

## КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ГЕМОДИНАМИКА И ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АД У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И НЕАДЕКВАТНОЙ РЕАКЦИЕЙ АД НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ

Хашиева Ф. М.<sup>1,2</sup>, Демкина А. Е.<sup>1</sup>, Крылова Н. С.<sup>1,2</sup>, Ковалевская Е. А.<sup>2</sup>, Потешкина Н. Г.<sup>1</sup>

Наличие неадекватной реакции артериального давления (НРАД) при физической нагрузке у больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) является одним из факторов риска внезапной сердечной смерти.

**Цель.** Изучить структурно-функциональные параметры сердца, сосудов и показатели суточного профиля АД у пациентов с ГКМП и НРАД при физической нагрузке.

**Материал и методы.** 17 пациентам с ГКМП (13 женщин, средний возраст — 54,0±11,4 лет) выполнялись эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой ригидности сосудов, проба с физической нагрузкой на тредмиле. По результатам тредмил-теста пациенты разделены на 2 группы: I группа (n=10, из них 7 женщин, средний возраст — 51,4±13,9 лет) с НРАД, II группа (n=7, из них 6 женщин, средний возраст — 56,0±9,3 лет) с нормальной реакцией АД при физической нагрузке.

**Результаты.** Наличие НРАД при физической нагрузке ассоциировалось с более выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ): обнаружена корреляция с пиком позднего диастолического наполнения на митральном клапане (пик А мк) ( $r=-0,76$ ,  $p=0,002$ ), отношением скоростей раннего и позднего диастолического наполнения на митральном клапане (Е/А мк) ( $r=0,53$ ,  $p=0,03$ ); уменьшенным объемом ЛЖ: корреляция с конечно-диастолическим объемом (КДО) ( $r=-0,51$ ,  $p=0,04$ ), конечно-систолическим объемом (КСО) ( $r=-0,55$ ,  $p=0,03$ ); повышенной жесткостью артериальной стенки: корреляция со скоростью распространения пульсовой волны (PWVao) ( $r=0,7$ ,  $p=0,005$ ), амбулаторным индексом ригидности сосудов (AASI) ( $r=0,49$ ,  $p=0,05$ ), индексом аугментации (Axi) ( $r=-0,51$ ,  $p=0,04$ ).

При проведении дискриминантного анализа КДО, Е/А и AASI оказались наиболее значимыми предикторами НРАД. Составлены функции, позволяющие по наибольшему значению отнести пациента к одной из 2 групп: группа 1 (F1) — с НРАД при физической нагрузке, группа 2 (F2) — адекватная реакция АД при физической нагрузке:  $F1 = 0,995 \times \text{КДО} - 6,854 \times \text{Е/А} + 1,937 \times \text{AASI} - 33,833$ ;  $F2 = 0,531 \times \text{КДО} - 3,651 \times \text{Е/А} + 21,685 \times \text{AASI} - 23,029$ .

**Заключение.** Пациенты с ГКМП и НРАД при физической нагрузке характеризуются более выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ с уменьшенным его объемом, повышенной жесткостью артериальной стенки. Предложена модель, позволяющая по 3 кардиогемодинамическим параметрам прогнозировать возникновение НРАД при физической нагрузке у больных ГКМП.

Российский кардиологический журнал 2015, 5 (121): 76–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-76-81>

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, неадекватная реакция артериального давления при физической нагрузке.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Хашиева Ф. М.\* — аспирант кафедры общей терапии ФУВ, врач-кардиолог; Демкина А. Е. — ассистент кафедры общей терапии ФУВ, Крылова Н. С. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФУВ, Ковалевская Е. А. — врач-кардиолог, Потешкина Н. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей терапии ФУВ.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): hawif@mail.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, АД — артериальное давление, НРАД — неадекватная реакция АД, ЛЖ — левый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография, СМАД — суточное мониторирование АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО — конечно-систолический объем ЛЖ, ФВ — фракция выброса ЛЖ, Е мк — скорость раннего диастолического наполнения митрального клапана, А мк — скорость позднего диастолического наполнения митрального клапана, Е/А мк — отношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения митрального клапана, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте, ASI — индекс ригидности сосудов, Axi — индекс аугментации сосудов, AASI — амбулаторный индекс ригидности сосудов, САД<sub>ао</sub> — систолическое АД в аорте, ДАД<sub>ао</sub> — диастолическое АД в аорте, ACCF/AHA — Американское общество кардиологов/Американская ассоциация сердца.

Рукопись получена 02.07.2014

Рецензия получена 24.07.2014

Принята к публикации 31.07.2014

## CARDIOVASCULAR HEMODYNAMICS AND SPECIFICS OF 24-HOUR BP PROFILE IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND INADEQUATE BP REACTION ON PHYSICAL EXERTION

Khashieva F. M.<sup>1,2</sup>, Demkina A. E.<sup>1</sup>, Krylova N. S.<sup>1,2</sup>, Kovalevskaya E. A.<sup>2</sup>, Poteshkina N. G.<sup>1</sup>

Inadequate reaction of blood pressure (IRBP) in physical exertion in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the risk factors of sudden cardiac death.

**Aim.** To study structural and functional parameters of the heart, vessels and 24-hour blood pressure parameters in patients with HCM and IRBP in physical exertion.

**Material and methods.** 17 patients with HCM (13 women, mean age 54,0±11,4 y.) underwent echocardiography (EchoCG), ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) with assessment of vessels rigidity, exercise test on treadmill. By the results of treadmill test the patients were selected into 2 groups: I group (n=10, of those 7 women, mean age 51,4±13,9 y.) with IRBP, II group (n=7, of those 6 women, mean age 56,0±9,3 y.) with normal BP reaction in physical exertion.

**Results.** Presence of IRBP in physical exertion was associated with more significant diastolic dysfunction of the left ventricle (LV): the correlation is found with the peak

delayed diastolic filling on mitral valve (peak A mv) ( $r=-0,76$ ,  $p=0,002$ ), relation of the velocities of early and delayed diastolic filling on the mitral valve (Е/А mv) ( $r=0,53$ ,  $p=0,03$ ); decreased volume of LV: correlation with end-diastolic volume (EDV); end systolic volume (ESV) ( $r=-0,55$ ,  $p=0,03$ ); increased stiffness of arterial wall: correlation with the velocity of pulse wave (PWVao) ( $r=0,7$ ,  $p=0,005$ ), ambulatory index of vessel rigidity (AASI) ( $r=0,49$ ,  $p=0,05$ ), augmentation index (Axi) ( $r=-0,51$ ,  $p=0,04$ ).

In discriminate analysis the EDV, Е/А and AASI were the most significant predictors of IRBP. The functions were invented that make, by the highest value, an separation of a patients into one of 2 groups: I group (n=10, of those 7 women, mean age 51,4±13,9 y.) with IRBP, II group (n=7, of those 6 women, mean age 56,0±9,3 y.) with normal reaction of BP to physical exertion.

**Results.** IRBP in exertion has been associated with: more significant diastolic dysfunction of the left ventricle (LV): the correlation found with the peak late diastolic

filling on mitral valve (peak A) ( $r=-0,76$ ,  $p=0,002$ ), relation of the velocities of early and late diastolic filling on mitral valve (E/A mv) ( $r=0,53$ ,  $p=0,03$ ); decrease of the LV volume: end systolic volume (ESV) ( $r=-0,55$ ;  $p=0,03$ ); increased stiffness of arterial wall: correlation with the pulse wave velocity (PWVao) ( $r=0,7$ ;  $p=0,005$ ), ambulatory index of vessel rigidity (AASI) ( $r=0,49$ ,  $p=0,05$ ), augmentation index (Axi) ( $r=-0,51$ ;  $p=0,04$ ).

During discrimination analysis the EDV, E/A and AASI were the most significant predictors of IRBP. The functions are formulated that make distinction of the patients for one of two groups: group 1 (F1) with IRBP in exertion, group 2 (F2) with adequate BP reaction:  $F1=0,995 \times \text{EDV}-6,854 \times \text{E}/\text{Amv}+1,937 \times \text{AASI}-33,833$ ;  $F2=0,531 \times \text{EDV}-3,651 \times \text{E}/\text{Amv}+21,685 \times \text{AASI}-23,029$ .

**Conclusion.** Patients with HCM and IRBP to exertion have more prominent diastolic LV dysfunction with its decreased volume, increased arterial wall stiffness.

Внезапная сердечная смерть может быть первым и единственным проявлением ГКМП. Задача прогнозирования и предотвращения внезапной смерти у этих больных остается наиболее важной и актуальной [1].

Неадекватная реакция артериального давления (НРАД) при физической нагрузке наблюдается примерно у трети больных ГКМП и является одним из факторов высокого риска внезапной сердечной смерти при этом заболевании. Критериями НРАД являются снижение или отсутствие прироста АД более чем на 20 мм рт.ст. от исходного уровня при физической нагрузке.

Развитие НРАД у больных ГКМП может быть обусловлено неадекватным снижением системного сосудистого сопротивления как за счет недостаточной вазоконстрикции, так и вазодилатации сосудов скелетной мускулатуры верхних конечностей, органов брюшной полости. В норме левый желудочек (ЛЖ) может компенсировать падение АД, вызванное снижением системного сосудистого сопротивления за счет увеличения сердечного выброса. Пациенты с ГКМП имеют такие особенности гемодинамики, которые не позволяют реализовать эту компенсаторную реакцию. При физической нагрузке у некоторых больных ГКМП часто наблюдается недостаточное сокращение венозного русла, что приводит к неадекватной централизации кровообращения. Вследствие этого снижается преднагрузка ЛЖ, которая в сочетании с выраженной диастолической дисфункцией ограничивает увеличение сердечного выброса [2].

По мнению других авторов, одним из механизмов развития НРАД у больных ГКМП является субэндокардиальная ишемия, которая приводит к локальному увеличению напряжения стенки ЛЖ [3].

Несмотря на многочисленные работы, исследование феномена НРАД как одного из предикторов внезапной сердечной смерти у больных ГКМП при физической нагрузке представляется актуальным. Цель исследования — изучить структурно-функциональные параметры сердца, сосудов и показатели суточного профиля АД у пациентов с ГКМП и НРАД при физической нагрузке.

### Материал и методы

В исследование включено 17 пациентов с ГКМП, проходивших обследование на базе ГКБ № 52. Среди

The model invented that makes by the three cardiohemodynamical parameters to prognosis the development of IRBP to exertion in HCM patients.

**Russ J Cardiol 2015, 5 (121): 76–81**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-76-81>

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, inadequate blood pressure reaction to physical exertion.

<sup>1</sup>SBEI HPE RNRMU n.a. N.I. Pirogov of the Healthcare Ministry, Moscow; <sup>2</sup>SBHI City Clinical Hospital №52 of the Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia.

них 11 женщин (78%), средний возраст —  $54,0 \pm 11,4$  лет. Обструктивная форма ГКМП выявлена у 5 пациентов (29,4%). Все больные получали терапию бета-адреноблокаторами (бисопролол в дозе  $5,2 \pm 1,3$  мг). Больные с необструктивной ГКМП и сопутствующей артериальной гипертензией дополнительно принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (престариум в дозе  $4,6 \pm 1,7$  мг или эналаприл в дозе  $7,5 \pm 2,9$  мг). От всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ГКМП устанавливался на основании клинико-анамнестических данных, ЭКГ и ЭхоКГ согласно рекомендациям Американского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА) от 2011 года при обнаружении гипертрофии миокарда ЛЖ с максимальной толщиной стенок  $\geq 15$  мм без дилатации его полости в отсутствии других сердечных и системных заболеваний, способных привести к развитию той степени гипертрофии, которая имеется у данного пациента [1].

Критерии включения: пациенты с обструктивной и необструктивной формой ГКМП.

Критерии исключения: значительная митральная регургитация; тяжелая сопутствующая патология (сахарный диабет тяжелого течения, бронхиальная астма средне-тяжелого и тяжелого течения); двусторонние стенозы почечных артерий; стеноз артерии единственной почки; клапанные пороки сердца; гипотензия (АД менее 90/60 мм рт.ст.); беременность; лактация, противопоказания к проведению нагрузочного теста.

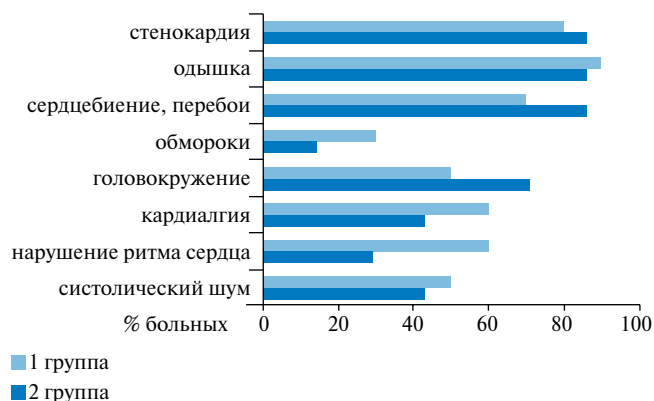
Исследование больных включало в себя сбор анамнеза, оценку клинического статуса пациентов с помощью опросников — Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН — MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), шкалы оценки клинического состояния больного с ХСН (ШОКС) в модификации Мареева В. Ю. (2000), а также определение уровня мозгового натрий-диуретического пептида (BNP) плазмы крови, эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой ригидности сосудов, пробу с ФН на тредмиле.

Уровень BNP плазмы крови определялся на автоматическом анализаторе “Architet I 2000” фирмы Эббот,

**Таблица 1**  
**Клинико-демографические показатели**  
**пациентов с ГКМП**

Показатель	I группа	II группа	p
Пол, n (%) женщин	7 (70%)	6 (85,7%)	0,69
Возраст, лет	51,4±13,9	56,0±9,3	0,33
Доза бисопролола, мг	5,0±1,4	5,6±1,3	0,78
иАПФ, % больных	70%	85,7%	0,69
Престариум, % больных	50%	28,6%	0,60
Эналаприл, % больных	20%	28,6%	1,0
Доза престариума, мг	4,6±1,7	4,2±1,4	0,59
Доза эналаприла, мг	7,5±2,9	7,5±3,5	0,44
Функциональный класс по NYHA	2,0±0,3	2,5±0,8	0,21
Семейная форма, % больных	50%	14,3%	0,69
Обструкция ВТЛЖ, % больных	30%	29%	0,15

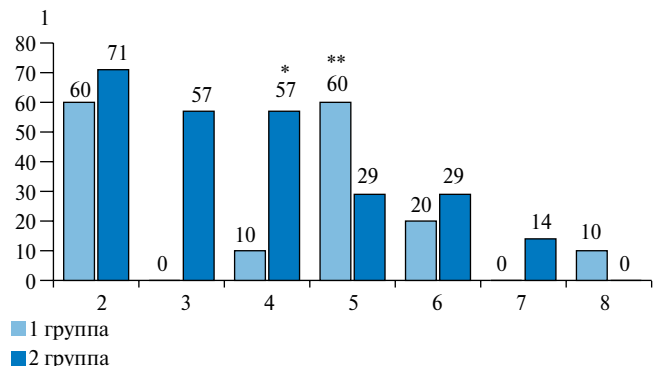
Сокращение: ВТЛЖ — выводной тракт ЛЖ.



**Рис. 1.** Жалобы больных ГКМП.

**Таблица 2**  
**Клинико-лабораторные параметры больных ГКМП**

Показатель	I группа	2 группа	p
MLHFQ, баллы	34,0±8,0	42,5±12,0	0,14
ШОКС, баллы	3,0±0,5	3,0±0,7	0,21
BNP, пг/мл	153,0±84,5	91,0±154	0,07



**Рис. 2.** Критерии прекращения ФН у больных ГКМП I и II группы.

**Примечания:** \* —  $p=0,008$ , \*\* —  $p=0,04$ , 1 — % больных, 2 — депрессия ST, 3 — стенокардия, 4 — одышка, 5 — головокружение, 6 — усталость, 7 — суб-максимальная ЧСС, 8 — нарушение ритма.

США, методом иммунохемилюминесценции. В качестве референсного использовался уровень, предложенный разработчиками: 0–50 пг/мл.

ЭхоКГ выполнялась на аппарате Aplio 500 фирмы “Toshiba”. Размеры и объемы камер сердца определяли в В-режиме. Расчет ФВ проводили по методу дисков (модифицированная формула Симпсона).

СМАД проводили с помощью отечественного регистратора МнСДП фирмы BPLab. Измерения происходили с интервалами 15 минут днем и 30 минут ночью с последующим расчетом средних значений АД. Структурно-функциональные свойства сосудистой стенки оценивали после обработки результатов мониторингирования АД с помощью программного обеспечения Vasotens.

Проба с физической нагрузкой выполнялась с помощью тредмилла фирмы “Schiller” по модифицированному протоколу R. Bruce. АД измеряли каждую минуту методом Короткова.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программного средства Statistica 7.0. Количественные переменные представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Для сопоставления переменных двух независимых групп, не соответствующих нормальному распределению, использовался критерий Манна-Уитни. Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$  (двусторонний). Для выявления взаимосвязи переменных рассчитывали коэффициент корреляции по Спирмену. С целью выявления предикторов НРАД при физической нагрузке применяли дискриминатный анализ с пошаговым включением переменных.

## Результаты

По данным пробы на тредмиле, пациенты были разделены на 2 группы: I группа ( $n=10$ , из них 7 женщин, средний возраст —  $51,4 \pm 13,9$  лет) с НРАД и II группа ( $n=7$ , из них 6 женщин, средний возраст —  $56,0 \pm 9,3$  лет) с нормальной реакцией АД при физической нагрузке. Клинико-демографические данные больных обеих групп представлены в таблице 1.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, дозе лекарственной терапии, выраженности ХСН, наличию обструкции. Семейная форма заболевания чаще регистрировалась в I группе, хотя различие оказалось недостоверным.

В клинической картине больных I и II группы доминировали стенокардия, одышка, сердцебиение и перебои в работе сердца. При сопоставлении жалоб больных обеих групп достоверных различий не получено ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

По данным опросников MLHFQ и ШОКС статистически значимого различия между I и II группами не выявлено. Уровень BNP плазмы крови в I группе превышал показатели II группы, однако данное различие было недостоверным (табл. 2).

Критерием прекращения нагрузочного теста у больных I группы являлась НРАД, которая в большинстве

Таблица 3

Данные тредмил-теста у больных ГКМП

Показатель	I группа	II группа	p
ЧСС исходно, уд/мин	73,4±19,2	76,6±15,7	0,43
САД исходно, мм рт.ст.	135,9±18,3	135,7±12,6	0,69
ДАД исходно, мм рт.ст.	77,6±5,8	85,6±14,6	0,25
Макс. нагрузка, МЕТ	2,5±0,6	2,9±1,6	0,25
Продолжительность нагрузки, мин	3,6±1,8	7,4±2,9	0,006*
ЧСС макс., уд/мин	102,4±18,5	127,6±38,5	0,09
САД макс., мм рт.ст.	161,1±23,6	172,7±30,1	0,74
ДАД макс., мм рт.ст.	66,1±15,5	83,7±13,5	0,03*
ПАД, мм рт.ст.	58,3±16,8	49,6±16,5	0,79
Время восстановления, мин	5,6±1,6	6,5±4,3	0,79
Наличие депрессии ST, %	60	71,4	0,69
Уровень депрессии ST, мм	-1,2±1,9	-1,5±2,2	0,36

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ПАД — пульсовое АД.

Таблица 5

Данные СМАД больных ГКМП

Показатель	1 группа	2 группа	p
Среднее САД/сутки, мм рт.ст.	130,0±15,2	124,2±6,6	0,88
Среднее ДАД/сутки, мм рт.ст.	71,3±9,5	74,7±7,9	0,53
Среднее САД днем, мм рт.ст.	132,4±10,3	128,0±10,4	0,88
Среднее ДАД днем, мм рт.ст.	73,6±7,3	76,2±5,5	0,46
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	59,4±8,1	49,7±8,6	0,28
ИБ САД днем, %	24,3±22,5	25,3±19,3	0,43
ИБ ДАД, днем, %	9,2±14,0	10,8±12,0	0,43
Вариабельность САД днем, мм рт.ст.	14,7±7,7	10,0±2,9	0,41
Вариабельность ДАД днем, мм рт.ст.	11,3±4,1	10,3±3,0	0,77
Среднее САД ночью, мм рт.ст.	127,3±18,2	118,0±8,2	0,43
Среднее ДАД ночью, мм рт.ст.	68,3±11,8	65,8±7,9	0,81
ИБ САД ночью, %	50,0±42,6	31,2±27,9	1,0
ИБ ДАД, ночью, %	27,7±31,1	15,9±14,1	0,88
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	11,2±5,6	9,2±2,9	0,96
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	10,8±6,8	8,8±3,9	0,96
ЧСС, в мин	68,3±11,0	62,0±11,4	0,17

Сокращение: ИВ — индекс времени.

Таблица 4

Эхокардиографические параметры больных ГКМП

Показатель	1 группа	2 группа	p
ЛП, см	4,1±0,4	4,4±0,4	0,06
КДР, см	4,0±0,5	4,2±0,7	0,2
КСР, см	2,0±0,3	2,2±0,6	0,2
КДО ЛЖ, мл	61,3±11,5	68,0±13,4	0,048*
КСО ЛЖ, мл	21,1±4,1	23,7±4,2	0,03*
ТМЖП, см	1,9±0,5	1,8±0,4	0,3
ЗСЛЖ, см	1,1±0,4	1,2±0,3	0,31
ФВ ЛЖ, %	68,7±2,1	69,0±2,1	0,8
Е/е' боковой части ФКМК стенки ЛЖ	7,6±2,3	7,5±1,4	0,8
Е мк, см/с	68,7±15,8	64,5±16,8	0,82
А мк, см/с	69,3±23,5	86,7±21,3	0,009*
Е/А мк	1,1±0,5	0,7±0,3	0,04*
DT мк, мс	220,7±64,5	229,0±61,0	0,6
IVRT мк, мс	96,4±30,2	88,0±33,5	0,3
Обструкция ВТЛЖ, мм рт.ст.	24,5±24,5	21,4±24,9	0,6
Е тк, см/с	40,8±6,7	42,7±8,6	0,7
А тк, см/с	44,4±11,3	39,9±5,4	0,5
Е/А тк	0,9±0,3	1,1±0,3	0,4

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

Сокращения: ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО — конечно-систолический объем ЛЖ, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса ЛЖ, Е — скорость раннего диастолического наполнения митрального клапана (мк) и трикуспидального клапана (тк), А — скорость позднего диастолического наполнения мк и тк, IVRT — время изоволюметрического расслабления мк, DT — время замедления Е-волны мк, Е/А — отношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения мк и тк.

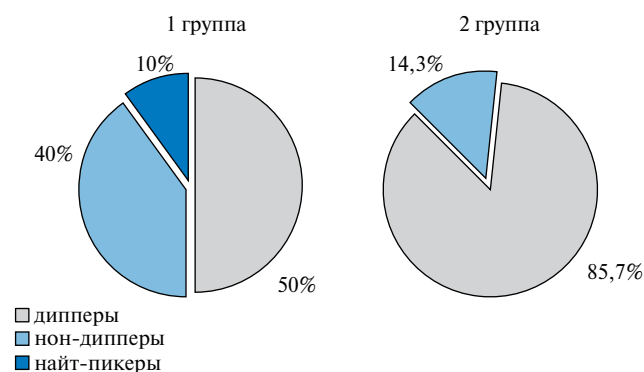


Рис. 3. Показатели степени ночного снижения САД у больных ГКМП.

случаев сочеталась с головокружением и депрессией сегмента ST.

Во II группе ведущими критериями прекращения физической нагрузки были депрессия сегмента ST как одного из предикторов внезапной сердечной смерти у больных ГКМП в сочетании со стенокардией и одышка (рис. 2).

Одышка и стенокардия у больных II группы отмечалась достоверно чаще, чем в I группе. Обращает на себя внимание частое развитие депрессии сегмента ST без ангинозных болей у больных I группы в отличие от II

группы пациентов, где в большинстве случаев ишемические изменения на ЭКГ сопровождались развитием приступа стенокардии. Данное различие, вероятно, обусловлено тем, что НРАД приводила к более раннему прекращению теста у больных, и ангинозный приступ не успевал развиваться.

У больных I группы толерантность к физической нагрузке (продолжительность теста), максимальное ДАД при физической нагрузке оказались ниже, чем у пациентов II группы, остальные показатели достоверно не отличались (табл. 3).



Таблица 6

## Показатели жесткости сосудов и центрального аортального давления у больных ГКМП

Показатель	1 группа	2 группа	p
PWVao, м/с	11,4±2,1	8,5±1,2	0,01*
PWTT, мс	148,1±20,1	143,4±12,7	0,63
dPdT, мм рт.ст/с	762,1±223,9	592,6±117,8	0,08
ASI, мм рт.ст.	148,8±20,1	145,1±15,3	0,59
Aix, %	-30,4±23,4	-5,3±25,2	0,04*
AASI, мм рт.ст.	0,5±0,1	0,3±0,2	0,049*
САДао, мм рт.ст.	117,5±11,9	122,8±10,7	0,28
ДАДао, мм рт.ст.	73,6±7,6	76,3±6,9	0,79
Среднее АДао, мм рт.ст.	91,8±7,4	96,9±7,5	0,46
Aixao, %	13,2±14,6	21,0±10,6	0,17
Пульсовое АДао, мм рт.ст.	44,7±8,6	45,6±10,8	0,92
PPA, %	129,8±12,4	123,6±7,7	0,59
ED, мс	314,6±53,1	304,1±100,1	1,0
SEVR, %	128,7±26,8	131,9±16,4	0,46

Примечание: \* — p&lt;0,05.

**Сокращения:** PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте, PWTT — время распространения отраженной волны, dPdT — максимальная скорость нарастания артериального давления, ASI — индекс ригидности сосудов, Aix — индекс аугментации сосудов, AASI — амбулаторный индекс ригидности сосудов, САДао — систолическое АД в аорте, ДАДао — диастолическое АД в аорте, Aixao — индекс аугментации в аорте, PPA — амплификация пульсового давления, ED — длительность периода изгнания из ЛЖ, SEVR — индекс эффективности субэндокардиального кровотока.

Таблица 7

## Корреляционные связи между НРАД и клинико-инструментальными показателями больных ГКМП

Показатель	r	p
Толерантность к ФН	-0,68	0,003*
ДАД макс., мм рт.ст.	-0,54	0,03*
КДО	-0,51	0,04*
КСО	-0,55	0,03*
Пик А мк	-0,76	0,002*
Е/А мк	0,53	0,03*
PWVao	0,7	0,005*
AASI	0,49	0,05*
Axi	-0,51	0,04*
Семейная форма ГКМП	0,29	0,3
Обструкция выносящего тракта ЛЖ	-0,12	0,66
BNP	0,43	0,12

Примечание: \* — p&lt;0,05.

**Сокращения:** ФН — физическая нагрузка, ДАД — диастолическое АД, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, А — скорость позднего диастолического наполнения мк и тк, Е/А — отношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения мк и тк, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте, AASI — амбулаторный индекс ригидности сосудов, Aix — индекс аугментации сосудов, BNP — мозговой натрий-диуретический пептид.

По данным ЭхоКГ, у пациентов I группы пик А транзитрального потока оказался ниже, чем у больных II группы, а Е/А мк — выше. В I группе у 2 пациентов имела место диастолическая дисфунк-

ция по рестриктивному типу, у остальных выявлено нарушение релаксации. Во II группе у всех пациентов зафиксирована диастолическая дисфункция по типу нарушения релаксации ЛЖ. КДО и КСО ЛЖ оказались ниже у пациентов I группы (табл. 4). По данным СМАД, показатели АД у больных I и II групп достоверно не отличались (табл. 5).

Выявленные различия по степени ночного снижения САД у больных I и II групп были статистически незначимы. Количество дипперов по САД было больше во II группе (p=0,22), а нон-дипперов — в I (p=0,38). Найт-пикеры встречались только в I группе (p=0,73) (рис. 3).

Скорость распространения пульсовой волны в аорте, амбулаторный индекс ригидности, индекс аугментации сосудов у пациентов I группы оказались выше, чем во II (табл. 6).

Обнаружена корреляционная связь НРАД с толерантностью к физической нагрузке, объемами ЛЖ, параметрами транзитрального потока и жесткости сосудов. Связи НРАД с семейной формой ГКМП, обструкцией выносящего тракта ЛЖ и уровнем BNP плазмы крови не обнаружено (табл. 7).

Установлена отрицательная связь между PWVao и скоростью пика А мк (r=-0,8, p=0,0006).

Для прогнозирования развития НРАД при физической нагрузке у больных ГКМП был проведен дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных, который позволил выявить наиболее значимые предикторы данного феномена — КДО ЛЖ, Е/А мк и AASI:

Показатель	Частная λ-Уилкса	F-remove	p
КДО	0,391	17,1	0,002
Е/А мк	0,396	16,6	0,002
AASI	0,662	5,6	0,037

Для предлагаемой модели λ-Уилкса составила 0,189, F-remove — 15,7 при значении p<0,0003, что свидетельствует о ее высокой статистической значимости.

С использованием выбранных предикторов были составлены 2 функции, позволяющие отнести пациента к одной из 2 групп: группа 1 (F1) — с НРАД при физической нагрузке, группа 2 (F2) — адекватная реакция АД при физической нагрузке:

$$F1=0,995 \times \text{КДО} - 6,854 \times \text{Е/А мк} + 1,937 \times \text{AASI} - 33,833$$

$$F2=0,531 \times \text{КДО} - 3,651 \times \text{Е/А мк} + 21,685 \times \text{AASI} - 23,029$$

Подставив в каждое уравнение значения КДО, Е/А, AASI конкретного больного и сравнив полученные результаты, можно отнести пациента к НРАД или нормальной реакции АД по наибольшему значению.

## Обсуждение

НРАД на физическую нагрузку у больных ГКМП впервые описал Edwards et al. в 1970 году [4]. Согласно данным последних исследований НРАД, при физиче-

ской нагрузке в общей популяции больных ГКМП составляет от 30-40% [5-7].

По данным N. Sadoue et al., НРАД при физической нагрузке встречается у 37% пациентов. При дальнейшем наблюдении этих пациентов внезапная сердечная смерть наступила у 15% больных [6]. В работе Ciampi Q. et al. при обследовании 43 пациентов с ГКМП частота НРАД составила 39,5% [7]. В настоящем исследовании данный феномен был отмечен у 58,8% больных.

Механизмы НРАД при физической нагрузке изучались многими исследователями. В вышеупомянутой работе Ciampi Q. et al. было обнаружено, что у пациентов с НРАД во время стресс-ЭхоКГ фракция выброса и ударный объем ЛЖ снижались в большей степени ( $p=0,03$  и  $p=0,009$ , соответственно), а увеличение сердечного выброса было выражено меньше ( $p=0,001$ ), чем у больных с нормальной реакцией АД. Авторы пришли к выводу, что НРАД при физической нагрузке у пациентов с ГКМП обусловлена индуцированной физической нагрузкой систолической дисфункцией, которая вызывает гемодинамическую нестабильность, связанную с высоким риском внезапной сердечной смерти [7]. В настоящем исследовании показано, что пациенты с НРАД при физической нагрузке характеризуются более выраженным нарушением диастолической функции ЛЖ: низким пиком А мк ( $p=0,01$ ), более высоким отношением Е/А мк ( $p=0,04$ ), а также снижением объемных характеристик ЛЖ — КДО и КСО ( $p=0,05$  и  $p=0,03$ , соответственно).

Heffernan K. S. et al. анализировали показатели пульсового АД у 70 больных ГКМП. Больным проводился тредмил-тест по модифицированному протоколу Bruce, в результате этого НРАД зарегистрирована у 19 пациентов. Пульсовое АД было значительно выше у больных ГКМП с НРАД в отличие от пациентов с нормальной реакцией АД ( $p=0,007$ ). Согласно двойному логистическому регрессионному анализу пульсовое АД в покое являлось предиктором развития НРАД у пациентов с ГКМП ( $p<0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что высокое значение пульсового АД в покое у пациентов с ГКМП в 4,8 раза повышает риск развития НРАД при физической нагрузке [8]. В настоящем исследовании,

по данным СМАД, показатели АД у больных I и II группы достоверно не отличались. Пульсовое АД в I группе выше, чем во второй, однако это различие оказалось недостоверным ( $p=0,22$ ).

Жесткость артерий, оцениваемая по скорости распространения пульсовой волны, является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в различных популяциях. Увеличение жесткости сосудов является независимым предиктором диастолической дисфункции у пациентов с гипертрофией ЛЖ, а также может ограничивать толерантность к физической нагрузке у этих больных [9].

В исследовании Austin B. A. et al. изучалось влияние жесткости сосудов на толерантность к физической нагрузке у больных ГКМП. Обследовано 50 больных ГКМП, которым после физической нагрузки проводили ЭхоКГ и оценку структурно-функциональных свойств сосудистой стенки. Авторами сделан вывод, что возраст и  $PWV_{ao}$  являются независимыми предикторами снижения толерантности к физической нагрузке, не зависящие от толщины ЛЖ, обструкции выносящего тракта ЛЖ и диастолической дисфункции [10].

В настоящее время в литературе нет данных об ассоциации НРАД с показателями жесткости сосудов. В настоящей работе впервые показано, что показатели жесткости сосудистой стенки — такие, как скорость распространения пульсовой волны, амбулаторный индекс ригидности и индекс аугментации у больных ГКМП с НРАД выше, чем у больных с нормальной реакцией АД при физической нагрузке.

### Заключение

Пациенты с ГКМП и неадекватной реакцией артериального давления при физической нагрузке характеризуются более выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка с уменьшенным его объемом, повышенной жесткостью артериальной стенки. Предложена модель, позволяющая по трем кардиогемодинамическим параметрам, получаемым при помощи ЭхоКГ и СМАД, прогнозировать возникновение неадекватной реакции артериального давления при физической нагрузке у больных ГКМП.

### Литература

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011. p. 783-831.
2. Belenkov Yi, Privalov EV, Kaplounova VY. Hypertrophic cardiomyopathy: a guide for physicians. M.: GOETAR — Media; 2011. p. 392. Russian (Беленков Ю.И., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия: руководство для врачей. М.: ГОЭТАР — Медиа; 2011. с. 392).
3. Kawasaki T, Sugihara H. Vagal enhancement linking abnormal blood pressure response and subendocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014; 19(1): 98-101.
4. Christiaans I, Engelen K, Langen IM et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace*. 2010; 12(3): 313-21.
5. Kawasaki T, Azuma A, Kuribayashi T, et al. Vagal enhancement due to subendocardial ischemia as a cause of abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008; 129: 59-64.7.
6. Ciampi Q, Betocchi S, Losi MA, et al. Abnormal blood-pressure response to exercise and oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol*. 2007; 14: 869-75.
7. Heffernan KS, Maron MS, Patvardhan EA, et al. Relation of pulse pressure to blood pressure response to exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011; 107(4): 600-3.
8. Drapkina OM, Kaburova AN. Aortic stiffness and diastolic heart failure. *Therapeutic archives*. 2013; 85 (11): 75-81. Russian (Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность. *Терапевтический архив*. 2013; 85(11): 75-81).
9. Austin BA, Popovic ZB, Kwon DH, et al. Aortic stiffness independently predicts exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy: a multimodality imaging study. *Heart*. 2010; 96(16): 1303-10.