

## АНАТОМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДИФFUЗНО-ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Дземешкевич С. Л., Фролова Ю. В., Ким С. Ю., Федоров Д. Н., Заклязьминская Е. В., Федулова С. В., Шапиева А. Н., Маликова М. С., Луговой А. Н.

**Цель.** На основании инструментальных, гистологических и генетических исследований показать роль и значение внутрисердечных аномалий и морфологических особенностей особой формы гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), которую авторы обозначают как диффузно-генерализованную.

**Материал и методы.** Проведено клиническое, инструментальное, гистологическое и молекулярно-генетическое обследование 16 пациентов с диффузно-генерализованной формой ГКМП, которым выполнены комплексные хирургические вмешательства: чрезаортальным доступом расширенная миоэктомия межжелудочковой перегородки и левопредсердным доступом париектальная резекция папиллярных мышц и универсальное хордосохраняющее протезирование митрального клапана.

**Результаты.** Госпитальной летальности не было. Отдаленные результаты, прослеженные до пяти лет, свидетельствуют о перемещении всех пациентов из III-IV в I-II ФК по NYHA. Морфологическое исследование показало, что в основе увеличения массы миокарда при ГКМП лежит не гипертрофия, а гиперплазия кардиомиоцитов. У всех 16 пациентов обнаружены убедительные гистологические знаки миксоматозной трансформации створок.

**Заключение.** Диффузно-генерализованная форма ГКМП обусловлена распространенным гиперпластическим процессом в миокарде. Предложенная радикальная ремоделирующая операция устраняет внутрисердечные перепады давления и увеличивает диастолический объем левого желудочка, предупреждая развитие диастолической дисфункции.

Российский кардиологический журнал 2015, 5 (121): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-58-63>

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, диффузно-генерализованная гиперплазия/гипертрофия, хирургическое ремоделирование.

ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Дземешкевич С. Л.\* — д. м. н., профессор, заведующий отделением хирургического лечения дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, Фролова Ю. В. — к. м. н., в. н. с., отделения хирургического лечения дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, Ким С. Ю. — врач рентгенолог отделения рентгенхирургии и компьютерной томографии, Федоров Д. Н. — к. м. н., заведующий патологоанатомическим I (паталоморфологическим) отделением, Заклязьминская Е. В. — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией медицинской генетики, Федулова С. В. — к. м. н., н. с. лаборатории интраоперационной диагностики, Шапиева А. Н. — врач-аспирант отделения хирургического лечения дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, Маликова М. С. — к. м. н., н. с., отделения хирургического лечения дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, Луговой А. Н. — врач-аспирант отделения хирургического лечения дисфункции миокарда и сердечной недостаточности.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
sdzemeshevich@gmail.com

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, МЖП — межжелудочковая перегородка.

Рукопись получена 20.04.2015

Рецензия получена 27.04.2015

Принята к публикации 05.05.2015

## ANATOMIC AND MORPHOLOGICAL SIGNS OF A DIFFUSE-GENERALIZED HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Dzemeshevich S. L., Frolova Yu. V., Kim S. Yu., Fedorov D. N., Zaklyazminskaya E. V., Fedulova S. V., Shapiyeva A. N., Malikova M. S., Lugovoy A. N.

**Aim.** Based on the instrumental, histological and genetic studies to show the role and significance of intracardial anomalies and morphological specifics of the special form of hypertrophic cardiomyopathy (HCM), that the authors name as diffuse-generalized.

**Material and methods.** A clinical, instrumental, histological and molecular-genetic study was conducted with 16 enrolled patients with diffuse-generalized form of HCM, who underwent complex surgical interventions: by transaortal approach the extended myoectomy of interventricular sept, and by intraatrial approach — parietal resection of papillary muscles, and universal chordal-sparing mitral valve replacement.

**Results.** There was no in-hospital mortality. The long-term results for up to 5 years show that all patients moved from the IV-III NYHA to I-II NYHA functional classes. Morphological study showed that in the base of myocardial mass increase in HCM there is neither hypertrophy, but hyperplasia of cardiomyocytes. All 16 patients showed significant signs of myxomatous mitral valve degeneration.

**Conclusion.** Diffuse-generalized type of HCM is due to spread hyperplasia process in myocardium. The invented radical remodeling operation abolishes intraventricular severe changes of pressure and increases diastolic volume of the left ventricle, preventing diastolic dysfunction development.

Russ J Cardiol 2015, 5 (121): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-58-63>

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, diffuse-generalized hypertrophy/hyperplasia, surgical remodeling

FSBSI National Research Center of Surgery n.a. Petrovsky B. P., Moscow, Russia.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одной из наиболее частых причин дисфункции миокарда. Фенотипические проявления заболевания могут существенно различаться даже в рамках одной семьи при одинаковом генотипе. Речь идет,

прежде всего, о внутрисердечной анатомии (локализация гипертрофии межжелудочковой перегородки, патология митрального клапана и подклапанного аппарата, генерализация гипертрофического процесса на свободную стенку и верхушку левого желу-

дочка), функциональных нарушениях (динамический перепад давления в выходном отделе и среднежелудочковом пространстве левого желудочка, передне-систолическое смещение створок митрального клапана и выраженность митральной недостаточности, характер и причины диастолической дисфункции левого желудочка) и клинических проявлениях (выраженность одышки и ограничение физической активности, желудочковые нарушения ритма и риск внезапной смерти). Несмотря на интенсивное обсуждение этой проблемы с разработкой европейских и северо-американских протоколов по диагностике и лечению ГКМП, убедительных классификаций с описанием “классических” форм болезни и безусловных протоколов лечения не разработано [1-5].

Не менее 80% пациентов с ГКМП имеют признаки гипертрофии переднего отдела межжелудочковой перегородки и, при наличии клинических проявлений, являются идеальными кандидатами для выполнения расширенной миоэктомии базальных отделов перегородки до основания папиллярных мышц или для проведения септальной абляции [3, 4, 6]. Значительно более сложным и неопределенным является выбор тактики у пациентов с распространением гипертрофии ниже уровня папиллярных мышц со смещением оснований последних к верхушке левого желудочка (нередко и в сочетании с апикальной формой ГКМП) и анатомически обоснованным передним смещением зоны коаптации створок митрального клапана к перегородке. Мы обозначаем такую форму ГКМП как диффузно-генерализованную и, начиная с 2009г, выполняем этим пациентам оригинальный вариант расширенной миоэктомии, разработанный в нашем Центре, который включает расширенную миоэктомию перегородки чрезаортальным доступом, продольную париетальную резекцию увеличенных в объеме папиллярных мышц и, при необходимости, иссечение избыточной трабекулярности в области верхушки левого желудочка через левопредсердный доступ [7].

Сегодня мы имеем опыт 16 таких операций с 5-летними отдаленными результатами. В настоящей статье, на основании проведенного анализа, предлагаем свою концепцию формирования этой распространенной патологии миокарда с акцентом на ряд факторов, ранее редко обсуждавшихся в доступных нам публикациях: что является ведущим в формировании ГКМП — гипертрофия или гипертрофия кардиомиоцитов; переднесистолическое смещение створок митрального клапана является следствием эффекта Вентури или определяется направлением усилий в подклапанном митральном аппарате; какова роль дисплазии створок в прогрессировании митральной недостаточности?

От ответа на эти вопросы зависит не только прогноз и тактика лечения, но и разработка стратегически новых методов лечения.

### Материал и методы

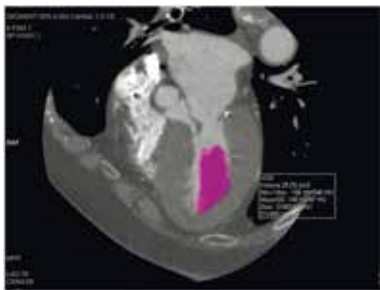
Диффузно-генерализованная форма ГКМП была диагностирована у 16 пациентов, которые были обследованы и оперированы в условиях ИК в период 2009-2015гг (рис. 1). Среди них было мужчин 9, женщин 7, средний возраст — 46,8 лет. Функциональный статус соответствовал III-IV классу по NYHA; желудочковые аритмии отмечены у 16 больных, эпизоды синкопе — у 4; семейные формы гипертрофии — у 4.

Среди инструментальных методик обследования основными, позволяющими оценить подклапанный митральный аппарат, размер и расположение папиллярных мышц и всю архитектуру левого желудочка вплоть до верхушки сердца, были транспищеводная ЭхоКГ (Phillips AE 33) и мультиспиральная КТ с контрастированием (Siemens somatom definition flash 128).

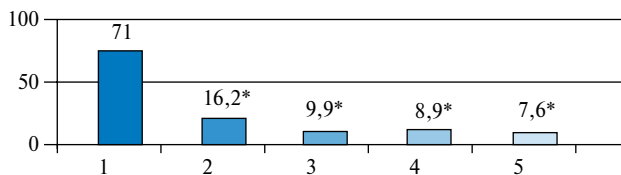
Гистологическому исследованию подвергали все образцы миокарда (межжелудочковая перегородка, папиллярные мышцы и мышечные трабекулы верхушки левого желудочка), а также иссеченные створки митрального клапана. Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине и заливали в парафин по стандартной методике. Для морфологического исследования изготавливали срезы толщиной 4-5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону докраской резорцин-фуксином (на эластик), азаном, толуидиновым синим, альциановым синим по Крейбергу, после чего исследовали в световом микроскопе Leica DM5000 с цифровой камерой Leica DFC490 (LeicaMicrosystems, Германия).

Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое обследование, которое включало секвенирование полной кодирующей и прилегающих интронных областей 10 генов, кодирующих саркомерные белки миокарда, и наиболее часто вовлеченных в патогенез ГКМП (*MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYH7*, *TNNI3*, *TNNT2*). Анализ проводился методом полупроводникового секвенирования на платформе Ion Torrent (Life Technologies, США) с использованием набора праймеров AmpliSeq. Все, выявленные таким образом, генетические варианты были подтверждены методом прямого капиллярного секвенирования по Сенгеру. При подозрении на иное моногенное заболевание, поиск мутаций в соответствующих генах (*PTPN11*, *BRAF*, *RAF1*, *XGAL* и т.д.) проводился методом прямого капиллярного секвенирования по Сенгеру.

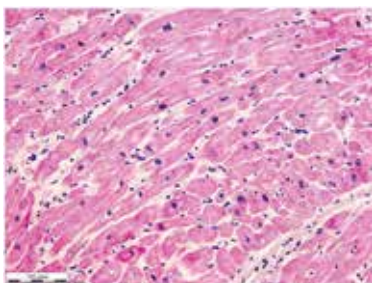
Всем пациентам были выполнены оперативные вмешательства из комбинированного доступа через корень аорты и левопредсердный доступ. Расширенную миоэктомию желудочка осуществляли до осно-



**Рис. 1.** МСКТ сердца пациента с диффузно-генерализованной формой ГКМП. Резко увеличенные в объеме и смещенные основаниями к верхушке папиллярные мышцы, объем которых 29,70 см<sup>3</sup>.



**Рис. 2.** Показатели пикового градиента давления в выходном тракте левого желудочка у пациентов с диффузно-генерализованной формой ГКМП (1-до операции; 2-госпитальный период; 3.4.5. — 1,3 и 5 лет после операции, соответственно).



**Рис. 3.** Гиперплазия ткани миокарда при ГКМП: количество кардиомиоцитов увеличено (клеточная гиперплазия), встречаются отдельные клетки с признаками гипертрофических изменений. Мышечные волокна имеют нарушенную взаимную ориентацию: в отдельных участках кардиомиоциты расположены хаотично, формируют разнонаправленные пучки, отмечается неравномерно выраженный фиброз интерстиция (окраска гематоксилином и эозином; ув. x200).

вания передней папиллярной мышцы [8]. Затем доступом через левое предсердие справа производили удаление створок митрального клапана, сохраняя четыре базальные хорды (по две к передней и задней полуокружности фиброзного кольца митрального клапана). Далее выполняли ревизию полости левого желудочка и продольную париетальную резекцию увеличенных папиллярных мышц (особенно выражено, как правило, увеличение передне-латеральной мышцы). Завершает всю хирургическую процедуру имплантация двухстворчатого механического митрального протеза. До операции, или сразу после, пациентам с угрожающими нарушениями желудочкового ритма и риском внезапной смерти имплантирован дефибриллятор.

## Результаты

Все пациенты успешно перенесли хирургическое вмешательство. Уже во время операции отмечено резкое снижение внутрижелудочковых перепадов давления и этот процесс продолжается в течение всего периода наблюдения до 5 лет (рис. 2). Соответственно нормализуются диастолические объемы левого желудочка (увеличение) и левого предсердия (уменьшение). Клинически все пациенты, находящиеся ежегодно под экспертным медицинским контролем, могут быть отнесены к I ФК по NYHA. Через год после операции умер один пациент, живший 17 лет с диагнозом: диффузно-генерализованная ГКМП, синдром LEOPARD (выявлена мутация p.Thr468Met в гене *PTPN11*). Причина смерти — непрерывно-рецидивирующая фибрилляция желудочков (несмотря на неоднократные срабатывания дефибриллятора).

При гистологическом изучении миокарда выявлено, что увеличение мышечного объема и массы (особенно папиллярных мышц и верхушки левого желудочка) обусловлено в большей степени гиперплазией, а не гипертрофией кардиомиоцитов (рис. 3).

При гистологическом изучении удаленных митральных клапанов у всех пациентов обнаружена соединительно-тканная дисплазия створок с отчетливым мукоидным набуханием, характерным для генетически детерминированной митральной недостаточности неревматического генеза (рис. 4).

Все больные были проконсультированы врачом-генетиком для исключения специфических наследственных заболеваний, которые могут сопровождаться гипертрофией миокарда. Были выявлены синдромальные формы кардиомиопатий у 3 больных (синдром Нунан у 2 пациенток, синдром LEOPARD — у одного); признаки болезней накопления — у 1 больного; признаки поздно-манифестирующей дистальной миопатии — у 2 больных; длительно текущая плохо контролируемая семейная артериальная гипертензия высокой степени — у 2 больных; у 8 больных других системных заболеваний, патогенетически связанных с гипертрофией миокарда, выявлено не было.

По результатам молекулярно-генетического исследования, только у одной пациентки (6,25%) была выявлена мутация в генах саркомерных белков миокарда (мутация p.L395M в гене *MYH7* в гетерозиготном состоянии).

## Обсуждение

Результаты хирургического лечения ГКМП в течение последнего десятилетия столь обнадеживающие, что позволяют хирургам экспертных клиник расширить показания и для пациентов с латентной формой патологии [9]. Несмотря на это, многие вопросы проблемы остаются за пределами нашего знания и требуют своего анализа. Хотим еще раз выделить эти

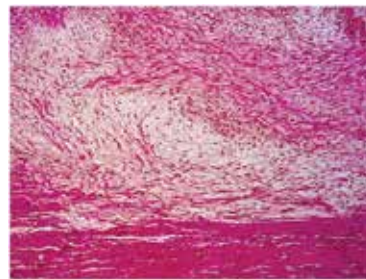
вопросы, уже упомянутые в предисловии к настоящей статье:

— какой процесс первичен как причина увеличения массы миокарда — гиперплазия (увеличение числа) или гипертрофия (увеличение объема) кардиомиоцитов?

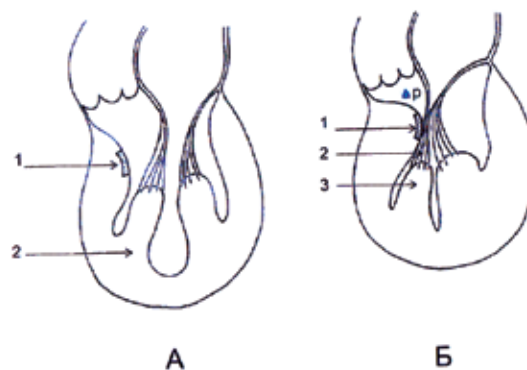
— какова роль аномальной анатомии увеличенных папиллярных мышц в формировании передне-систолического перемещения створок митрального клапана?

— как часто ГКМП сочетается с дисплазией митрального клапана и каково значение такой дисплазии в прогрессировании митральной недостаточности?

Методика расширенной миоэктомии через два доступа (аорта и левое предсердие) позволили нам визуально оценить внутрижелудочковую анатомию и получить для исследования биопсийный материал различных участков миокарда. Гистологическое изучение показало, что базовым процессом в увеличении объема миокарда является гиперплазия кардиомиоцитов. Особенно отчетливо это видно в толще папиллярных мышц, где нет гемодинамических оснований для развития рабочей гипертрофии. В перегородке и свободной стенке левого желудочка в течение времени появляются признаки умеренной гипертрофии кардиомиоцитов, что является естественной реакцией на выполнение избыточной работы против перепада давления, сформированного в выходном тракте или среднем отделе левого желудочка. Видимо, со временем, многочисленные лакуны, выявленные среди беспорядочно расположенных при ГКМП кардиомиоцитов, в силу перегрузки заменяются соединительной тканью с развитием фиброза [6]. Не исключено, что это лежит в основе прогрессирования жесткости миокарда и диастолической его дисфункции, с одной стороны, и ведет к нарастанию риска фибрилляции желудочков и внезапной смерти, с другой. С практической точки зрения это означает, что при диффузно-генерализованной ГКМП даже устранение перепада давления в выходном тракте левого желудочка не может приводить к уменьшению его массы со временем, особенно в зоне верхушки и в величине объема папиллярных мышц. Следовательно, не увеличивается и объем полости левого желудочка. На наш взгляд, именно этот факт может объяснить, что даже при расширенной миоэктомии перегородки в раннем периоде после операции возможны проблемы с нарушением диастолического заполнения левого желудочка, подъемами давления в левом предсердии (вплоть до отека легких) и правожелудочковой недостаточностью. Так, по данным Н. Gutermann et al. [10] из 12 таких оперированных пациентов один умер от отека легких, а остальные имели в течение всего раннего послеоперацион-



**Рис. 4.** Миксоматозная трансформация митрального клапана: створка клапана утолщена, неравномерно деформирована. Отмечается неравномерное распределение и очаговая деструкция волокон, миксоматозная трансформация ткани клапана (окраска пикрофуксином по Ван-Гизон с докраской на эластину; ув. x100).



**Рис. 5.** Схема передне-систолического смещения створок митрального клапана к межжелудочковой перегородке. А — диастола (1 — зона фиброза на перегородке 2 — основание гипертрозированной папиллярной мышцы смещено к верхушке) Б — (1 — зона фиброза на перегородке; 2 — хорды, притянутые к перегородке, 3 — передняя папиллярная мышца).

ного периода основной проблемой субоптимальную диастолическую функцию и нуждались в строгом контроле волемиической терапии. А при анализе отдаленных результатов [4] отметили, что, несмотря на впечатляющие результаты, уравнивающие по продолжительности жизни оперированных пациентов с ГКМП с цифрами выживаемости по популяции в целом, каждый пятый отмечает ограничение в физической активности средней, а иногда и тяжелой степени.

Таким образом, при условии устранения высокого градиента в выходном тракте, сохранение клинических симптомов ГКМП связано, может быть, с диастолическим типом сердечной недостаточности. Такое определение на наш взгляд, более правильное, потому что термин “диастолическая дисфункция” предполагает нарушение диастолического расслабления (скажем, вследствие фиброза миокарда), в то время как диастолический тип недостаточности может быть связан с маленьким объемом полости из-за выраженного увеличения размеров и числа папиллярных мышц, что мы видели практически у всех наших пациентов в настоящем опыте.



Выявление факта превалирования картины гиперплазии кардиомиоцитов над процессом их рабочей гипертрофии позволяет нам говорить о том, что сам термин ГКМП условен (гипертрофия встречается и при многих других системных или фенотипически похожих заболеваниях миокарда) и должен быть точно использован к определению именно этой часто встречаемой и генетически детерминированной патологии. В 60% взрослых случаев заболевание обусловлено мутациями генов саркомерных белков миокарда [2], а если рассматривать группу больных с изолированной гипертрофией МЖП, частота выявления мутаций в генах саркомерных белков составляет не менее 80% [12]. Исходя из общих данных по генетике ГКМП, мы могли бы ожидать выявления мутаций у 8-10 пациентов. Однако в нашей группе с диффузно-генерализованным характером кардиомиопатии классическая “саркомерная” ГКМП была подтверждена только у одной больной (6,25%). При этом в половине случаев были выявлены системные наследственные заболевания, при которых гипертрофия миокарда является частым, но не единственным симптомом (синдромы Нунан и LEOPARD, поздно-манифестирующая дистальная миопатия, болезни накопления). По-видимому, этот тип ремоделирования связан с более широким молекулярным патогенезом, вовлекающим различные метаболические и сигнальные пути, контролирующие клеточный рост, дифференцировку и митотическую активность.

При общепризнанной частоте 1:500 взрослых в России может быть не менее 300 тысяч пациентов с ГКМП. Несмотря на такую частоту и распространенность, диагноз гипертрофическая кардиомиопатия в практике кардиологов и, тем более, в практике кардиохирургов не является привычным и знакомым. Одна из причин — многоликость левожелудочковой гипертрофии (чему было посвящено несколько симпозиумов на Российском конгрессе кардиологов в Казани в 2014г).

Передне-систолическое смещение створок митрального клапана — один из наиболее характерных симптомов ГКМП. Однако, анализ внутрижелудочковой анатомии у пациентов с диффузно-генерализованной формой болезни позволяет нам предположить, что роль гемодинамического эффекта Вентури преувеличена. Несмотря на то, что перепад давления (а, следовательно, и скорость потока крови) в выходном тракте левого желудочка резко снижается после операции, у 52% пациентов передне-систолическое смещение створок сохраняется [4]. По данным Gutermann et al. (2014) у пациентов с диффузной формой ГКМП в 30% наблюдений выявлено нарушение анатомии (увеличение длины) створок митрального клапана [10]. D. H. Kwon et al. указывают на избыточную подвижность увеличенных

и раздвоенных папиллярных мышц со смещением их оснований к верхушке левого желудочка [11].

Наш опыт операций с визуализацией внутрижелудочковой архитектоники позволяет говорить о том, что анатомическая аномалия митрального подклапанного аппарата (удлинение створок и папиллярных мышц, которые дислоцированы к верхушке) лежит в основе передне-систолического смещения линии коаптации митрального клапана с усилением перепада давления и формированием выраженной митральной недостаточности (рис. 5): еще до развития высокоскоростного потока сокращение папиллярных мышц ведет к сближению передней створки с гипертрофированной перегородкой на большом протяжении. При сокращении левого желудочка этот процесс перемещения усиливается с возрастанием перепада давления.

В то же время в прогрессировании митральной недостаточности играет роль, на наш взгляд, и тот факт, что у всех наших пациентов выявлена при гистологическом изучении картина классической соединительно-тканной дисплазии клапана с возможностью пролапса и отрыва хорд.

Таким образом, основу передне-систолического движения створок митрального клапана при ГКМП составляют анатомические внутрижелудочковые аномалии и морфологические изменения створок: смещение основания передней папиллярной мышцы (или изменения их числа) и дисплазия ткани створок с увеличением их длины и площади.

### Заключение

ГКМП — анатомически и морфологически гетерогенное заболевание и поэтому не может быть какой либо одной универсальной хирургической тактики, подходящей для всех пациентов.

Диффузная ГКМП — это распространение гиперплазии/гипертрофии межжелудочковой перегородки до уровня (или даже дистальнее) оснований папиллярных мышц. А при диффузно-генерализованной форме, по нашему определению, речь идет о распространении этого процесса на верхушку левого желудочка с дистальным смещением увеличенных в объеме (или числе) папиллярных мышц. При таком варианте гипертрофии часто встречаются системные генетические заболевания (синдромальные формы, нервно-мышечные заболевания, болезни накопления), поэтому надо уделять особое внимание экстракардиальной симптоматике. При прочих равных условиях наличие такого диагноза ухудшает прогноз, так как ассоциировано с высоким риском внезапной сердечной смерти [2].

Операция расширенной миоэктомии доступом через корень аорты и левое предсердие с резекцией проксимального и среднего отдела межжелудочковой перегородки и одновременной париетальной резек-

цией папиллярных мышц позволяет полностью устранить все симптомы, характерные как для субаортального стеноза, так и для диастолической недостаточности левого желудочка и обеспечить оптимальную физическую реабилитацию пациентов независимо от возраста. Профилактика внезапной сердечной смерти после операции — обязательная имплантация дефибриллятора. Относительный недо-

статок методики — необходимость пожизненной антикоагулянтной терапии в связи с протезированием митрального клапана. Здесь врач и пациент стоят перед выбором: полноценность физической реабилитации против риска повторных тромбоэмболий. Для окончательного определения места разработанной операции в комплексе всех лечебных возможностей у пациентов с ГКМП необходимо время.

### Литература

1. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142, 6: 1303-38.
2. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Authors/Task Force members. *Eur Heart J*. 2014 Oct 14; 35(39): 2733-79.
3. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 1699-708.
4. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, et al. Current effectiveness and risks of isolated septalmyectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 127-34.
5. Zaklyazminskaya EV. Genetic diversity of the causes of myocardial hypertrophy. *Clinical and Experimental Surgery. Journal by Acad. BV Petrovsky* 2014; 1: 23-8. Russian (Заклязьминская Е.В. Генетическое разнообразие причин гипертрофии миокарда. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского 2014; 1: 23-8).
6. Wigle ED, Sossou Z, Henderson MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985; 28(1): 1-85.
7. Raskin VV, Frolova YV, Malikova MS, et al. Surgical treatment of patients with generalized form of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical and Experimental Surgery. Journal by Acad. BV Petrovsky* 2014; 1: 100-3. Russian (Раскин В.В., Фролова Ю.В., Маликова М.С., и др. Тактика хирургического лечения пациентов с генерализованной формой обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2014; 1: 100-3).
8. Schaff HV, Said SM. Transaortic Extended Septal Myectomy for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Operative Technique in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 17,4, 238-51.
9. Schaff HV, Dearani JA, Ommen SR, et al. Expanding the indications for septalmyectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of operation in patients with latent obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 143(2): 303-9.
10. Gutermann H, Pettinari M, Van Kerrebroeck C, et al. Myectomy and mitral repair through the left atrium in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the preferred approach for contemporary surgical candidates? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1833-6.
11. Kwon DH, Smedira NG, Thamilarasan M, et al. Characteristics and surgical outcomes of symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy with abnormal papillary muscle morphology undergoing papillary muscle reorientation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 317-24.
12. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy 125 patients. *Am J Cardiol* 1981; 48: 418.