исследование*, позволяющее выявлять гипертрофию ЛЖ (обычно асимметричную, с сегментарным или диффузным утолщением стенок), иногда сопровождающуюся уменьшением размера полости. Толщина стенки ЛЖ, МЖП при ГКМП составляет 15 мм и более, вместе с тем меньшая толщина (13–14 мм) также возможна при исключении других причин гипертрофии ЛЖ. В случае асимметричной гипертрофии ЛЖ признаком ГКМП считают увеличение отношения толщины МЖП к толщине задней стенки в диастолу более 1,6 (рис. 6).

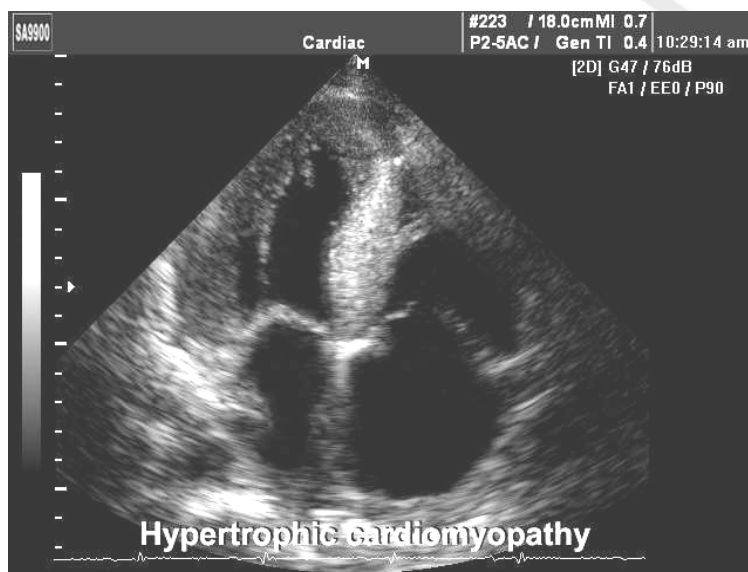


Рис. 6. Эхокардиограмма больного с ГКМП: гипертрофия МЖП

Выделяют следующие ЭхоКГ-признаки необструктивной ГКМП:

- гипертрофия стенки ЛЖ;
- уменьшение полости ЛЖ;
- дилатация левого предсердия;
- митральная регургитация;
- нарушение диастолической функции ЛЖ.

Толщину стенок ЛЖ рекомендуют измерять в конце диастолы и количественно характеризовать степень гипертрофии: незначительная — 12–14 мм, умеренная — 14–16 мм, значительная — 16–18 мм, выраженная — 18–20 мм, высокой степени — >20 мм. С целью определения типа гипертрофии рассчитывают индекс относительной толщины стенок в диастолу (ИОТд) по формуле:

$$\text{ИОТд} = (\text{толщина МЖП} + \text{толщина ЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ},$$

где МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер.

При индексе массы миокарда (ИММ) ЛЖ $< 118 \text{ г/м}^2$ и ИОТд $< 0,45$ геометрическую модель ЛЖ считают нормальной; ИММ ЛЖ $\geq 118 \text{ г/м}^2$ и ИОТд $< 0,45$ свидетельствует об эксцентрической гипертрофии ЛЖ; ИММ ЛЖ $\geq 118 \text{ г/м}^2$ ИОТд $\geq 0,45$ — о концентрической гипертрофии ЛЖ (рис. 7).

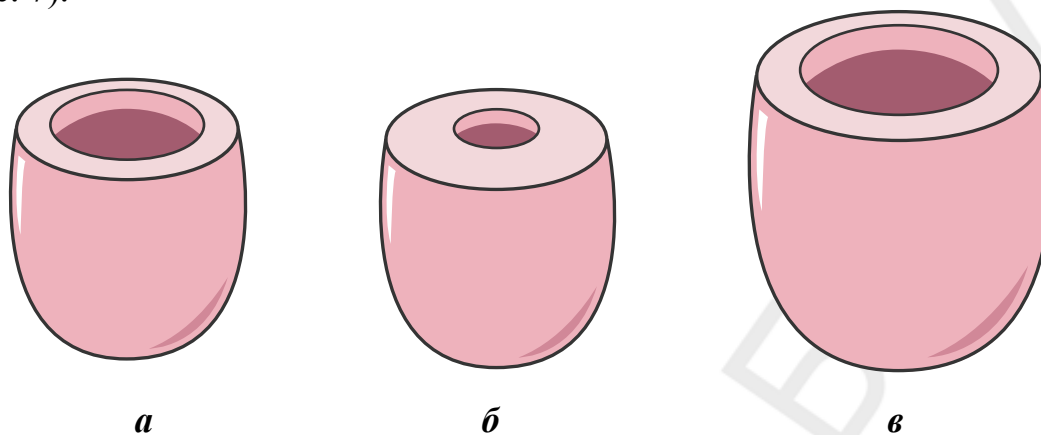


Рис. 7. Геометрическая модель сердца:

а — при нормальной толщине стенок; *б* — концентрической гипертрофии; *в* — эксцентрической гипертрофии

ЭхоКГ-признаки у больных обструктивной ГКМП включают:

- значительную гипертрофию и гипокинезию (амплитуда движения менее 3 мм) МЖП и стенок ЛЖ;
- переднесистолическое движение створок митрального клапана;
- среднесистолическое прикрытие створок аортального клапана;
- увеличение скорости потока в выносящем тракте ЛЖ (LVOT) и систолического градиента давления между ЛЖ и аортой;
- смещение скорости потока во вторую половину систолы;
- дилатацию левого предсердия;
- патологическую митральную регургитацию;
- нарушение диастолической функции ЛЖ;
- наличие турбулентного потока в LVOT при цветовом доплеровском исследовании.

Аномалии папиллярных мышц (гипертрофия, топографические особенности), увеличение размеров створок митрального клапана, изменение геометрии ЛЖ (форма «песочных часов» вследствие сужения выходного отдела), переднесистолическое движение передней створки митрального клапана, систолическое дрожание створок аортального клапана описывают как непостоянные признаки, характерные для обструктивной ГКМП. При необструктивной форме определяют признаки гипертрофии верхушечной области ЛЖ.

Большое значение для определения прогноза заболевания имеет измерение градиента давления в выходном отделе ЛЖ доплеровским методом (рис. 8). Допплерограмма отражает появление динамического гра-

диента давления в выносящем тракте и аорте, обусловленного прикрытием аортального клапана в середине систолы. При этом заметно увеличение максимальной линейной скорости кровотока.

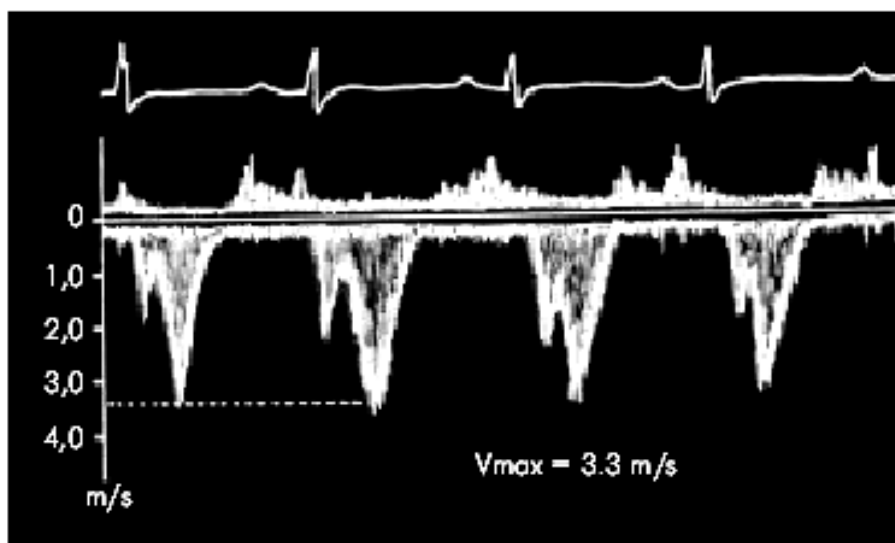


Рис. 8. Форма доплерограммы систолического потока крови в выносящем тракте ЛЖ у больного с ГКМП

Повышение риска ВСС, прогрессирования заболевания и появления симптомов тяжелой сердечной недостаточности отмечают в случае повышения градиента давления более 30 мм рт. ст.

ЭКГ-признаки при ГКМП неспецифичны, часто включают гипертрофию левого предсердия и/или перегрузку, гипертрофию ЛЖ, а также изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента RS–T и инверсия зубца T). Вместе с тем нарушения кровотока в интрамуральных сосудах могут проявляться патологическими зубцами Q во II, III, aVF — и левых грудных отведениях либо в результате гипертрофии МЖП — в правых грудных отведениях. Гигантские отрицательные зубцы T в грудных отведениях встречаются при гипертрофии верхушечной области ЛЖ (рис. 9).

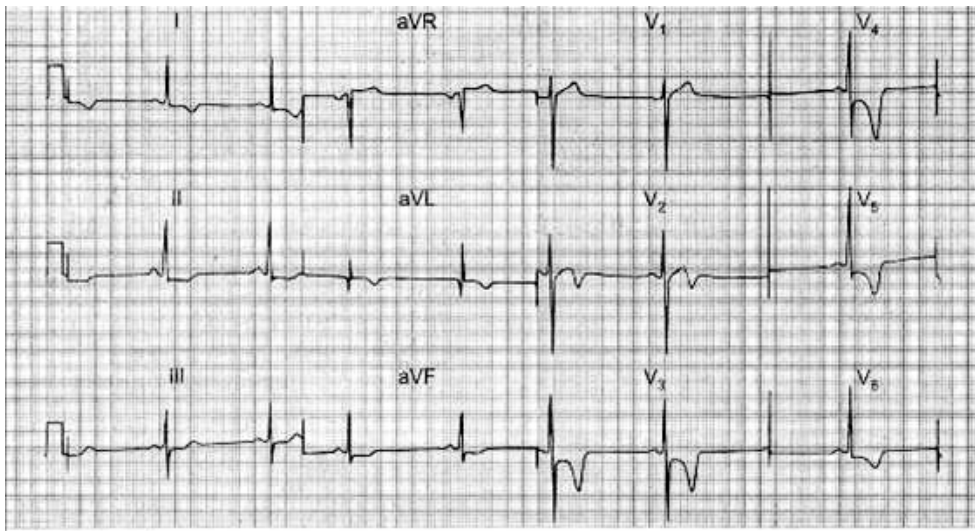


Рис. 9. ЭКГ больного с обструктивной ГКМП

Нарушения ритма и проводимости, характерные для ГКМП, диагностируют при динамической регистрации электрокардиограммы в течение суток (суточное холтеровское мониторирование). На стандартной электрокардиограмме в 12 отведениях возможно выявление экстрасистолии, синдрома преждевременного возбуждения желудочков, синдрома WPW, блокады передней и/или левой ножки пучка Гиса, удлиненный интервал QT.

Велоэргометрическая проба проводится в случае отсутствия или невыраженной обструкции выходного тракта ЛЖ. Поскольку при высоком градиенте давления левый желудочек/аорта проба с физической нагрузкой может привести к усилению или появлению синдрома малого выброса, ВСС, нарушениям ритма и проводимости сердца, ее выполнение не рекомендуют.

Ориентироваться на *рентгенологические признаки* в случае рутинного исследования (обзорная рентгенограмма грудной клетки) при ГКМП не целесообразно, поскольку они отражают симптомы, типичные для гипертрофии ЛЖ любого происхождения. Томографическое рентгенологическое исследование, исследование методом магнитно-резонансной или многослойной спиральной компьютерной томографии, позитронной эмиссионной томографии более информативны, однако относятся к дорогим методам диагностики, выполнение которых возможно не у всех больных.

Радиоизотопное исследование, вентрикулография и сцинтиграфия миокарда, выполненные в покое не позволяют определить признаки ГКМП. Диагностируют неспецифические признаки в виде уменьшения полости левого желудочка, повышения фракции выброса, повышения накопления радиоизотопа в зонах гипертрофии миокарда.

Зондирование полостей сердца и коронаровентрикулографию применяют с целью выявления характера и степени нарушений внутрисердечной гемодинамики перед оперативным лечением больного с ГКМП. При этом исследовании определяют давление в полостях сердца и в выно-

сящем тракте ЛЖ в покое, а также при провокационных пробах (проба Вальсальвы, инфузия изопроterenолола, вдыхание амилнитрита), сократимость и размер левого желудочка, наличие или отсутствие ишемической болезни сердца. При коронарографии обычно не выявляют признаки стенозирующего атеросклероза.

В случае выполнения *биопсии миокарда* ориентируются на следующие, характерные для ГКМП, морфологические признаки:

- миофибриллы короткие, прерываемые соединительной тканью;
- ядра кардиомиоцитов крупные, вытянутой нестандартной формы;
- наблюдаются очаги фиброза;
- дегенеративные изменения миокарда с исчезновением миофибрилл;
- хаотичное расположение миофибрилл с закручиванием концевых отделов.

Дифференциальный диагноз

ГКМП дифференцируют с заболеваниями, симптомом которых является гипертрофия ЛЖ: пороки клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца (ИБС), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), генетическими синдромами, протекающими с гипертрофической кардиомиопатией.

Клинические признаки *клапанного стеноза устья аорты* подобны проявлениям ГКМП: стенокардитические боли в грудной клетке, синкопальные состояния, головокружение, систолическое дрожание вдоль левого края грудины, смещение границы сердца влево и вниз, грубый систолический шум. Вместе с тем при пороке в отличие от ГКМП верхушечный толчок усиленный, приподнимающий, но не двойной; систолический шум при пороке сливается с I тоном, а не отстоит от него; эпицентр выслушивания шума во II межреберье справа от грудины, а не верхушка или левый край грудины; имеется зона проведения шума — на сосуды шеи; при пробе Вальсальвы шум ослабевает, а не усиливается. Анамнестические указания свидетельствуют об отсутствии семейных случаев заболевания, случаев ВСС в семье, возможно упоминание о перенесенной острой ревматической лихорадке.

Результаты ЭхоКГ-исследования при клапанном стенозе устья аорты свидетельствуют о поражении створок аортального клапана, утолщении и уплотнении их и стенок аорты.

Врожденная аномалия выносящего тракта ЛЖ — *дискретный субаортальный стеноз*, имеет общие признаки с ГКМП. Заболевание выявляется часто случайно при выслушивании систолического шума, который не отличается от такового при клапанном стенозе устья аорты и ГКМП. Эпицентр выслушивания шума — на верхушке и в четвертом межреберье,

при функциональных пробах изменения интенсивности систолического шума подобны таковым при клапанном стенозе устья аорты.

Важным диагностическим признаком является выслушивание протодиастолического шума по левому краю грудины, обусловленного аортальной регургитацией. Может появляться мезодиастолический шум над верхушкой сердца, его происхождение связано с относительным стенозом митрального клапана вследствие ограничения движения передней створки митрального клапана.

Выраженность клинических проявлений: одышка при физической нагрузке, боли в сердце, сердцебиение, усталость, синкопальные состояния — не зависят от систолического градиента давления.

Порок развивается вследствие неполной атрофии *bulbus cordis*, что приводит к сужению выносящего тракта ЛЖ и появлению характерных симптомов либо вследствие аномального развития эндокардиальной ткани в предсердно-желудочковом канале и появления фиброзного кольца.

Описано 2 типа дискретного субаортального стеноза. Первый тип характеризуется наличием тонкой мембраны, расположенной на несколько миллиметров ниже, чем полулунные клапаны, и вызывающей сужение выносящего тракта ЛЖ.

При втором типе дискретного субаортального стеноза фиброзно-мышечное кольцо, расположенное под клапаном аорты, имеет толщину до 1 см и находится ниже, чем мембрана при первом типе заболевания, вовлекается в процесс и передняя створка мембранного клапана. При этом типе дискретного субаортального стеноза развиваются выраженное сужение выносящего тракта и гипертрофия ЛЖ.

Существует еще одна разновидность сужения выносящего тракта ЛЖ диффузного характера — «тунелеподобное» сужение. Заболевание относится к быстро прогрессирующим аномалиям и может быть причиной смерти в раннем детском возрасте. Быстрое прогрессирование заболевания и неблагоприятный исход обусловлены другими сопутствующими дефектами развития сердца: открытым артериальным протоком, коарктацией аорты, дефектом межжелудочковой перегородки, стенозом устья легочной артерии.

Дискретный стеноз аорты часто осложняется инфекционным эндокардитом.

При ЭхоКГ не всегда удается вывить субаортально расположенную мембрану или фиброзно-мышечное кольцо. Существенным эхокардиографическим признаком является раннее систолическое прикрытие клапана аорты. Систолическое прикрытие характерно и для больных с ГКМП. Однако при гипертрофической кардиомиопатии оно происходит в середине систолы, а при дискретном стенозе в начале диастолы и связано с турбулентным движением крови при нарушении движения створок аорты.

У лиц пожилого возраста проводится дифференциальный диагноз ГКМП с ИБС. Выявляют факторы риска, характерные для ИБС (мужской пол, возраст для мужчин более 55 лет, для женщин более 65 лет, АГ, дислипидемия, гиподинамия, избыточная масса тела и др.). Ангинозные боли в грудной клетке часто представляют типичную стенокардию и купируются приемом нитроглицерина.

Признаками ИБС на ЭКГ являются проявления хронической коронарной недостаточности, очаговые и рубцовые изменения. В случае нормальной ЭКГ при пробе с дозированной физической нагрузкой провоцируют развитие коронарной недостаточности, при стресс-тесте участки дискинезии определяют в области любой стенки, в отличие от ГКМП, при которой отмечают гипокинезию МЖП. Значительная гипертрофия МЖП не характерна для ИБС, к тому же ЭхоКГ-признаки уплотнения, повышения интенсивности, расширения восходящего отдела аорты свидетельствуют об ИБС. При коронарографии выявляют стенозирующий атеросклероз коронарных артерий или поражение дистального русла миокарда как признак микроваскулярного поражения.

На поздних этапах развития ГКМП изредка появляется дилатация камер сердца, в этом случае проводится дифференциальный диагноз с ДКМП. Одним из первых синдромов при ДКМП является увеличение размеров сердца, случайно выявленное при обследовании пациента, часто не предъявляющего жалоб на состояние здоровья. Второй характерный синдром, аритмия сердца, также длительно может протекать без патологических субъективных ощущений. Развитие сердечной недостаточности и тромбоэмболические осложнения, как правило, клинически манифестируют, однако на поздних этапах развития заболевания. При аускультации определяют ослабление I тона сердца и систолический шум митральной и/или трикуспидальной регургитации.

В дифференциальной диагностике важны результаты ЭхоКГ-исследования, выявляющие значительное увеличение всех камер сердца без или с минимальными признаками гипертрофии его стенок. Отмечают снижение сократительной систолической функции миокарда.

Радиоизотопное исследование позволяет выявить равномерное снижение радиофармпрепарата в миокарде.

Увеличение конечного диастолического объема, уменьшение фракции выброса и увеличение конечного систолического объема определяют в случае выполнения вентрикулографии. При зондировании сердца определяют значительное снижение сократимости миокарда, повышение конечного диастолического объема.

Результаты субэндомиокардиальной биопсии показывают характерные для ГКМП нарушения: беспорядочную гипертрофию мышечных волокон, дистрофические изменения кардиомиоцитов, их некроз, интер-

стициальный фиброз, заместительный фиброз, небольшие лимфогистиоцитарные инфильтраты.

Гипертрофия миокарда развивается при многих *наследственных заболеваниях*, обусловленных нарушениями обмена веществ, митохондриальной, нейромышечной и эндокринной патологией.

Основные наследственные заболевания, вызванные мутацией в генах, а также другие заболевания, приводящие к гипертрофии ЛЖ помимо ГКМП:

1. Первичные генетические нарушения, протекающие с гипертрофией ЛЖ:

- а) синдром Нуна;
- б) атаксия Фредерика;
- в) лентигиноз.

2. Заболевания с усиленной адаптивной реакцией в виде гипертрофии ЛЖ:

- а) ренальная и афро-карибская гипертензия;
- б) «атлетическое» сердце;
- в) ожирение.

3. Заболевания с метаболическими нарушениями и гипертрофией ЛЖ:

- а) новорожденные от матерей, имеющих сахарный диабет;
- б) амилоидоз;
- в) гликогенозы;
- г) митохондриальные миопатии;
- д) феохромоцитомы;
- е) врожденные нарушения аминокислотного обмена;
- ж) болезнь Фабри.

Наследственные заболевания, как правило, манифестируют системными нарушениями, диагностируемыми в раннем детстве, клинические признаки поражения сердца выявляют в числе других симптомов, однако осложнения сердечной патологии часто определяют жизненный прогноз.

Синдром Нуна (Noonan) относится к заболеваниям с аутосомно-доминантным наследованием. Помимо обструктивной ГКМП определяют характерные признаки и нарушения: низкий рост, пронос век, оттопыренные уши, эпикантус, критпторхизм, диастаз прямых мышц живота, деформацию скелета (*spina bifida*, *pectus excavatum* и т. д.), умственную отсталость, гипертелоризм, короткую и широкую шею, низкую линию роста волос сзади, стеноз клапанов легочной артерии.

Атаксия Фридрейха (Friedreich) относится к наследственным спинocereбральным атаксиям с аутосомно-рецессивным, иногда аутосомно-доминантным наследованием. Протекает с асимметричной ГКМП, нередко с обструкцией выходного тракта ЛЖ, нарушениями ритма, удлинением интервала QT. Атаксия напоминает спинную сухотку, сухожильные рефлексы отсутствуют, наблюдаются нистагм, скандированная речь, часто

хореитические движения, кифоз, атрофия зрительного нерва, глухота, слабоумие, врожденные пороки сердца.

Течение и прогноз

Выделяют пять основных вариантов течения и исходов ГКМП:

- стабильное, доброкачественное течение;
- внезапная смерть;
- прогрессирующее течение;
- «конечная стадия», обусловленная прогрессированием сердечной недостаточности;
- развитие фибрилляции предсердий и связанных с ней осложнений.

Семейная форма ГКМП часто протекает с обструкцией выходного отдела и выраженной гипертрофией ЛЖ. Обструкция выходного отдела ЛЖ при ГКМП является важным фактором, определяющим прогрессирование сердечной недостаточности и увеличение риска развития смертельных осложнений. В случае базального градиента ≥ 30 мм рт. ст. выживаемость больных составляет в среднем 6 лет. У больных с обструкцией выходного отдела ЛЖ относительный риск общей смертности и развития тяжелой сердечной недостаточности в 2 раза выше, смертность от сердечной недостаточности и риск развития инсульта (в возрасте 40 лет и более) — в 4,4 раза выше по сравнению с пациентами без обструкции.

Данные о смертности при ГКМП значительно варьируют — в специализированных центрах, изучающих кардиомиопатии, она составляет 3–6 %; в общей популяции сообщают о более низких ее значениях — 0,2 %.

Лечение

Лечение больных ГКМП определяется согласно форме заболевания, прогнозу, риску развития ВСС, прогрессирования сердечной недостаточности, наличию или отсутствию жизнеугрожающих аритмий. Основными задачами лечения являются мероприятия по облегчению симптомов заболевания, предупреждению осложнений и профилактике ВСС.

Общие мероприятия включают ограничение значительных физических нагрузок. Не рекомендуют все виды интенсивной аэробной (спринтерский бег, футбол, теннис) или силовой нагрузки (тяжелая атлетика, слалом, подводное плавание, альпинизм). Предпочтение отдается бегу трусцой, езде на велосипеде, плаванию в спокойном режиме, с произвольной скоростью, с обязательной предварительной консультацией лечащего врача.

Целесообразность лечения необструктивной ГКМП у асимптомных больных не установлена.

Медикаментозное лечение проводится в случае клинических проявлений заболевания с целью уменьшения градиента давления в выходном отделе левого желудочка, степени гипертрофии ЛЖ, стабилизации электрической активности сердечной мышцы, и коррекции признаков сердечной недостаточности.

Основными группами препаратов в лечении ГКМП являются β -адреноблокаторы (БАБ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК), при нарушениях сердечного ритма используют дизопирамид и амиодарон.

БАБ относятся к препаратам, позволяющим достичь эффекта в лечении у 30–60 % больных с обструктивной и необструктивной формой ГКМП.

К основным фармакологическим эффектам БАБ относятся: гипотензивный, антиангинальный, антиаритмический, понижение сердечного выброса, угнетение автоматизма синоатриального узла, подавление эктопических очагов в предсердиях, атрио-вентрикулярном узле, желудочках, урежение частоты сердечных сокращений, уменьшение силы сердечных сокращений и потребности миокарда в кислороде.

Применяемые при ГКМП препараты (пропранолол, атенолол, метопролол, соталол, надолол) снижают активность симпатoadреналовой системы при физическом и эмоциональном напряжении, тем самым улучшают качество жизни больных: уменьшается сердцебиение и одышка, купируется и/или предупреждается развитие болевого стенокардитического синдрома. БАБ предотвращают повышение градиента давления при латентной и лабильной обструкции в выходном отделе левого желудочка, а также вызывают регрессию гипертрофии миокарда. Однако препараты этого класса не оказывают существенного влияния на выживаемость больных ГКМП.

Применяют преимущественно БАБ без внутренней симпатомиметической активности. Накоплен опыт использования средних и максимально эффективных (120–240 мг) доз пропранолола. Начинают с 20 мг 3–4 раза в день, постепенно увеличивают дозу, до достижения эффективной, под контролем частоты сердечных сокращений и АД.

Поскольку большие дозы пропранолола вызывают появление нежелательных побочных реакций (утомляемость, сонливость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, нарушения сна, артериальная гипотензия и т. д.), в случае необходимости значительного повышения дозы препарата прибегают к кардиоселективным БАБ. Симптомы хронической сердечной недостаточности не являются противопоказанием для продолжения терапии БАБ, однако назначают рекомендованные в этих случаях препараты (метопролол, бисопролол, карведилол) с медленным титрованием дозы согласно рекомендациям по лечению сердечной недостаточности.

Применение БКК считают оправданным, патогенетическим, по сравнению с БАБ, поскольку препараты этого класса снижают уровень свободного кальция в кардиомиоцитах, нормализуя их сокращение, подавляют процессы гипертрофии миокарда, снижают его сократимость. Оказывая отрицательный инотропный и хронотропный эффекты, БКК уменьшают субъективные клинические признаки заболевания.

Фармакологическое действие верапамила: антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое. Блокирует кальциевые каналы (действует с внутренней стороны клеточной мембраны) и понижает трансмембранный кальциевый ток. Взаимодействие с каналом определяется степенью деполяризации мембраны: более эффективно блокирует открытые кальциевые каналы деполяризованной мембраны. В меньшей степени влияет на закрытые каналы поляризованной мембраны, препятствуя их активации. Незначительно влияет на натриевые каналы и α -адренорецепторы.

Уменьшает сократимость, частоту водителя ритма синусного узла и скорость проведения в атриовентрикулярном узле, расслабляет гладкие мышцы (в большей степени артериол, чем вен), вызывает периферическую вазодилатацию, понижает общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает постнагрузку.

Повышает перфузию миокарда, уменьшает диспропорцию между потребностью и снабжением сердца кислородом, способствует регрессу гипертрофии левого желудочка, понижает АД. У пациентов с неосложненной ГКМП улучшает отток крови из желудочков.

Верапамил, обладающий преимущественно кардиопротективным действием, улучшает диастолическую функцию ЛЖ, повышает толерантность больных к физической нагрузке, снижает субаортальный градиент в покое. Он обеспечивает эффективное лечение 60–80 % больных при obstructивной форме ГКМП, в том числе в случае рефрактерности к БАБ.

Поскольку применение верапамила сопровождается снижением общего периферического сосудистого сопротивления и уменьшением постнагрузки, у больных со значительной обструкцией возможно быстрое повышение градиента давления в ЛЖ, вследствие которого развивается отек легких, кардиогенный шок или ВСС. В связи с опасностью серьезных осложнений верапамил назначают с осторожностью больным с высоким давлением в легочной артерии, тяжелой обструкцией выходного отдела ЛЖ, признаками сердечной астмы.

Противопоказаниями к назначению верапамила служат: гиперчувствительность, тяжелая гипотензия, атриовентрикулярная блокада II и III степени, хроническая сердечная недостаточность высокого функционального класса, синдром WPW, синоатриальная блокада, синдром Морганьи–Адамса–Стокса.

Применяют верапамил (предпочтительнее формы с замедленным высвобождением) в дозе 20–40 мг 3 раза в сутки с постепенным увеличением (при хорошей переносимости препарата) до 160–240 мг под контролем частоты сердечных сокращений (в покое 60 уд. в 1 мин). Существует мнение, что выживаемость больных с необструктивной формой ГКМП, получающих верапамил выше, чем у получавших плацебо. Однако убедительные данные по эффективности влияния верапамила на конечные точки лечения больных ГКМП (увеличение продолжительности жизни) не получены.

Не получены доказательства, свидетельствующие об эффективности лечения ГКМП комбинированной терапией, включающей БАБ и БКК, по сравнению с проведением монотерапии. Большинство исследований по оценке результатов лечения больных ГКМП нерандомизированные и неконтролируемые.

В случае выявления жизнеугрожающих аритмий (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия) и основных факторов риска развития ВСС, наиболее адекватным методом лечения является имплантация *кардиовертера-дефибриллятора* (класс I, уровень доказательности В; и класс IIa уровень доказательности С соответственно).

Амиодарон назначают в случае желудочковой тахикардии и/или фибрилляции предсердий (класс IIa, уровень доказательности С) у лиц без факторов риска развития ВСС. С целью первичной профилактики ВСС амиодарон назначают больным ГКМП с одним основным фактором риска развития ВСС или отсутствием таковых (класс IIb, уровень доказательности С).

Фармакологическое действие: антиаритмическое, антиангинальное. Блокирует ионные каналы, главным образом калиевые, в меньшей степени — кальциевые и натриевые, мембран кардиомиоцитов, тормозит возбуждение α - и β -адренорецепторов. Увеличивает продолжительность потенциала действия всех сердечных структур за счет выраженного снижения его амплитуды. Обладает отрицательным хронотропным влиянием. Симпатолитическая активность и блокада калиевых и кальциевых каналов уменьшают потребность миокарда в кислороде, приводят к отрицательному дромотропному эффекту: замедляется проводимость и удлиняется рефрактерный период в синусном и атриовентрикулярном узлах. Обладая свойством вазодилататора, может снижать сопротивление коронарных сосудов.

При длительном назначении амиодарона необходимо учитывать его проаритмический эффект (развитие полиморфной желудочковой тахикардии) и токсичность у 30 % больных. К побочным действиям препарата относятся: микроотслойка сетчатки, неврит зрительного нерва, гипер- или гипотиреоз, фиброз легких, пневмонит, плеврит, бронхолит, пневмония,

периферические невропатии и/или миопатии, экстрапирамидный тремор, атаксия, черепно-мозговая гипертензия, ночные кошмары, брадикардия, асистолия, атриовентрикулярная блокада, тошнота, рвота, нарушение функции печени, алопеция, эпидидимит, анемия, фотосенсибилизация, аллергические реакции.

Дизопирамид относится к препаратам антиаритмического действия IA класса. Уменьшает скорость деполяризации (фаза 0) и наклон при спонтанной деполяризации (фаза 4), что обусловлено блокадой «быстрых» калиевых каналов. Обладает отрицательным инотропным эффектом, снижает сердечный выброс (с нарастанием конечного диастолического давления в левом желудочке), замедляет проводимость, увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление, не влияя на ЧСС и АД. Слабый холиноблокатор. При в/в введении вызывает сужение коронарных сосудов и увеличивает потребность миокарда в кислороде. При ГКМП дизопирамид (доза 300–600 мг в сут) уменьшает степень переднесистолического движения створки митрального клапана, обструкции и митральной регургитации, положительно влияет на структуру диастолы.

Показаниями к применению служат желудочковые аритмии и экстрасистолы высоких градаций. Препарат противопоказан при гиперчувствительности, атриовентрикулярных блокадах II–III степени, синдроме удлиненного QT. Побочные эффекты ограничивают применение дизопирамида при ГКМП: проаритмогенный эффект, гипотония, прогрессирование сердечной недостаточности, расширение комплекса QRS, атриовентрикулярная блокада I степени, гипогликемия, нарушение зрения, повышение внутриглазного давления, ксеростомия, атония кишечника и мочевого пузыря, диспепсия, головная боль, головокружение, аллергические реакции.

Возникают значительные трудности в лечении больных ГКМП с признаками хронической сердечной недостаточности. Поскольку применение диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), нитровазодилататоров, сердечных гликозидов приводит к повышению градиента давления в выходном отделе ЛЖ и усугублению симптомов заболевания, их назначение противопоказано в случае выявления градиента обструкции в покое и/или при провокациях.

Вместе с тем известно, что ингибиторы АПФ стимулируют регресс гипертрофии миокарда посредством прямой блокады локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и предотвращают действие на миокард ангиотензина II и катехоламинов. На поздних стадиях заболевания при выраженной систолической дисфункции и дилатации полостей сердца (5 % больных) лекарственная терапия проводится соответственно рекомендациям по лечению застойной сердечной недостаточности с осторожным использованием ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов, диуретиков, блокаторов рецепторов ангиотензина II, спиронолактона. Дока-

зательств эффективности БАБ при конечной «дилатационной» стадии ГКМП не получено.

Хирургическое лечение обструктивной формы ГКМП выполняется с 60-х гг. прошлого столетия. Потенциальными кандидатами на оперативное лечение являются 5 % пациентов с обструктивной формой ГКМП и рефрактерностью к медикаментозной терапии. Благодаря совершенствованию методик оперативного лечения (миозэктомия, миосептэктомия), отмечено снижение хирургической летальности: 1–2 % против 2–5 % на фоне медикаментозной терапии. Однако существенного влияния на увеличение продолжительности жизни больных ГКМП хирургическое лечение не оказывает.

Наряду с хирургическим лечением, разрабатываются *новые методы* терапии (транскатетерная алкогольная септальная абляция, двухкамерная электрокардиостимуляция), имеющие определенные достоинства, эффективность которых изучается.

Таким образом, наряду с лекарственной терапией, не позволяющей достичь положительных результатов во всех случаях заболевания, применяют хирургические, малоинвазивные, электрические методы лечения ГКМП.

Критерии эффективного лечения

Определены следующие критерии эффективного лечения больных ГКМП:

- увеличение продолжительности жизни;
- уменьшение степени обструкции выносящего тракта ЛЖ;
- отсутствие жизнеугрожающих нарушений ритма, синкопе, стенокардии;
- предотвращение развития сердечной недостаточности;
- повышение качества жизни — удовлетворительная переносимость бытовых физических нагрузок.

Профилактика

Больные с обструктивной ГКМП относятся к группе риска развития инфекционного эндокардита. С целью профилактики заболевания до выполнения стоматологических, эндоскопических, «малых» хирургических процедур рекомендуется проведение антимикробной терапии. Применяют амоксициллин 2 г (50 мг/кг) внутрь за 1 ч до процедуры или ампициллин 2 г (50 мг/кг) в/м или в/в за 30 мин до процедуры. У лиц с аллергией к пенициллинам рекомендуют ванкомицин 1 г (20 мг/кг) в/в в течение 1–2 ч (введение завершить за 30 мин до процедуры).

В случае развития фибрилляции предсердий проводится стандартная превентивная терапия с целью нормализации частоты сердечных сокращений и предупреждения тромбоэмболических осложнений.

Репозиторий БГМУ

Литература

1. Бокерия, Л. А. Хирургическая коррекция гипертрофической обструктивной кардиомиопатии у детей при помощи оригинального способа / Л. А. Бокерия // Грудная и серд-сосуд. хир. 2003. № 2. С. 22–28.
2. Габрусенко, С. А. Гипертрофическая кардиомиопатия : современное состояние проблемы / С. А. Габрусенко. *Consilium medicum* 2006;1(1) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.
3. Генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии : обзор лит. / С. А. Габрусенко [и др.] // Практикующий врач. 2000. № 18. С. 2–5.
4. Гуревич, М. А. Принципы консервативной терапии гипертрофической кардиомиопатии / М. А. Гуревич. *Consilium Medicum* 2001;1(10) [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/index/media/consilium/01_10/497.shtml.
5. Кардиомиопатии и миокардиты : учеб. пособие / П. Х. Джанашия [и др.]. М., 2000. 128 с.
6. Моисеев, В. С. Изучение генетических детерминант гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертонией и гипертрофической кардиомиопатией / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава, Ю. Л. Караулова // Кардиология СНГ. 2006. № IV(1). С. 182.
7. Современные подходы к лечению больных гипертрофической кардиомиопатией / С. А. Габрусенко [и др.] // Лечащий врач. 2004. № 2. С. 32–37.
8. *Abelman, W. H.* The challenge of cardiomyopathy / W. H. Abelman, B. H. Lorell // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989. № 13. P. 1219–1239.
9. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / D. P. Zipes [et al.] // *J. Am. Coll. Card.* 2006. № 48(5). P. 247–346.
10. AHA/ACCF Scientific Statement on the Evaluation of Syncope / A. Strickberger [et al.] // *Circulation.* 2006. № 113. P. 316–327.
11. *Borja, J.* Hypertrophic cardiomyopathy : combination of beta-blockers and verapamil may be risky / J. Borja, I. Izquierdo, J. Guindo // *BMJ.* 2006. № 333(7558). P. 97.
12. *Clinical* course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort / B. J. Maron [et al.] // *JAMA.* 1999. № 281. P. 650–655.
13. *Clinical* profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities / B. J. Maron [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. № 33. P. 1590–1595.
14. *Coexistence* of mitral valve prolapse in a consecutive group of 528 patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed with echocardiography / R. K. Petrone [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. № 20. P. 55–61.
15. *Contemporary* Definitions and Classification of the Cardiomyopathies / B. J. Maron [et al.] // *Circulation.* 2006. № 113. P. 1807–1816.
16. *Clinical* profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. № 39. P. 301–307.
17. *Davies, M. J.* Hypertrophic cardiomyopathy — pathology and pathogenesis / M. J. Davies, W. J. McKenna // *Histopathology.* 1995. № 26. P. 493–500.
18. *Diagnostic* accuracy of a 2D left ventricle hypertrophy score for familial hypertrophic cardiomyopathy / F. Forissier [et al.] // *Eur. Heart J.* 2005. № 26(18). P. 1882–1886.
19. *Diagnostic* value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children / P. Charron [et al.] // *Eur. Heart J.* 1998. № 19. P. 1377–1382.

20. *Epidemiology* of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population / B. J. Maron [et al.] // *Circulation*. 2000. № 102. P. 858–864.
21. *Force-velocity-length* relations in hypertrophic cardiomyopathy : evidence of normal or depressed myocardial contractility / H. Pouleur [et al.] // *Am. J. Cardiol*. 1983. № 52. P. 813–817.
22. *For the task force* on clinical expert consensus documents, committee for practice guidelines, European society of cardiology, American college of cardiology / B. J. Maron [et al.] // European society of cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy : a report of the American college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents and the European society of cardiology committee for practice guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003. № 42. P. 1687–1713.
23. *Hypertrophic* cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment / E. D. Wigle [et al.] // *Circulation*. 1995. № 92. P. 1680–1692.
24. *Hypertrophic* cardiomyopathy, interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy / B. J. Maron [et al.] // *N. Engl. J. Med*. 1987. № 316. P. 780–789, 844–852.
25. *Hypertrophic* cardiomyopathy : the importance of the site and extent of hypertrophy — a review / E. D. Wigle [et al.] // *Progr. Cardiovasc. Dis*. 1985. № 28. P. 1–83.
26. *Impact* of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and b-adrenergic bloker therapy / L. Fananapazir [et al.] // *Circulation*. 1992. № 85. P. 2149–2161.
27. *Intramural* («small vessel») coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1986. № 8. P. 545–557.
28. *Intraoperative* Doppler echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy : correlations with the obstructive gradient / W. J. Stewart [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1987. № 10. P. 327–335.
29. *Klues, H. G.* Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy : morphologic observations and significance as assessed by two dimensional echocardiography in 600 patients / H. G. Klues, A. Schiffers, B. J. Maron // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995. № 26. P. 1699–1708.
30. *Left* ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy, an angiographic study / J. E. Sanderson [et al.] // *Br. Heart. J*. 1977. № 39. P. 661–670.
31. *Marian, B. J.* Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Marian, R. Roberts // *Circulation*. 1995. № 92. P. 1336–1347.
32. *Maron, B. J.* Hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron // *Lancet*. 1997. № 350. P. 127–133.
33. *McKenna, W. J.* The natural history of hypertrophic cardiomyopathy. In *Cardiomyopathies : clinical presentation, differential diagnosis and management* / W. J. McKenna // *Cardiovasc. Clin*. 1988. № 4. P. 135–149.
34. *McKenna, W. J.* Hypertrophic cardiomyopathy : management, risk stratification, and prevention of sudden death / W. J. McKenna, E. R. Behr // *Heart*. 2002. № 87. P. 169–176.
35. *Mutations* in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy / A. Kimura [et al.] // *Nat. Genet*. 1997. № 16. P. 379–382.
36. *Myocardial* ischemia in hypertrophic cardiomyopathy : contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures / R. O. Cannon III [et al.] // *Circulation*. 1985. № 71. P. 234–243.
37. *Myocardial* perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy : assessment with thallium 201 emission computed tomography / P. T. O'Gara [et al.] // *Circulation*. 1987. № 76. P. 1214–1223.

38. *Natural* history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990 / C. R. Cannan [et al.] // *Circulation*. 1995. № 92. P. 2488–2495.
39. *Nicod, P.* Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death / P. Nicod, P. Polikar, K. L. Peterson // *N. Engl. J. Med.* 1988. № 318. P. 1255–1257.
40. *Noninvasive* assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987. № 10. P. 733–742.
41. *Pacing* in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group / L. Kappenberger [et al.] // *Eur. Heart J.* 1997. № 18. P. 1249–1256.
42. *Pathologic* fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy / S. M. Factor [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. № 17. P. 1343–1351.
43. *Predictors* of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy / S. Maki [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 1998. № 82. P. 774–778.
44. *Prevalence*, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype / T. Kubo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. № 49. P. 2419–2426.
45. *Primary* prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron [et al.] // *Circulation*. 2003. № 107. P. 2872–2875.
46. *Prognostic* determinants in hypertrophic cardiomyopathy : prospective evaluation based on clinical, Holter, hemodynamic and electrophysiological findings / L. Fananapazir [et al.] // *Circulation*. 1992. № 86. P. 730–740.
47. *Sarcomere* protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly / H. Nichimura [et al.] // *Circulation*. 2002. № 105. P. 446–451.
48. *Septal* myotomy-myectomy versus mitral valve replacement in hypertrophic cardiomyopathy / Z. Krajcer [et al.] // *Circulation*. 1989. № 80 (suppl I). P. I-57–I-64.
49. *Spirito, P.* Patterns of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy : assessment by two-dimensional echocardiography / P. Spirito, B. J. Maron // *Am. J. Cardiol.* 1984. № 54. P. 1039–1046.
50. *Sudden* death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathologic profiles / B. J. Maron [et al.] // *JAMA*. 1996. № 276. P. 199–204.
51. *The outcome* of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy / R. Mohr [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989. № 97. P. 666–674.
52. *The task* force on beta-blockers of the European society of cardiology / J. López-Sendó [et al.] // *Eur. heart J.* 2006. № 25(15). P. 1341–1362.
53. *The task* force on infective endocarditis of the European society of cardiology. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis : executive summary // *Eur. Heart J.* 2004. № 25. P. 267–276.
54. *Use* of calcium channel blocking drug in hypertrophic cardiomyopathy / D. R. Rosing [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 1985. № 55 (suppl B). P. 185B–195B.
55. *Verapamil* therapy : a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy : III. Effects of long-term administration / D. R. Rosing [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 1981. № 48. P. 545–553.
56. *Wigle, E. D.* Cardiomyopathy : the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy / E. D. Wigle // *Heart*. 2001. № 86. P. 709–714.
57. *Yorc, P. G.* Patterns and timing of Doppler detected intracavitary and aortic flow in hypertrophic cardiomyopathy / P. G. Yorc, L. Hatle, R. L. Popp // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986. № 8. P. 1047–1058.

Оглавление

Введение	3
Исторические сведения	4
Распространенность	4
Определение	5
Этиология	5
Классификация	9
Патологическая анатомия	9
Патологическая физиология	12
Клиника	15
Диагностика	16
Дифференциальный диагноз	22
Течение и прогноз	25
Лечение	26
Профилактика	31
Литература.....	32

Учебное издание

Трисветова Евгения Леонидовна

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Методические рекомендации

Ответственный за выпуск Н. Ф. Сорока

В авторской редакции

Компьютерный набор Е. Л. Трисветовой

Компьютерный набор Н. М. Федорцовой

Корректор Ю. В. Киселёва

Подписано в печать 29.11.07. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,91. Тираж 150 экз. Заказ 274.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.