Современные подходы к стратификации риска внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией

Н.В. ХАБАРОВА

Научно-исследовательский отдел НОК центр «Метаболический синдром» НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Modern approaches to risk stratification of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy

N.V. KHABAROVA

Research department NOC center «Metabolic syndrome» SRC I.M. Sechenova First MSMU, Russian Ministry of Health

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, стратификация риска, мутации.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, sudden cardiac death, risk stratification, mutations.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) относится к наиболее часто встречающимся вариантам первичного поражения миокарда. Распространенность заболевания колеблется от 1 случая на 1000 населения, достигая среди подростков 1:500 [5, 31].

В настоящее время ГКМП рассматривается как наследственное заболевание, при котором в результате мутаций генов саркомерных белков (β-миозина, α-тропонина, тропонина Т, С и I, актина, тейтина и т.д.) возникают дезориентация кардиомиоцитов с фиброзом или без него, гипертрофия миокарда и патологические изменения сосудов микроциркуляторного русла. Для ГКМП характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Пенетрация неполная и зависит от возраста: в возрасте 10—29 лет — 55%, в возрасте 30—49 лет — 75% и в возрасте старше 50 лет — 95% [2, 3, 14].

Клинически ГКМП является гетерогенным заболеванием с разнообразной клинической картиной, которое встречается во всех возрастных группах [22, 26, 33, 42]. Достаточно часто ГКМП протекает бессимптомно, не проявляясь в течение многих лет, и выявляется случайно при регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) или ультразвуковом исследовании сердца [10, 12, 29, 59]. При этом ГКМП служит одной из наиболее частых причин внезапной сердечной смерти (ВСС), особенно в молодом возрасте. Нередко развитие ВСС может быть первым и по сути единственным симптомом заболевания. ВСС регистрируется в 3—6% случаев у детей и подростков и в 2—4% у взрослых [43]. У других пациентов течение ГКМП сопровождается развитием таких грозных осложнений, как сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и тромбоэмболии [15, 17, 27, 28, 30, 34, 36—39, 49]. Все это позволило выделить следующие варианты клинического течения ГКМП [1, 4]:

— стабильное, при котором заболевание длительное время протекает бессимптомно;

— прогрессирующее, при котором быстро проявляются клинические признаки заболевания, в том числе сердечная недостаточность;

— особый вариант течения «конечная стадия»;

— фибрилляция предсердий и тромбоэмболии;

— ВСС.

Бесспорно, выделение данных вариантов условно, и пациент может в течение жизни иметь различный характер клинических проявлений как следствие «естественного» развития заболевания (т.е. воздействия факторов риска, развития коронарной недостаточности и т.д.), так и позитивного влияния успешной медикаментозной терапии или хирургического и эндоваскулярного лечения. Тем не менее представление о развитии клинического варианта и особенно возможности появления угрожающих жизни осложнений существенно влияет на определение правильной тактики ведения пациента и, в конечном итоге, позволяет продлить его жизнь.

Все это делает весьма актуальным знание существующих и разработку перспективных критериев прогноза течения заболевания и появления угрожающих жизни осложнений. Остановимся, прежде всего, на доказанных факторах риска ВСС.

Наличие в анамнезе больного эпизодов внезапной сердечной смерти, фибрилляции желудочков или устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ). Установлено, что больные с ГКМП, перенесшие эпизоды ВСС или устойчивой ЖТ, имеют наибольший риск повторного развития подоб-

© Н.В. Хабарова, 2014

119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 9

ных состояний. Считается, что примерно 10% таких пациентов имеют в течение года повторные эпизоды ВСС или устойчивой ЖТ. Тем не менее некоторые пациенты, перенесшие эпизод ВСС, в дальнейшем имеют длительный период стабильного течения заболевания [11, 18, 19, 32, 39].

Наличие эпизодов внезапной сердечной смерти в семейном анамнезе. Следует отметить, что случаи ВСС могут быть отмечены и среди ближайших родственников больного с ГКМП. Несмотря на то что в некоторых исследованиях при многофакторном анализе не получено прямой взаимосвязи наличия в семье пациента случаев ВСС с индивидуальным прогнозом [9, 17, 24], тем не менее большинство исследователей [9] рассматривают отягощенный ВСС семейный анамнез как независимый фактор риска. Подобные разночтения могут быть объяснены различными подходами к выявлению эпизодов ВСС. Так, в исследовании P. Elliott и соавт. [17] учитывались только семьи, в которых было 2 эпизода ВСС и более, тогда как в других работах [16, 24] учитывался каждый случай. Кроме того, ни в одном исследовании не удавалось выявить все клинически выраженные случаи заболевания. Не брались в расчет и более дальние родственники.

Обморочные состояния. Ввиду того что обморочное состояние может иметь различное происхождение, необходим тщательный клинический анализ каждого случая, прежде чем их учитывать в индивидуальном прогнозе. В работе P. Spirito и соавт. [57] показано, что обморочные состояния, развивающиеся в результате нарушений ритма сердца, имели прямую и независимую прогностическую ценность только в случае, если они возникали не более чем 6 мес назад. Если же подобные эпизоды возникали в более отдаленные сроки, то их значимость была минимальной. Тем не менее большинство исследователей рассматривают обморочные состояния как важный фактор неблагоприятного прогноза по ВСС, независимо от времени их проявления, особенно в возрасте моложе 40 лет [1, 16, 17].

Неустойчивая желудочковая тахикардия. Если устойчивая ЖТ является одним из основных факторов риска ВСС, то прогностическая значимость эпизодов неустойчивой ЖТ не столь очевидна. Только 1 из 5 исследований показало определенную связь между наличием неустойчивой ЖТ, выявленной при 24-часовом мониторировании ЭКГ, и риском ВСС [6, 13, 17, 19, 35, 60]. Однако в большом проспективном исследовании при многофакторном анализе показано, что наличие эпизодов неустойчивой ЖТ прямо ассоциировано с возможностью развития ВСС, особенно у лиц молодого возраста [16, 47]. Кроме того, показана прогностическая значимость для случаев неустойчивой ЖТ, индуцированной с помощью дозированной физической нагрузки [21]. Вероятно, в дальнейших исследованиях в этой области необходимо учитывать частоту развития пароксизмов и их длительность.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). Изучение влияния выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ на характер течения ГКМП проводилось многими исследователями и базировалось на концепции, согласно которой чем сильнее выражено заболевание, тем выше риск развития осложнений. В полной мере это относится и к случаям ВСС. Многие исследования показали прямую независимую связь максимальной толщины миокарда ЛЖ с риском ВСС, особенно когда толщина миокарда превышает 30 мм [13, 19, 50, 57]. При этом возрастание степени риска носит линейный характер в зависимости от выраженности гипертрофии [58], имея большую степень статистической значимости у более молодых пациентов [56]. Тем не менее в 3 исследованиях [16, 17, 43] в сходных группах больных получены разнонаправленные результаты по влиянию гипертрофии миокарда на развитие ВСС. Вероятно, это связано с различными критериями включения и исключения больных, а также с различным количеством факторов риска, включенных в многофакторный анализ. В целом положительная прогностическая ценность этого фактора риска составляет не более 20%. По имеющимся в нашей клинике данным, большинство больных ГКМП с выраженной гипертрофией миокарда умирают не внезапно, а при прогрессировании сердечной недостаточности [1].

Аномальная реакция артериального давления (АД) при физической нагрузке. Примерно у $^1/_3$ больных ГКМП, особенно молодого возраста, отмечается аномальная реакция АД при дозированной физической нагрузке. Этот симптом определяется как отсутствие прироста АД более чем на 20 мм рт.ст. во время пробы либо падение АД во время нагрузки [51, 54]. В ряде исследований [16, 17, 24, 54] показано, что данный феномен ассоциирован с повышением риска ВСС. Тем не менее неясна связь данного феномена с повышением степени обструкции выносящего тракта ЛЖ, что отмечается у большинства пациентов. Дело в том, что на степень обструкции могут влиять как медикаментозное лечение, так и проведение хирургического лечения. Все это обусловливает невысокую положительную прогностическую ценность аномальной реакции АД при физической нагрузке, однако ее отсутствие имеет высокую отрицательную прогностическую ценность.

Теперь остановимся на клинических и инструментальных признаках, которые имеют возможную прогностическую значимость, но степень ее окончательно не определена.

Обструкция выносящего тракта левого желудочка. Несмотря на то что в большом количестве исследований не выявлено зависимости частоты случаев ВСС от наличия обструкции выносящего тракта ЛЖ [42, 12, 58], некоторые исследователи [16, 24] все-таки отмечают определенную связь повышения риска ВСС у пациентов с ГКМП с наличием и выраженностью градиента давления в выносящем тракте ЛЖ выше 30 мм рт.ст. в покое. В то же время устранение градиента давления после хирургического вмешательства ассоциируется с очень низким риском ВСС [41, 52]. Существенным ограничением использования наличия градиента давления в выносящем тракте ЛЖ как прогностического фактора является его выраженная динамичность. Как показывают исследования [20, 23], градиент может в течение суток варьировать от нуля до весьма выраженных величин, что делает весьма затруднительным индивидуальный прогноз. Тем не менее требует дополнительного изучения влияние повышения градиента давления в выносящем тракте ЛЖ при нагрузке на развитие обморочных состояний и формирование аномальной реакции АД при нагрузке.

Верификация наличия фиброза в миокарде. Выраженный фиброз миокарда у больных ГКМП служит важным структурным признаком этого заболевания и может обусловить развитие желудочковых тахиаритмий [46]. Весьма перспективным является использование для этого позднего контрастирования гадолинием магнитно-резонансных изображений сердца при ГКМП для оценки ри-

ска ВСС. Этот метод позволяет выявить фиброз и рубцы в мышце сердца. Большинство исследований [7, 46, 48] выявляют взаимосвязь наличия феномена позднего контрастирования с желудочковой эктопической активностью и неустойчивой желудочковой тахикардией, но не со случаями ВСС. В более поздних исследованиях показана связь развития ВСС и сердечной недостаточности с феноменом позднего контрастирования, но с весьма низкой прогностической ценностью [48, 53].

Аневризма верхушки левого желудочка. У отдельных больных ГКМП (примерно в 2% случаев) в результате образования рубцовой ткани формируется тонкостенная аневризма верхушки ЛЖ [41]. Впоследствии у этих больных развиваются сердечная недостаточность и конечная стадия заболевания, включая и случаи внезапной смерти. Однако, в связи с ограниченностью данных наблюдений, прогностическая ценность показателя неясна.

Генетические мутации. Так как ГКМП — это генетическая болезнь саркомера, то предполагалось, что определенные мутации генов белков саркомеров, таких как ген тропонина Т, гены тяжелой цепи β-миозина и миозинсвязывающего белка С, могут быть «злокачественными» и обусловливать высокий риск внезапной смерти [8, 25, 45, 63]. Однако последние исследования на более широкой популяции больных с ГКМП показали, что индивидуальный прогноз с использованием генетического типирования весьма ненадежен, так как и у больных со «злокачественными» мутациями течение заболевания могут быть весьма благоприятными, в то время как у больных с «условно-доброкачественными» мутациями отмечается более тяжелое развитие болезни, включая случаи ВСС [55, 61, 62].

Согласно изложенному, нет ни одного надежного фактора прогноза развития и течения ГКМП, за исключением наличия в анамнезе эпизодов ВСС. В связи с этим опираясь на накопленные к настоящему времени данные, Американская ассоциация сердца в 2011 г. приняла следующие рекомендации по оптимизации стратификации риска у больных ГКМП:

Класс рекомендаций I, степень доказательности B [11, 16—19, 24, 28, 32, 39, 57].

Всем пациентам с ГКМП при первичном выявлении заболевания необходимо обязательно определять степень риска ВСС. Для этого изучается:

— наличие в анамнезе больного эпизодов ЖТ, фибрилляции желудочков или случаев ВСС, а также имплантации кардиовертера-дефибриллятора в связи с желудочковыми тахиаритмиями;

— наличие в семейном анамнезе случаев ВСС, а также имплантации кардиовертера-дефибриллятора по поводу желудочковых тахиаритмий;

— наличие внезапных обморочных состояний у молодых больных;

— наличие документированных эпизодов ЖТ (3 и более сокращения сердца с частотой, равной или более 120 уд/мин при холтеровском мониторировании ЭКГ);

— наличие утолщения стенки ЛЖ 30 мм или более.

Класс рекомендаций IIa, степень доказательности B и C [16, 24, 54].

1. Как часть комплексного определения риска внезапной смерти у пациентов с ГКМП необходимо определять реакцию АД при дозированной физической нагрузке.

2. Пациентам с ГКМП, которым не проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора, но она может быть показана при выявлении факторов риска ВСС, обследование нужно проводить не реже 1 раза в 12—24 мес.

Класс рекомендаций IIb, степень доказательности B и C [7, 24, 42, 46, 57].

У отдельных пациентов с ГКМП, у которых прогноз ВСС сомнителен, после оценки вышеперечисленных факторов риска, возможно:

— проведение магнитно-резонансной томографии с использованием контрастирования гадолинием;

— определение двойных или множественных мутаций генов;

— оценка степени обструкции выносящего тракта ЛЖ.

Класс рекомендаций III

У больных с ГКМП нецелесообразно проведение электрофизиологического исследования сердца как способа выявления риска ВСС.

Таким образом, определение индивидуального прогноза развития заболевания возможно, но оно обусловливает необходимость дальнейших исследований на больших когортах пациентов с ГКМП, поиска новых факторов прогноза. Весьма перспективным является изучение возможной взаимосвязи между генотипом, генетическими мутациями пациента и фенотипическими проявлениями заболевания, в том числе характером клинического течения ГКМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю.* Гипертрофическая кардиомиопатия. М: ГЭОТАР 2011.
2. *Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н., Степанов В.А.* Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. Кардиология 2001; 6: 25—30.
3. *Киселев И.О., Федоров В.В., Шляхто Е.В.* Молекулярно-генетические механизмы развития гипертрофической кардиомиопатии. Артериальная гипертензия 2000; 6: 44—51.
4. ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation 2011; 124: 783—831.
5. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophyc Cardiomyopathy. Eur Heart J 2003; 24: 1965—1991.
6. *Adabag A.S., Casey S.A., Kuskowski M.A. et al.* Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in Hypertrophic cardiomiopathy. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 697—704.
7. *Adabag A.S., Maron B.J., Appelbaum E. et al.* Occurence and freqency of arrhytmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1369—1374.

8. *Anan R., Greve G., Thierfelder L. et al.* Prognostic implications of novel beta myosin heavy chain gene mutation that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 1994; 93: 280—285.
9. *Bos J.M., Maron B.J., Ackerman M.J. et al.* Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in Hypertrophic cardiomiopathy. Am J Cardiol 2010; 106: 1481—1486.
10. *Cannan C.R., Reeder G.S., Bailey K.R. et al.* Natural history of hypertrophic cardiomyopathy: a population-based study, 1976 through 1990. Circulation 1995; 92: 2488—2495.
11. *Cecchi F., Maron B.J., Epstein S.E.* Long-term outcome of patients with hyperthrophic cardiomiopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 1283—1288.
12. *Cecci F., Olivotto I., Montereggi A. et al.* Hypertropyic Cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in unselected regional population. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1529—1536.
13. *Cecchi F., Olivotto I., Montereggi A. et al.* Prognostic value of nonsustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in Hypertrophic cardiomiopathy. Heart 1998; 79: 331—336.
14. *Charron P., Dubourg O., Desnos M. et al.* Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophyc cardiomyopathy in a genotyped adult population. Circulation 1997; 96: 1: 214—219.
15. *Elliott P.M., Gimeno J.R., Mahon N.G. et al.* Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with Hypertrophic cardiomiopathy. Lancet 2001; 357: 420—424.
16. *Elliott P.M., Gimeno J.R., Tome M.T. et al.* Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2006; 27: 1933—1941.
17. *Elliott P.M., Poloniecki J., Dickie S. et al.* Sudden death in Hypertrophic cardiomiopathy: identification of high risk patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2212—2218.
18. *Elliott P.M., Sharma S., Varnava A. et al.* Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1596—1601.
19. *Fananaparzir L., Chang A.C., Epstein S.E. et al.* Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy: prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. Circulation 1992; 86: 730—740.
20. *Geske J.B., Sorajja P., Ommen S.R. et al.* Left ventricular outflow tract gradient variability in Hypertrophic cardiomyopathy. Clin Cardiol 2009; 32: 397—402.
21. *Gimeno J.R., Tome-Esteban M., Lofiego C. et al.* Exercise-induced ventricular arrhytmias and risk of sudden cardiac death in patients with Hypertrophic cardiomiopathy. Eur Heart J 2009; 30: 2599—2605.
22. *Harris K.M., Spirito P., Maron M.S. et al.* Prevalence, clinical profile and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2006; 114: 216—225.
23. *Kisilbash A.M., Heinle S.K., Grayburn P.A.* Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hyperthropic obstructive cardiomyopathy. Circulation 1998; 97: 461—466.
24. *Maki S., Ikeda H., Muro A. et al.* Predictors of sudden cardiac death in Hypertrophic cardiomiopathy. Am J Cardiol 1998; 82: 774—778.
25. *Marian A.J., Roberts R.* Molecular genetic basis of Hypertrophic cardiomiopathy: genetic markers for sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 88—99.
26. *Maron B.J.* Hypertrophyc cardiomyopathy: a systematic review. JAMA 2002; 287: 1308—1320.
27. *Maron B.J.* Sudden death in young athletes. N Engl J Med 2003; 349: 1064—1075.
28. *Maron B.J.* Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in Hypertrophic cardiomiopathy. Circulation 2010; 121: 445—456.
29. *Maron B.J., Casey S.A., Poliac L.C. et al.* Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. JAMA 1999; 281: 650—655.
30. *Maron B.J., Doerer J.J., Haas T.S. et al.* Sudden death in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980—2006. Circulation 2009; 119: 1085—1092.
31. *Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M. et al.* Prevalence of Hypertrophic cardiomiopathy a general population of young adults: Echocardiographic analisysis of 4111 subjects in the CARDIA study. Circulation 1995; 92: 785—789.
32. *Maron B.J., Haas T.S., Shannon K.M. et al.* Long-term survival after cardiac arrest in Hypertrophic cardiomiopathy. Heart Rhythm 2009; 6: 993—997.
33. *Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al.* American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on Hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1687—1713.
34. *Maron B.J., Olivotto I., Spirito P. et al.* Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patients population. Circulation 2000; 102: 858—864.
35. *Maron B.J., Savage D.D., Wolfson J.K. et al.* Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertropic cardiomiopathy: a prospective study. Am J Cardiol 1981; 48: 252—257.
36. *Maron B.J., Semsarian C., Shen W.K.* Circadian patterns in the occurrence of malignant ventricular tachyarrhythmias triggering defibrillator interventions in patients with Hypertrophic cardiomiopathy. Heart Rhythm 2009; 6: 599—602.
37. *Maron B.J., Shen W.K., Link M.S. et al.* Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with Hypertrophic cardiomiopathy. N Engl J Med 2000; 342: 356—373.
38. *Maron B.J., Spirito P.* Implantable defibrillators and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomiopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 1118—1126.
39. *Maron B.J., Spirito P., Shen W.K. et al.* Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in Hypertrophic cardiomiopathy. JAMA 2007; 298: 405—412.
40. *Maron M.S., Appelbaum E., Harrigan C.J. et al.* Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2008; 1: 184—191.
41. *Maron M.S., Finley J.J., Bos J.M. et al.* Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in Hypertrophic cardiomiopathy. Circulation 2008; 118: 1541—1549.
42. *Maron M.S., Olivotto I., Betocchi S.* Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hepertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003; 348: 295—303.
43. *McKenna W., Deanfield J., Faruqui A. et al.* Prognosis in Hypertrophic cardiomiopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. Am J Cardiol 1981; 47: 532—538.
44. *McLeod C.J., Ommen S.R., Ackerman M.J. et al.* Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive Hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2007; 28: 2583—2588.
45. *Moolman J.C., Corfield V.A., Posen B. et al.* Sudden death due to troponin T mutation. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 549—555.

46. *Moon J.C., McKenna W.J., McCrohon J.A. et al.* Toward clinical risk assessment in Hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1561—1567.
47. *Monserrat L., Elliott P.M., Gimeno J.R. et al.* Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 873—879.
48. *O'Hanlon R., Grasso A., Roughton M. et al.* Prognostic significance of myocardial fibrosis in Hypertrophic cardiomiopathy. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 876—874.
49. *Olivotto I., Cecchi F., Casey S.A. et al.* Impact of atrial fibrillation on the clinical course of Hypertrophic cardiomiopathy. Circulation 2001; 104: 2517—2524.
50. *Olivotto I., Gistri R., Petrone P. et al.* Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 315—321.
51. *Olivotto I., Maron B.J., Montereggi A. et al.* Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patients population with Hypertrophic cardiomiopathy. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2044—2051.
52. *Ommen S.R., Maron B.J., Olivotto I. et al.* Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomiopathy. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 470—476.
53. *Rubinshtein R., Glockner J.F., Ommen S.R. et al.* Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced MRI in patients with Hypertrophic cardiomiopathy. Circ Heart Fail 2010; 3: 51—58.
54. *Sadoul N., Prasad K., Elliott P.M. et al.* Prospective prognostic assesment of blood pressure response during exercise in patients with Hypertrophic cardiomiopathy. Circulation 1997; 96: 2987—2991.
55. *Semsarian C., Yu B., Ryce C. et al.* Sudden cardiac death in familial Hypertrophic cardiomiopathy: are «benign» mutation really benign? Pathology 1997; 29: 305—308.
56. *Sorajja P., Nishimura R.A., Ommen S.R. et al.* Use of echocardiography in patients with Hypertrophic cardiomiopathy: clinical implications of massive hypertrophy. J Am Soc Echocardiogr 2006; 19: 6: 788—795.
57. *Spirito P., Autore C., Rapezzi C. et al.* Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2009; 119: 1703—1710.
58. *Spirito P., Bellone P., Harris K.M. et al.* Magnitude of left ventricular Hypertrophy and risk of sudden death in Hypertrophic cardiomiopathy. N Engl J Med 2000; 342: 1778—1785.
59. *Spirito P., Chiarella F., Carratino L. et al.* Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatients population. N Engl J Med 1989; 320: 749—755.
60. *Spirito P., Rapezzi C., Autore C. et al.* Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomiopathy and nonsustained ventricular tachycardia. Circulation 1994; 90: 2743—2747.
61. *Van Driest S.L., Ackerman M.J., Ommen S.R. et al.* Prevalence and severity of «benign» mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in Hypertrophic cardiomiopathy. Circulation 2002; 106: 3085—3090.
62. *Van Driest S.L., Maron B.J., Ackerman M.J.* From malignant mutations to malignant domains: the continuing search for prognostic significance in the mutant genes causing Hypertrophic cardiomiopathy. Heart 2004; 90: 7—8.
63. *Watkins H., Rosenzweig A., Hwang D.S. et al.* Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial Hypertrophic cardiomiopathy. N Engl J Med 1992; 326: 1108—1114.

Поступила 10.01.14