ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЕРМОЛЕНКО
Василиса Сергеевна

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Е.Н. Басаргина

Москва – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ... 4
ВВЕДЕНИЕ ... 6
Глава I. ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ РАННЕГО (обзор литературы) ... 12
1.1. Современное представление о гипертрофической кардиомиопатии у детей. История открытия ... 13
1.2. Классификация кардиомиопатий ... 14
1.3. Распространенность ГКМП у детей ... 18
1.4. Этиология ГКМП ... 19
1.5. Макроскопические изменения при ГКМП ... 20
1.6. Микроскопические изменения с ГКМП ... 21
1.7. Клиническая картина ГКМП у детей ... 21
1.8. Особенности данных электрокардиографии у пациентов при ГКМП ... 23
1.9. Особенности эхокардиографического исследования пациентов с ГКМП ... 24
1.10. Магнитно-резонансная томография сердца при ГКМП ... 26
1.11. Система натрийуретических пептидов у пациентов с ГКМП ... 29
1.12. Заболевания, ассоциированные с гипертрофией миокарда у детей ... 31
1.12.1. Синдромы мальформаций ... 33
1.12.2. Врождённые нарушения метаболизма ... 36
1.12.3. Нейромышечные нарушения ... 43
1.12.4. Врожденные пороки сердца ... 44
1.12.5. Некомпактный миокард левого желудочка ... 45
1.12.6. Артериальная гипертензия ... 45
1.13. Принципы лечения пациентов с ГКМП ... 47
1.14. Заключение ... 49
Глава II. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ... 51
2.1. Объем исследования ... 51
2.2. Методы исследования ... 53
Глава III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ... 60
3.1. Клиническая характеристика пациентов с первичной ГКМП ... 60
3.2. Клиническая характеристика пациентов с вторичной ГКМП ... 65
3.2.1. Клиническая характеристика пациентов с синдромами мальформаций ... 65
3.2.2. Клиническая характеристика пациентов с метаболическими заболеваниями ... 72
3.3. Клиническая характеристика пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии ... 81
Глава IV. ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ... 86
4.1. Оценка уровня NT-proBNP ... 86
4.2. Оценка показателей биохимического анализа крови ... 92
4.3. Особенности рентгенограммы органов грудной клетки ... 92
4.4. Особенности электрокардиографии ... 93
4.4.1. Особенности электрокардиографии у пациентов с первичной ГКМП ... 94
4.4.2. Особенности электрокардиографии у пациентов с вторичной ГКМП ... 99
4.4.3. Особенности электрокардиографии у пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии. ... 107
4.5. Особенности параметров ЭхоКГ ... 109
4.5.1. Особенности ЭхоКГ у пациентов с первичной ГКМП ... 110
4.5.2. Особенности ЭхоКГ у пациентов с вторичной ГКМП ... 114

4.5.3. Особенности ЭхоКГ у пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии 123
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ 126
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 166
ВЫВОДЫ 185
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 190

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ANP	atrial natriuretic peptide, предсердный натрийуретический пептид
BNP	brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид
NT-proBNP	N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
PG	градиент давления, мм рт.ст.
V	скорость, м/сек
ААС	Американская ассоциация сердца
АГ	артериальная гипертензия
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВПС	врожденный порок сердца
ВТЛЖ	выходной тракт левого желудочка
ГАГ	гликозаминогликаны
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия
ДД	диастолическая дисфункция
ЖЭС	желудочковая экстрасистолия
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
КМП	кардиомиопатия
КоА	коарктация аорты
КТИ	кардиоторакальный индекс
КФК	креатинфосфокиназа
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛНПГ	левая ножка пучка Гиса
ЛП	левое предсердие
МЖП	межжелудочковая перегородка
МПС	мукополисахаридоз
МРТ	магнитно-резонансная томография

НМК	недостаточность митрального клапана
НУП	натрийуретические пептиды
ОАП	открытый артериальный проток
ПЖ	правый желудочек
ПНПГ	правая ножка пучка Гиса
ПСД ПСМК	передне-систолическое движение передней створки митрального клапана
ПсПЖ	передняя стенка правого желудочка
СН	сердечная недостаточность
ТМС	тандемная масс-спектрометрия
ФВ	фракция выброса
ФЗТ	ферментозаместительная терапия
ХМ ЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦИ	циркадный индекс
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Гипертрофия миокарда является актуальной проблемой детской кардиологии. Формирование гипертрофии сопровождается структурно-функциональными изменениями миокарда, способствующими затруднению диастолического наполнения желудочка за счёт нарушения его расслабления и уменьшения податливости [15]. Гипертрофированный миокард подвержен риску ишемии из-за возросшей потребности в кислороде для обеспечения увеличенной массы и нагрузки. Гипертрофия и ишемия миокарда желудочков сердца ассоциируются с увеличением риска внезапной смерти, частыми нарушениями желудочкового ритма, развитием мерцательной аритмии.

Гипертрофия миокарда, как проявление эндогенных механизмов компенсации гемодинамических нарушений, придаёт различным формам патологии сердца ряд общих черт, которые определяют характер течения, прогноз и подходы к лечению. К ним относятся симметричность гипертрофии желудочков, наличие обструкции, диастолическая дисфункция, нарушения ритма сердца.

При дифференциальной диагностике гипертрофии миокарда у детей раннего возраста в первую очередь исключают врождённые пороки сердца и сосудов (аортальный стеноз, коарктацию и гипоплазию аорты, стеноз клапана лёгочной артерии и др.), а также симптоматическую артериальную гипертензию. В случае необъяснимых гемодинамических нарушений у ребёнка с гипертрофией желудочков сердца высока вероятность наличия семейно-генетической (идиопатической, первичной) гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) либо системного, метаболического или полиорганного синдрома, ассоциированного с ГКМП [95].

Распространённость ГКМП в педиатрических регистрах неизвестна, однако по результатам популяционных исследований показатель годовой заболеваемости

варьирует от 0,3 до 0,5 на 100 000 детского населения в год. [81, 130]. По данным регистра кардиомиопатий, сформированного на североамериканском континенте, в структуре причин ГКМП у детей большая часть случаев (75%) отнесена к первичной (идиопатической) ГКМП, у остальных пациентов (25%) диагностирована вторичная ГКМП, ассоциированная с другими заболеваниями [170].

Правильная и своевременная диагностика гипертрофии миокарда нередко является трудной клинической задачей. В настоящее время большое внимание уделяется биохимическим критериям, способствующим ранней диагностике, к числу которых может быть отнесено и количественное определение содержания в крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В последние годы получены доказательства вовлечения системы натрийуретических пептидов в патофизиологию ГКМП [34, 40, 106]. При ГКМП у детей диагностические возможности данного теста практически не изучены, описаны лишь единичные случаи количественного анализа изменений содержания этого гормона у детей с заболеваниями, ассоциированными с гипертрофией миокарда, такими как синдромы мальформаций и болезни накопления гликогена [64]. В связи с этим представляется актуальным исследование изменений содержания NT-proBNP в сыворотке крови детей с гипертрофией миокарда различной этиологии в сочетании с анализом особенностей клинико-гемодинамического статуса для определения новых критериев дифференциальной диагностики этих форм патологии сердца.

Однако выявление гипертрофии миокарда у ребенка раннего возраста еще недостаточно для постановки диагноза. Трудности правильной трактовки ремоделирования сердца у таких больных сопряжены со значительным числом этиологических факторов, определяющих формирование и течение гипертрофии миокарда, разнообразием и малоспецифичностью клинической картины. Ошибочная диагностика в пользу первичной ГКМП может привести к неправильному клиническому ведению больного и неадекватной терапии.

Современные возможности комплексного обследования и лечения детей раннего возраста с различными формами патологии сердца, позволяющие обеспечить высокое качество их жизни, актуализировали вопросы дифференциальной диагностики гипертрофии миокарда, что представляется необходимым для определения тактики ведения пациентов и прогнозирования течения заболевания.

Цель исследования

Определить клинические и гемодинамические проявления при различных формах патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда у детей раннего возраста, для улучшения дифференциальной диагностики.

Задачи исследования

1. Установить особенности клинических проявлений и варианты течения заболеваний, сопровождающихся гипертрофией миокарда у детей раннего возраста

2. Оценить диагностическую значимость инструментальных исследований кровообращения у детей раннего возраста при различных формах патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда

3. Определить изменения содержания N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в крови у детей раннего возраста при различных формах патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда

4. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики различных форм патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда, у детей раннего возраста.

Научная новизна

Впервые у детей раннего возраста на основании комплексного анализа клинико-гемодинамических, инструментальных и биохимических показателей, определяющих клиническое течение и прогноз, установлены особенности различных форм патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда, с целью улучшения дифференциальной диагностики.

У детей раннего возраста гипертрофия миокарда выявляется при первичной гипертрофической кардиомиопатии (42%), вторичной кардиомиопатии, ассоциированной с синдромами мальформаций (18%) и метаболическими заболеваниями (19%), а также при артериальной гипертензии на фоне аномалий аорты и ее ветвей (21%).

Впервые установлено, что у детей с гипертрофией миокарда с дебютом в раннем возрасте содержание N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови при норме до 200пг/мл увеличивалось от 270 пг/мл до 25000 пг/мл и зависело от клинико-гемодинамических показателей и функционального статуса. Повышенное содержание N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови ассоциируется с тяжестью гемодинамических и функциональных нарушений и проявляется увеличением уровня в сыворотке крови в зависимости от стадии хронической сердечной недостаточности, так же ассоциируется с выраженностью гипертрофии и признаками обструкции в выходном тракте левого и/или правого желудочков.

Практическая значимость

Определена клиническая ценность и информативность современных инструментальных и лабораторных методов исследования в диагностике заболеваний, сопровождающихся гипертрофией миокарда у детей с дебютом в раннем возрасте. Показано, что определение содержания в сыворотке крови N-

концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида необходимо в качестве дополнительного метода оценки степени тяжести клинического и гемодинамического состояния детей раннего возраста при различных формах патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда.

Результаты исследования позволили разработать алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся гипертрофией миокарда у детей с дебютом в раннем возрасте и тем самым повысить эффективность лечения этих больных с учётом факторов, определяющих ремоделирование сердца.

Внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследований внедрены в работу кардиологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на VIII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология – 2014» (12-13 июня 2014 г., Москва), IX Всероссийском семинаре памяти профессора Н.А. Белоконь «Врожденные пороки сердца: возможности диагностики, лечения и реабилитации» (11-12 сентября 2015 г., Казань), XIX конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» с международным участием (12-14 февраля 2016г., Москва).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образовании и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 207 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследований, главы с описанием собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 9

отечественных и 164 иностранных источников. Работа иллюстрирована 53 таблицами и 87 рисунками.

Глава I. ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ РАННЕГО (обзор литературы)

Гипертрофия миокарда у детей остаётся одной из актуальных проблем детской кардиологии и определяет повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Известно, что развитие гипертрофии миокарда сопровождается структурно-функциональными изменениями в сердце, способствующими затруднению диастолического наполнения желудочка за счёт нарушения расслабления миокарда и/или уменьшения его податливости.

Гипертрофия миокарда придаёт различным заболеваниям ряд общих черт, которые определяют характер течения, прогноз, подходы к лечению. К ним относятся симметричность гипертрофии, наличие обструкции, диастолическая дисфункция, нарушения ритма сердца.

Кардиомиоциты высокоспециализированы и не способны размножаться простым делением, поэтому гипертрофия миокарда происходит за счёт увеличения внутриклеточных структур и нарастает масса не только кардиомиоцитов, но и соединительной ткани сердца, гладкой мускулатуры сосудов, что сопровождается уменьшением диастолической податливости желудочка и дилатационного резерва коронарных сосудов. Затруднение диастолического наполнения желудочка — ранний признак гипертрофии сердца, связанный с нарушением расслабления миокарда и уменьшением его податливости в диастоле [15].

Гипертрофированный миокард больше подвержен риску ишемии из-за возросшей потребности в кислороде для обеспечения возросшей массы и нагрузки. Гипертрофия и ишемия миокарда желудочков ассоциируются с увеличением риска внезапной смерти, частыми нарушениями желудочкового ритма, развитием мерцательной аритмии.

Классифицируя заболевания, характеризующиеся гипертрофией миокарда у детей раннего возраста, в первую очередь исключают ВПС (аортальный стеноз,

коарктацию и гипоплазию аорты, стеноз клапана лёгочной артерии и др.), артериальную гипертензию.

В случае необъяснимых гемодинамических нарушений у ребёнка с гипертрофией желудочков высока вероятность наличия семейно-генетической (идиопатической) ГКМП либо системного, метаболического или полиорганного синдрома, ассоциированного с ГКМП (рис. 1.1).

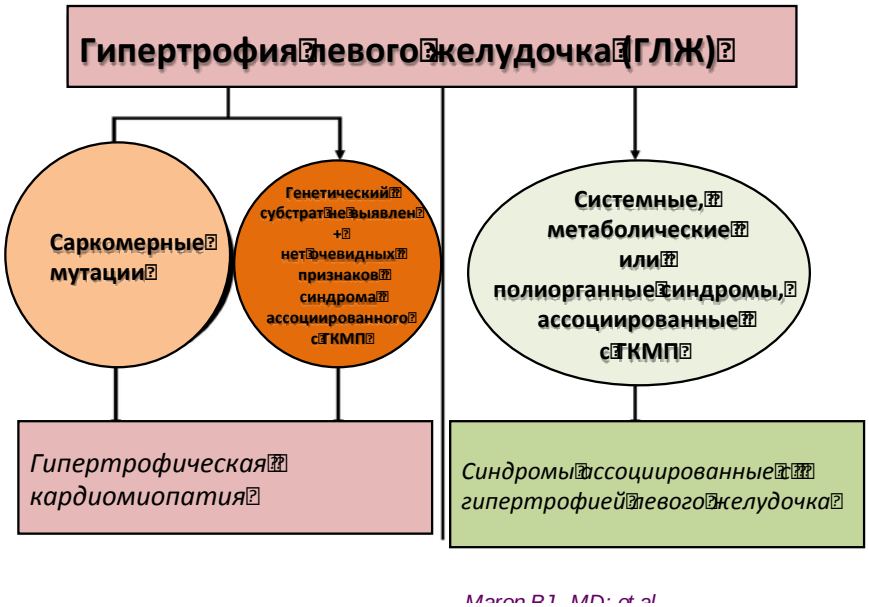


Рис. 1.1 Гипертрофическая кардиомиопатия и синдромы, ассоциированные с гипертрофией миокарда левого желудочка [95]

1.1. Современное представление о гипертрофической кардиомиопатии у детей. История открытия

Термин «кардиомиопатия» был предложен W.Bridgen в 1957 году [25] и долгое время в зарубежной и отечественной медицине использовался для описания первичных заболеваний миокарда неясной этиологии. Однако, впервые ГКМП описал Liouvilli во Франции в 1869 году (Liouville, 1869, цитируется в Marian, 2007), и только в 1950-х годах ее заново открыли в Британии Brock и Teare [161,28].

В 1951г британский патологоанатом Donald Teare описал асимметричную гипертрофию миокарда, обнаруженную при аутопсии у 8 пациентов,

принадлежавшим к 6 семьям и умершим в результате внезапной сердечной смерти. При гистологическом исследовании миокарда были обнаружены разнонаправленные мышечные волокна, разделенные соединительной тканью. И уже тогда это описание серии случаев продемонстрировало особенности данного заболевания: беспричинная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) с дезориентацией кардиомиоцитов, семейный характер и ассоциацию с внезапной сердечной смертью [161]. После выхода данной публикации, а так же наблюдений ряда других авторов отмечается растущий интерес к выявляемой, преимущественно у взрослых, обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) без поражения аортального клапана. С момента первого описания случаев внезапной сердечной смерти у больных с гипертрофией миокарда, существовало множество названий заболевания: идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз [24,161], мышечный субаортальный стеноз [138], гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия [149] – что уже тогда отражало клиническую гетерогенность проявлений ГКМП.

В первых сообщениях подчеркивалось наличие обструкции ВТЛЖ до тех пор, пока не стало очевидным, что этот фактор может отсутствовать [105]. С тех пор было выделено 2 основных типа ГКМП, с обструкцией и без нее.

В течение длительного времени не существовало единой классификации, однако, стало ясно, что ни асимметричное утолщение стенок, ни наличие обструкции - не являются обязательным условием для установления диагноза ГКМП. В настоящее время известно, что ГКМП – наиболее частое моногенное заболевание в кардиологии и самая распространенная причина внезапной смерти у молодых людей [96, 151].

1.2. Классификация кардиомиопатий

Определение и классификация кардиомиопатий (КМП) всегда представляла собой сложную и довольно непонятную тему. В 1995 году экспертами ВОЗ была предложена классификация КМП [142]. Касательно ГКМП было принято, что это заболевание миокарда, характеризующееся асимметричной

или симметричной гипертрофией миокарда ЛЖ с обязательным вовлечением в процесс МЖП, нарушением диастолической функции, а также развитием при обструктивной форме градиента давления между ЛЖ и аортой.

В 2003 году создан Международный Комитет (ACC/ESC), объединивший американских и европейских экспертов по ГКМП, и опубликовано сообщение, суммировавшее основные положения, включая стратегию лечебных мероприятий [10]. В 2006 годы Американская Ассоциация по заболеваниям сердца (American Heart Associacion) выпустила документ, в котором рассматривается значение развивающейся в последние годы молекулярной генетики с целью объяснения этиологии заболеваний сердечной мышцы, ранее считавшихся идиопатическими [93]. Согласно документу «Кардиомиопатии – это гетерогенная группа заболеваний миокарда, связанных с механической и/или электрической дисфункцией, которые обычно, но не всегда, выражаются неадекватной гипертрофией или дилатацией и имеют различные причины, чаще генетические. Могут поражать только сердце или являться частью системного заболевания. Часто ведут к летальному исходу или инвалидизации вследствие сердечно-сосудистой недостаточности».

КМП классифицируют на 2 группы: первичную – поражается только сердце, и вторичную – когда поражение сердца является следствием системного заболевания с полиорганным вовлечением. Первичные кардиомиопатии подразделяются на генетические, приобретенные и смешанные - генетические и приобретенные (см. табл.1.1).

В 2008 году европейское Кардиологическое Сообщество (European Society of Cardiology) опубликовало усовершенствованное определение и классификацию КМП, по данным которого «кардиомиопатии – представляют собой структурные и функциональные заболевания миокарда при отсутствии артериальной гипертензии, коронарного атеросклероза, поражений клапанов сердца или врожденных пороков сердца, которые могли бы объяснить наличие данных нарушений».

Таблица 1.1

Классификация первичных кардиомиопатий.

генетические	смешанные	Приобретенные
Гипертрофическая	дилатационная	Воспалительная
Аритмогенная дисплазия правого желудочка	рестриктивная	Такоцубо
Некомпактный миокард		Перипортальная (послеродовая)
Болезни накопления гликогена		Индуцированные тахикардией
Митохондриальные кардиомиопатии		Дети, рожденные от матерей с сахарным диабетом
Нарушение проводимости		
Ионные каналопатии		

модифицированная B.J.Maron, et al., 2006a [23].

ГКМП определялась как «повышенная толщина или масса желудочков сердца при отсутствии состояний нагрузки, достаточных для того, чтобы вызвать наблюдаемые нарушения». Это определение лучше отражает терминологию, применяемую в педиатрии [48,56]. Дифференцировка на первичную и вторичную КМП упускается. Некомпактный миокард левого желудочка и кардиомиопатия Такоцубо отнесены к неклассифицируемой кардиомиопатии.

В конце 2011 года члены рабочей группы ACCF/AHA (Американская Ассоциация по заболеванием сердца) оформили рекомендации по вопросам номенклатуры, эпидемиологии, этиологии, патофизиологии, диагностики, вариантов течения и лечения ГКМП, основанных на детальном анализе результатов многоцентровых исследований. По современным представлениям [59] ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфо-функциональных изменений, в том числе нарушением диастолической функции сердца, отсутствием дилатации желудочков [89, 95, 96,109] и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. На основании клинико-физиологической классификации в зависимости от значений градиента давления, согласно рекомендациям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, выделяют 4

стадии ГКМП: I – градиент давления в выходном тракте левого желудочка не более 25 мм рт.ст., жалобы отсутствуют; II – градиент давления в ВТЛЖ менее 36 мм рт.ст., одышка при физической нагрузке; III –градиент давления менее 45 мм рт.ст., одышка, боли в сердце; IV – градиент давления 45 и более, одышка, боли в сердце, нарушение гемодинамики.

Согласно последним рекомендациям (2014г) Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП, заболевание определяется наличием увеличения толщины стенки ЛЖ, которая не объясняется исключительно повышением нагрузки давлением. Данное определение применимо к детям и взрослым.

В нашей стране педиатрическая классификация ГКМП предложена И.В. Леонтьевой (Табл. 1.2) в 2002 г. [7], на основании которой выделяется вид гипертрофии - асимметричная или симметричная; выраженность обструкции - необструктивная и обструктивная; а так же клинические стадии: 1. Стадия компенсации (жалоб нет, повышение градиента давления отсутствует, чаще выявляется случайно при медицинском осмотра или отягощенном семейном анамнезе); 2. Стадия субкомпенсации (часто появляются жалобы на перебои в работе сердца, как правило, учащенное сердцебиение, могут появляться боли в области сердца, синкопальные состояния отсутствуют, градиент давления 20-60 мм рт.ст.). 3. Стадия декомпенсации (сопровождающаяся одышкой, синкопальными состояниями, нарастанием жалоб, градиентом давления более 60 мм рт.ст.).

Таблица 1.2

Классификация ГКМП

Вид гипертрофии	Выраженность обструктивного синдрома (форма)	Градиент давления (степень) мм рт.ст.	Клиническая стадия
Асимметричная Симметричная	Обструктивная Необструктивная	1ст. до 30 2ст. от 30 до 60 3ст. более 60	Компенсации Субкомпенсации Декомпенсации

Для подтверждения диагноза необходимо обращать внимание на отягощенность семейного анамнеза по данному заболеванию [89, 98].

1.3. Распространенность ГКМП у детей

Проблема изучения ГКМП у детей продолжает сохранять свою актуальность, учитывая вариабельность клинической картины, наличие современных методов диагностики, включая молекулярно-генетическое обследование, а так же отсутствие достаточного количества данных обследований детей, особенно раннего детского возраста.

ГКМП - частое аутосомно-доминантное заболевание [141,86], которое является одной из наиболее распространенных форм генетических заболеваний сердца. Однако, точная частота встречаемости у детей не установлена, что зачастую связано с бессимптомным течением и, соответственно, отсутствием необходимости обращений за медицинской помощью. По данным различных исследований в Северной Америке, Европе, Азии и Африке сообщается о распространенности необъяснимого увеличения толщины ЛЖ в диапазоне 0.02-0.23% среди взрослых [35,37,63,88,92,100,101,102,121,123,127,173]. В педиатрических реестрах, распространенность ГКМП у детей неизвестна, но по данным популяционных исследований показатель годовой заболеваемости варьирует от 0,3 до 0,5 на 100000. В крупной популяционной базе данных в Австралии и США было показано, что частота распространенности варьирует от 0.47 до 1.24 на 100 000, и они составляют около 25% всех типов КМП [81,130]. В Аргентине, частота ГКМП среди детей, посетивших кардиологическое отделение детского госпиталя составила 1.1 % всех детей с заболеваниями сердца [29].

1.4. Этиология ГКМП

Генетическая природа ГКМП в настоящее время является общепризнанной и также имеется много данных о преимущественно наследственном характере [53,87]. На основании исследований было установлено, что более половины всех случаев заболевания носят аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью. Основным в этиологии и патогенеза ГКМП являются мутации в генах, кодирующих белки саркомера и его структурные элементы миофиламенты. [166,120,27,74,82]. На сегодняшний день, около 1400 мутаций [146] идентифицированных, не менее, чем между 9 генами, по последним данным - между 14 генами [10], были определены в качестве ответственных за развитие ГКМП. Большее количество мутаций (30-50%) приходится на MYH7, который кодирует белок - тяжелой цепи β-миозина (β-MHC), находящийся на хромосоме – 14q11.2-q12, число вызываемых мутаций более 60. Далее MYBPC3, миозин-связывающий белок С (MYBPC), хромосома 11p11.2, частота мутаций 15-20%, мутаций более 15 [97,57]. Также большое количество мутаций приходится на ген TNNT2, сердечная изоформа тропонина Т (cTnT), 1q32, частота мутаций 15-20%, число мутаций более 20. Остальные случаи приходятся на другие саркомерные гены TNNI3, сердечная изоформа тропонина I (19p13.4), TPM1, альфа-тропомиозин (15q22.1), MYL2 регуляторная субъединица легкой цепи миозина (12q23-q24.3), MYL3 – основная субъединица легкой цепи миозина (3p21.2-p21.3), ACTC сердечная изоформа альфа-актина (15q14); а так же гены, кодирующие клеточную мембрану и митохондриальные белки [22,59,23,]. Гены, вовлеченные в развитие детской ГКМП, имеют схожую частоту и распространенность, как у взрослых пациентов [73]. В независимости от мутаций, пациенты с положительным результатом молекулярно-генетического исследования имеют более высокий риск сердечно-сосудистой смертности, инсульта, худшего функционального класса СН, диастолической и систолической дисфункции ЛЖ и что отсроченный исход всегда хуже у пациентов-носителей

более чем 1 мутации [23]. Однако, данное утверждение не было доказано для детей [73].

1.5. Макроскопические изменения при ГКМП

Заболевание может проявляться от незначительной до выраженной гипертрофии, от минимального до выраженного фиброза, от отсутствия до высоких значений обструкции выносящего отдела левого и редко правого желудочков, а так же иметь различные морфологические варианты.

Макроскопическое исследование обычно выявляет выраженную гипертрофию ЛЖ с уменьшением размера полостей. Гипертрофия преимущественно поражает перегородку желудочков, и по этой причине ранее заболевание носило название асимметричной гипертрофии перегородки [69]. Несмотря на это, гипертрофия может быть симметричной или поражать другие отделы, например, заднюю стенку, верхушку или средний сегмент левого желудочка [52,83,118,172].

У детей в патологический процесс также может вовлекаться и правый желудочек (ПЖ) [20]. Почти 5% пациентов с ГКМП прогрессируют до терминальной стадии дилатационной кардиомиопатии с выраженным фиброзом, истончением стенки миокарда и расширением полости [66]. Левое предсердие увеличено в размере как следствие повышенного конечного диастолического давления в ЛЖ, что вызывается ДД и митральной регургитацией.

Передне-систолическое движение передней створки митрального клапана (ПСД ПСМК) препятствует нормальному закрытию его выходного отверстия, что приводит к лёгкой или умеренной регургитации [111]. Митральный клапан у таких пациентов имеет изменения в размере и форме, что расценивают как первичные нарушения при данном заболевании. Размер выходного отдела левого желудочка, гипердинамическое сокращение и изменения митрального клапана приводят к обструкции.

1.6. Микроскопические изменения с ГКМП

Касательно изменений при микроскопическом исследовании отличительным признаком является гипертрофия миокарда левого и (или) реже ПЖ и аномалия архитектоники сократительных элементов, проявляющаяся в выраженной неупорядоченности (дезориентация более чем 5% ткани миокарда) отдельных и сгруппированных кардиомиоцитов (мышечных волокон) (феномен «disarray»), которые вместо нормального линейного расположения разбросаны в различных направлениях. Клетки и волокна теряют нормальный параллелизм и могут располагаться даже перпендикулярно друг к другу. Увеличение соединительной ткани приводит к интерстициальному фиброзу и утолщению стенок в особенности мелких интрамиокардиальных сосудов с сокращением их просвета [55]. Фиброз и замещение рубцовой тканью некротизированных клеток заметнее в участках с более выраженной гипертрофией.

В 2011г. Seidman и соавт. [150] выявили, что такие маркеры, предшествующие фибротическим изменениям, как проколлаген сыворотки, значительно выше у пациентов с развернутой ГКМП и носителей мутаций (с до сих пор не проявившимся фенотипом), чем в группе контроля, что указывает на повышение синтеза коллагена.

Нарушение структуры миокарда, интерстициальный фиброз и ишемия также являются основой для развития аритмий.

1.7. Клиническая картина ГКМП у детей

При ГКМП имеются не только генотипические и фенотипические разнородности, но также различия в возрасте начала, форме клинических проявлений и исходе заболевания. Зачастую возраст на момент начала проявлений определяет прогноз [36] по данным проведенного исследования в США (1990 – 2003гг).

Клинические проявления ГКМП полиморфны и неспецифичны. У новорожденных и детей первого года жизни с большей вероятностью разовьется застойная сердечная недостаточность, в то время, как у детей более старшего возраста заболевание, как правило, может протекать бессимптомно. Консультация кардиолога проводится в связи с выслушиванием шума над областью сердца, выявлением кардиомегалии по данным рентгенологического исследования или нарушений на ЭКГ [29].

На начальном этапе у бессимптомных больных отсутствие клинических проявлений может сохраниться в течение продолжительного периода времени, до тех пор, пока не появятся слабость, быстрая утомляемость, одышка (обусловленная венозным застоем крови в легких вследствие диастолической дисфункции гипертрофированного левого желудочка) или, в более редких случаях, учащённое сердцебиение, боли в груди (связанные с несоответствием коронарного кровотока массе миокарда и сдавлением интрамуральных коронарных артерий), обмороки (в качестве причин которых рассматривается несколько механизмов: в части случаев связанны с резким снижением сердечного выброса, так же тахиаритмиями, обструкцией выходного тракта левого желудочка), системная артериальная гипертензия и АВ-блокада 3 степени (встречается у детей редко, но эти пациенты могут дебютировать с пресинкопальных или синкопальных состояний [147] или внезапной смерти, которая может стать первым и единственным симптомом ГКМП и представляет собой самую частую причину летальности среди юных спортсменов на соревнованиях). Однако, внезапная смерть также может случиться во время обычной деятельности, в покое или во сне. Согласно оценкам частота внезапной смерти среди детей составляет 3% в год, такая же цифра наблюдается у взрослых пациентов, наблюдающихся в специализированных кардиологических центрах [29,104,114].

Сердечная недостаточность (СН) при этом заболевании обычно вызывается диастолической дисфункцией (ДД) вследствие гипертрофии ЛЖ, нарушения упорядоченности миоцитов и фиброза. От 3 до 5 % пациентов с

терминальной стадией заболевания достигают развития и систолической дисфункции, связанной с истончением стенки ЛЖ и увеличение объёма желудочка, что становится важным признаком неблагоприятного прогноза [20,66].

При наличии значительного увеличения сердца обычно выявляется сердечный горб и смещение кнаружи сердечного толчка. Грубый, дующий систолический шум с различной интенсивностью, связанной со степенью обструкции и митральной регургитации.

В раннем детском возрасте пациенты с необструктивной ГКМП жалоб могут не предъявлять, но также могут иметь систолические шумы на выбросе, выслушивающиеся вдоль левого края грудины, хотя они более мягкие, чем при наличии обструкции ВТЛЖ.

1.8. Особенности данных электрокардиографии у пациентов при ГКМП

Интерпретация показателей ЭКГ может представлять большие трудности, в связи с полиморфизмом изменений. Однако, нарушения на ЭКГ обычно выявляются практически у всех пациентов с ГКМП [135].

По данным исследования, проводимого у детей и подростков с ГКМП чаще всего выявляются: вольтажные признаки гипертрофии миокарда; нарушения процесса реполяризации желудочков как при обструктивной, так и при необструктивной форме и проявляются изменениями комплекса ST-T; синдром преждевременного возбуждения желудочков в виде укорочения интервала PQ или же феномена Вольфа-Паркинсона-Уайта отмечается у данной группы пациентов достаточно редко [21]. Другая частая находка — наличие патологического глубокого и узкого зубца Q. Недавно было предложено рассматривать превышение суммы зубцов R + S выше, чем 10 мВ на отведениях с конечностей, как фактор риска внезапной смерти у детей с ГКМП [134].

Данные проведенных исследований позволяют сделать вывод, что аритмии редко развиваются до подросткового возраста. Однако, в дальнейшем частота встречаемости непостоянной желудочковой тахикардии составляет вплоть до 18%. Стоит отметить, что отсутствие аритмии не говорит о низком риске внезапной смерти [113]. Также с примерно одинаковой частотой могут выявляться наджелудочковые и желудочковые тахикардии. Фибрилляция предсердий может развиваться при терминальной стадии дилатационной гипертрофической кардиомиопатии [66]. Развитие высокой наджелудочковой тахикардии плохо переносится пациентами с ДД ЛЖ. В исследовании проведённом Bruno E. et al. у четверти пациентов отмечалась симптоматическая предсердная или желудочковая тахикардия. Три из 7 пациентов погибли от синдрома внезапной смерти во время периода наблюдения [29]. Для более детального анализа нарушений ритма сердца рекомендовано проводить суточное мониторирование ЭКГ.

Наличие непостоянной желудочковой тахикардии по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) или изменения артериального давления в ответ на нагрузку расцениваются как факторы риска ВС [49].

1.9. Особенности эхокардиографического исследования пациентов с ГКМП

Наиболее эффективным и доступным методом диагностики заболевания является эхокардиография (ЭхоКГ) в сочетании с цветным допплеровским исследованием кровотока [89], которая позволяет оценить распространенность, локализацию, выраженность гипертрофии миокарда, нарушение диастолической функции, морфологию камер сердца, признаки возможной обструкции выходных трактов левого и правого желудочков, а также наблюдать за прогрессированием заболевания и выявлять риск стратификации внезапной смерти [134,94].

Для диагностики ГКМП у взрослых с клинической точки зрения считается толщина стенки ЛЖ больше или равной 15 мм. Толщина миокарда 13-14мм по

данным ЭхоКГ является пограничной. Часто используют показатель коэффициента асимметрии гипертрофии (отношение толщины МЖП к толщине задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ)), который при асимметричной ГЛЖ превышает 1,3. Концентрическая гипертрофия ЛЖ более характерна для нагрузки давлением, эксцентрическая – для нагрузки объемом или изотонической гиперфункции. Для ПЖ в рекомендациях приводят норматив толщины свободной стенки менее 5мм. Если при отсутствии стеноза лёгочного клапана толщина стенки ПЖ превышает 4 мм, считается, что ПЖ также вовлечён в патологический процесс [130].

Эхокардиографические критерии утолщения стенки у детей для диагностики ГКМП были установлены как превышение более чем на 2 стандартных отклонения выше среднего значения при расчете на площадь поверхности тела [62].

При ГКМП имеет место нарушение хода мышечных волокон в гипертрофированных участках миокарда. На ЭхоКГ эти изменения отражаются как некоторая неоднородность, «пестрый» вид гипертрофированного миокарда, особенно в области малоподвижной МЖП.

ГЛЖ чаще всего является асимметричной с большим вовлечением МЖП, чем остальных стенок, хотя гипертрофия также может быть концентрической. Реже поражает переднюю стенку, верхушку или среднюю часть ЛЖ [110,118]. Срединная обструкция желудочка может приводить к развитию аневризмы верхушки левого желудочка.

У детей младшего возраста поражаться может и ПЖ [20]. Как следствие митральной недостаточности и/или диастолической дисфункции, отмечается увеличение левого предсердия. Быстро начинает наблюдаться ПСД ПСМК, контактирующей с МЖП, что приводит к обструкции ВТЛЖ [109]. Цветное допплеровское картирование кровотока позволяет определить участок обструкции. Градиент давления в выходном тракте оценивается по продолжительной волне Доплера, что также позволяет оценить выраженность митральной регургитации. Наличие обструкции ВТЛЖ сейчас рассматривается

как фактор риска осложнений ГКМП [108]. Также возможна скрытая обструкция – в таком случае указанный градиент появляется лишь при нагрузке при помощи стресс-эхокардиографии. Данное исследование следует проводить всем пациентов с отсутствием выраженного градиента в покое [109].

Оценка диастолической дисфункции проводится при помощи Доплеровской оценки лёгочной вены и трансмитрального кровотока, но так как они зависят от нагрузочных состояний, эти методы не являются надёжными для прогнозирования осложнений у детей [115]. Измерения скорости на уровне кольца митрального клапана при помощи тканевого Доплера являются более чувствительными для определения ДД, позволяя диагностировать ГКМП у носителей мутаций до того, как разовьётся гипертрофия [122].

1.10. Магнитно-резонансная томография сердца при ГКМП

В настоящее время для оценки выраженности гипертрофии, ее морфологических вариантов, а так же развития фиброза используется магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца [111]. Было описано несколько морфологических вариантов ГКМП. Эти варианты более детально представлены ниже:

- асимметричная ГКМП с сигмовидным контуром перегородки («септальная ГКМП»). Это наиболее распространённый морфологический вариант ГКМП, составляющий примерно две трети от общего числа [143,111]. Гипертрофия миокарда передней части перегородки приводит к тому, что перегородка принимает сигмовидные очертания [70,30,46]. Такие изменения могут приводить к нарушению гидродинамических сил, что вызывает ПСД ПСМК и соприкосновения листка митрального клапана с перегородкой и обструкцией. [39]. Это приводит к субаортальной обструкции и сочетанной митральной регургитации. Пиковые градиенты в выходном тракте можно оценить при помощи фазово-контрастной МРТ сердца [46,169]. Длина переднего и заднего

листка митрального клапана при ГКМП больше, чем в контрольной группе обследуемых методом МРТ сердца (26 ± 5 по сравнению с 19 ± 5 мм, $p < 0.001$; и 14 ± 4 по сравнению 10 ± 3 мм, $p < 0.001$, соответственно). Эта анатомическая характеристика согласно сообщениям может быть ответственной за обструкцию выходного тракта ЛЖ [111].

- симметричная ГКМП с развёрнутым контуром перегородки. При данной форме перегородка утолщается в виде перевёрнутой буквы S, что не приводит к развитию обструкции выходного тракта ЛЖ [111,65,132]. Масса ЛЖ может не увеличиваться у пациентов с асимметричной ГКМП, особенно при очаговой гипертрофии, при которой поражается менее двух сегментов ЛЖ [111,151]. Несмотря на нормальную ФВ ЛЖ могут выявляться лёгкие признаки очагового снижения сократимости стенки. Систолическая функция ухудшается по мере прогрессирования гипертрофии ЛЖ [110,132]. Асимметричная ГКМП диагностируется на снимках МРТ сердца по короткой оси, которые характеризуются соотношением толщины перегородки к свободной стенке более чем > 1.3 [70].

- ГКМП с обструкцией срединного отдела желудочка (с дивертикулом верхушки ЛЖ или без него). Отмечается выраженная гипертрофия срединной части желудочка и вместе с сужением срединной части его полости образуют форму песочных часов [169,65]. В случаях выраженного сужения может развиваться дилатация верхушки. Такая дилатация, как полагают, развивается вследствие образования повышенного систолического давления в верхушке сердца из-за обструкции срединного отдела [70,169]. Примерно у 10 % пациентов отмечается прогрессирование с формированием «истощённой верхушки», при этом образуется аневризма верхушки и отмечается феномен позднего усиления сигнала гадолинием [156]. Такая картина, как полагают, является результатом ишемии вследствие снижения капиллярной плотности, гиперплазии медии артерии, усиленного периваскулярного фиброза и миокардиальных мостиков [70,153].

- верхушечная ГКМП. При верхушечной ГКМП отмечается облитерация полости ЛЖ на верхушке, что придаёт ей характерную конфигурацию [155], которую можно увидеть на снимках по длинной вертикальной оси. Как правило, отмечается увеличение толщины стенки верхушки более 15 мм или соотношения между толщиной стенки верхушки и базальной стенки ЛЖ ≥ 1.3-1.5 [119,158]. Такой вариант чаще встречается среди Японской популяции (~25% всех пациентов с ГКМП) по сравнению с западными странами (~2% всех пациентов с ГКМП) [110,119]. МРТ сердца особенно полезно для выявления ГКМП верхушки. У 10 пациентов с верхушечной ГКМП, установленной по данным МРТ сердца (включая одного с утолщением стенки ЛЖ 28 мм), ЭхоКГ не выявила изменений [119].

- симметричная (концентрическая) ГКМП. Почти в 42% случаев гипертрофия симметрично поражает стенки желудочка без какой-либо преимущественной локализации. Размеры полости ЛЖ сокращены по концентрическому типу [30,65]. Симметричная гипертрофия ЛЖ при отсутствии АГ или стеноза аорты также может присутствовать при различных заболеваниях, включая амилоидоз, саркоидоз и болезнь Фабри. Гипертрофия при спортивном сердце обычно бывает относительно умеренной, размеры полости ЛЖ не изменены или увеличены (по сравнению с уменьшенной полостью ЛЖ при ГКМП), и не отмечается данных за ДД. Эти признаки помогают дифференцировать спортивное сердце от симметричной ГКМП [164].

- очаговая ГКМП. У пациентов с ГКМП иногда выявляется картина очагового утолщения ЛЖ, напоминающее новообразование. В таких случаях МРТ сердца может помочь дифференцировать ГКМП от других образований сердца [133]. Можно увидеть признаки сократимости миокарда при ГКМП, в то время как новообразования не обладают сократимостью [19].

- вовлечение ПЖ. Гипертрофия ПЖ наблюдается примерно в 18% случаев [110,65]. При этом в процесс типично вовлекается часть ПЖ от срединного отдела до верхушки. Тяжёлое поражение ПЖ может приводить к обструкции выходного тракта ПЖ или снижению диастолического наполнения ПЖ [70].

МРТ сердечно-сосудистой системы также продемонстрировала, что удлинение листков митрального клапана присутствует при ГКМП в независимости от других фенотипических вариантов, что указывает на первичность митральных нарушений и, таким образом, их важную роль в патофизиологии обструкции ВТЛЖ [111]. С другой стороны, МРТ с гадолинием позволяет определить степень миокардиального фиброза и может служить как предиктор развития систолической дисфункции [107]. В более поздних исследованиях сообщается, что данное исследование также эффективно для прогноза неблагоприятных осложнений и выявления пациентов, которым может требоваться имплантация кардиовер-дефибриллятора [94].

1.11. Система натрийуретических пептидов у пациентов с ГКМП

Натрийуретические пептидные гормоны относятся к семейству вазоактивных пептидов, обладающих комплексом регуляторных свойств, позволяющих их использовать для диагностики и мониторирования сердечнососудистых заболеваний различной природы. Многочисленные исследования свидетельствуют о способности НУП реагировать повышением концентрации в плазме крови на развитие дисфункции ЛЖ и коррелировать при этом с тяжестью гемодинамических нарушений.

Первые данные о свойствах сердца как эндокринного органа были получены к середине 20 века, когда в эксперименте на собаках, физиологами J.P.Henry и J.W.Pearce (1956г.) было продемонстрировано увеличение диуреза на фоне баллонной дилатации левого предсердия [68]. Позже (1984г) была описана химическая природа одного их этих веществ, названного предсердным натрийуретическим пептидом (atrial natriuretic peptide – ANP). В дальнейшем (1988г.), был выделен натрийуретический пептид, схожий с ANP и названный мозговым натрийуретическим пептидом (brain natriuretic peptide, BNP) [157], а также (1990г) натрийуретический пептид С-типа (C-type natriuretic peptide, CNP).

Однако, экспериментально доказано, что основным местом синтеза BNP служит миокард желудочков [38], а экспрессия CNP гораздо выше в ЦНС и сосудистой ткани, чем в сердце. Роль натрийуретического пептида D-типа, недавно обнаруженного в плазме в предсердиях человека еще исследуется. В настоящее время принято выделять типы среди НУП не зависимо от места их секреции: НУП А-типа (ANP), В типа (BNP), С-типа (CNP), D-типа.

Основным сигналом к выделению ANP и BNP служит растяжение (напряжение, стресс) кардиомиоцитов, которое имеет место при повышении конечно-диастолического давления в камерах сердца и их перегрузке объемом. НУП синтезируются в виде неактивных прогормонов (proANP, proBNP), которые активируются путем ограниченного протеолиза после выхода в циркуляцию. В результате протеолиза образуются как активные гормоны – ANP и BNP, так и биологически инертные N-концевые фрагменты (NT-proBNP и NT-proANP). Помимо ведущей регуляции путем напряжения миоцитов, синтез НУП может усиливаться при ишемии миокарда, тахикардии, под влиянием глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов и вазоактивных пептидов (эндотелин-1, ангиотензин II) независимо от влияния этих факторов на гемодинамику.

Учитывая особенности регуляции, условия выработки и секреции, возможность использования НУП в качестве маркеров заболеваний сердца включена во многие современные практические руководства по диагностике и ведению пациентов с кардиальной патологией, в том числе и в Российские рекомендации по ХСН [5].

В клинической практике используют определение уровня в плазме крови преимущественно BNP и NT-proBNP, которые являются более практичными маркерами по сравнению с ANP. Их содержание точнее коррелирует с тяжестью патологии сердца и более надежно в прогностическом плане, эти маркеры менее подвержены биологической вариации и более стабильны in vitro. Однако период полувыведения BNP короче (около 20 мин), чем NT-proBNP (120 мин). Более медленный путь элиминации так же определяет и большую его стабильность in vitro по сравнению с BNP, в связи с чем для практических целей рекомендуется

использовать NT-proBNP. С момента открытия системы НУП стала возможной диагностика ХСН и раннее выявление дисфункции ЛЖ до появления клинических признаков декомпенсации. Большинство работ по изучению диагностической значимости BNP и NT-proBNP проводятся на взрослой когорте пациентов, страдающих систолический дисфункций. Экспрессия НУП, помимо СН, увеличивается при таких патологических состояниях, как гипертрофия миокарда при болезнях накопления и ГКМП, при этом уровень NT-proBNP коррелирует с индексом массы миокарда, толщиной МЖП и ЗСЛЖ [40]. Увеличение систолического напряжения стенок ЛЖ в связи с обструкцией ВТЛЖ а также повышенное диастолическое напряжение стенок ЛЖ вследствие нарастания конечо-диастолического диаметра ЛЖ может оказывать влияние на секрецию NT-proBNP [106]. В ряде исследований описана взаимосвязь степени гипертрофии миокарда ЛЖ и уровней BNP у больных с ГКМП [26,51]. Влияние гипертрофии ЛЖ на биосинтез, секрецию и уровни мозгового НУП плазмы при ГКМП у взрослых описано еще в работах Nishigaki и совать. [125], в которых авторы подчеркивали значимость массы МЖП в контроле за мозговым натрийуретическим пептидом плазмы.

В Российской популяции нет данных оценки влияния структурных и функциональных факторов, стимулирующих секрецию мозгового натрийуретического пептида при ГКМП у детей. Измерение данного маркера в сыворотке крови необходимо для оценки его патофизиологической роли и клинического значения при ГКМП.

1.12. Заболевания, ассоциированные с гипертрофией миокарда у детей

Частой причиной, приводящей к развитию гипертрофии миокарда являются наследственно обусловленные нарушения обмена веществ, митохондриальные патологии, а так же нейромышечные и эндокринные заболевания. Согласно классификации КМП (2006г) Американской ассоциации сердца (ААС) [93],

ремоделирование сердца при этих заболеваниях рассматривается как вторичная КМП. К наиболее трудно диагностируемым из них, однако, поддающимся коррекции медикаментозной терапии относятся гликогенозы (2 типа – болезнь Помпе, болезнь Danon), мукополисахаридозы (синдром Гурлер, Шейе, Хантера); ганглиозидозы: GM 1 ганглиозидоз (дефицит бета – галактозидазы); сфинголипидозы (Болезнь Фабри, Гоше); нарушения обмена белков (амилоидная болезнь сердца); болезни накопления железа; нейромышечные заболевания (атаксия Фридрейха, болезнь Рефсума); факоматозы (болезнь Реклингаузена; туберозный склероз); митохондриальные болезни; а так же наследственные синдромы (LEOPARD, Noonan, кардио-фацио-кожный синдром).

Таблица 1.3

Гены, ответственные за фенокопии

Ген	Белок	Синдром
TAZ	Tafazzin (G4.5)	Barth syndrome/LVNC
DTNA	a – dystrobrevin	Barth syndrome/LVNC
LAMP2	Lysosome-associated membrane protein 2	Danon's syndrome
GLA	a - galactosidase	Fabry's disease
AGL	Amylo – 1,6 – glucosidase	Forbes disease
FXN	Frataxin	Fridreich's ataxia
PTPN11	Protein tyrosine phosphotasebnonreceptor type 11, SHP-2	Noonan's syndrome, LEOPARD syndrome
RAF1	V-RAF-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1	Noonan's syndrome, LEOPARD syndrome
KRAS	v – Ki – ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Noonan's syndrome
SOS1	Son of sevenless homolog 1	Noonan's syndrome
GAA	a – 1,4 – glucosidase deficiency	Pompe's disease
PRKAG2	AMP-activated protein kinase	WPW/HCM

(в модификации Bos et al, 2009) [23].

Учитывая неоднородность заболеваний, приводящих к формированию вторичной ГКМП, необходимо как можно более раннее проведение дифференциального диагноза с выявлением причин гипертрофии миокарда для выбора терапии и определения прогноза заболевания.

Недавнее крупное эпидемиологическое исследование педиатрической популяции с ГКМП установило, что почти четверть пациентов с необъяснённой гипертрофией желудочков не имеют саркомерной этиологии [36]. Такие варианты заболевания были названы фенокопиями и перечислены в табл. 1.3. Они классифицированы на синдромы мальформации, врождённые нарушения метаболизма и нейромышечные нарушения, и каждая группа составляет по частоте примерно треть от общего числа.

1.12.1 Синдромы мальформаций

К наиболее частым синдромам мальформаций, сочетанным с вторичной ГКМП и включённых в классификацию Европейского Кардиологического Сообщества, относятся синдром Нунан и его аллельный варианты синдром LEOPARD и кардио-фацио-кожный синдром.

Синдром Нунан передается по аутосомно-доминантному пути и является генетически гетерогенным. До настоящего времени были выявлены гетерозиготные мутации в 9 генах (PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2, MEK1 и CBL). На основании этих открытий сейчас диагноз может быть подтвержден примерно в 75% случаев. Синдром Нунан характеризуется постнатальной задержкой роста, отличительными дисморфическими чертами лица, врожденными пороками сердца, гипертрофией миокарда, скелетными аномалиями и крыловидной шеей. К другим относительно частым признакам относятся геморрагический диатез, эктодермальные аномалии, дисплазия лимфатической системы, крипторхизм и дефицит когнитивных функций [128,13,165].

К характерным чертам лица при синдроме Нунан относятся высокий лоб, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, птоз, низко посаженные и/или развернутые назад уши. Скелетные аномалии чаще всего представлены деформациями грудной клетки, вальгусной деформацией верхних конечностей, деформациями позвоночника и сколиозом. Частота синдрома Нунан, впервые описанного как фенотип Тёрнера (Turner) с нормальным кариотипом (Noonan, 1968), оценивается как 1 на 2000 рождённых детей [129]. Он наследуется аутосомно-доминантно и примерно в 80% случаев встречается ВПС, чаще всего стеноз лёгочного и артериального клапанов, а также дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок. Внедрение ЭхоКГ, как диагностического метода, позволило выявить взаимосвязь с ГКМП почти у четверти пациентов [159]. В Австралийском эпидемиологическом исследовании детей с КМП было установлено, что у 28% из 80 пациентов с ГКМП был синдром Нунан [130]. У этих детей раньше развивалась клиническая картина и чаще встречалось поражение обоих желудочков. Однако, у них не было большей частоты осложнений по сравнению с саркомерной ГКМП. Примерно у 40-50% пациентов обнаруживалась мутация белка тирозинфосфатазы нерецепторного типа II (PTPNII) (Синдром Нунан 1 типа), но она же отмечается у 90% пациентов с синдромом LEOPARD [159,160]. Этот ген контролирует ряд процессов развития, среди них генез полулунных клапанов. Мутация таким образом преимущественно наблюдается у пациентов с пороками сердца, а не с ГКМП. Некоторые генетические заболевания, связанные с синдромом Нунан, такие как синдром Костелло, кардио-фацио-кожный синдром, а также ладонно-подошвенный гиперкератоз с изменениями волос, также могут сочетаться с ГКМП [137,144].

Синдром LEOPARD – аутосомно-доминантное заболевание, фенотипически перекликающееся с синдромом Нунан. Так же является аллельным с синдромом Нунан, с ограниченным спектром мутаций в гене PTPN11, отвечающих за преобладающее большинство пораженных лиц [42,78]. Название синдрома связано со следующими главными признаками: L (lentigines) – веснушки, E (ECG conduction abnormalities) – нарушение проводимости на ЭКГ, O

(ocular hypertelorism) – гипертелоризм глаз, P (pulmonic stenosis) – легочный стеноз, A (abnormal genitalia) – аномалии половых органов, R (retardation of growth) – задержка роста и D (sensorineural Deafness) – сенсоневральная тугоухость. [60]. Дизморфизм лицевого черепа схож с таковым при синдроме Нунан, но обычно выражен менее явно: [43] шея короткая, но обычно не перепончатая. Множественные веснушки – плоские черно-коричневые пятна, распределены преимущественно на лице, шее и верхней части туловища, но не поражают слизистые оболочки. В среднем, веснушки появляются в возрасте 4-5 лет и к пубертату их количество может возрастать до нескольких тысяч. Пятна «кофе с молоком» также могут встречаться при данном заболевании, изолированно или в сочетании с веснушками, у вплоть до 70-80% пациентов, и обычно предшествуют появлению веснушек, выявляясь уже с первых месяцев жизни. Кардиомиопатия выявляется до 80% пациентов, чаще всего развиваясь на первом году жизни. Она прогрессирует в течение детского возраста и имеет параллельное течение с появлением веснушек.

Кардио-фацио-кожный синдром. Редкий синдром множественных врожденных аномалий и задержки умственного развития, характеризующийся отставанием в физическом развитии, тяжелыми проблемами со вскармливанием, задержкой развития, снижением роста, отличительными дисморфными чертами лица, аномалиями кожи, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы, а так же пороками со стороны сердечно-сосудистой системы [140,144]. Заболевание имеет выраженный клинический перекрест с синдромом Нунан и часто наблюдаются «пограничные» случаи. К повторяющимся признакам со стороны лицевого черепа относятся относительная или абсолютная макроцефалия, которая обычно сочетается с высоким лбом, двусторонним сужением висков и дисморфизмом лица, более грубым по сравнению с синдромом Нунан. Эктодермальные изменения включают сухость и гиперкератоз кожи (лица, рук и ног), ихтиоз, экзема, волосы редкие, ломкие и вьющиеся, а брови и ресницы отсутствуют или редкие. Также наблюдаются пигментные изменения (такие как «пятна «кофе с молоком», невусы или веснушки) и

гемангиомы. У большинства отмечаются пороки сердца, которые чаще всего представлены стенозом легочной артерии, ГКМП и дефектами перегородки. Дефицит когнитивных функций как правило умеренный или выраженный. Нередко наблюдаются судороги. Кардио-фацио-кожный синдром генетически разнороден, у 60-90% пациентов выявляются мутации в генах KRAS, BRAF, MEK1 и MEK2 [124,145].

1.12.2. Врождённые нарушения метаболизма

Эта группа является наиболее разнообразной по своим диагнозам. В нее входит большое количество редких и тяжелых заболеваний, диагностика которых важна в максимально ранние сроки. Одним из таких заболеваний является болезнь Помпе или гликогеноз II типа — редкое (суммарная частота 1:40000), тяжелое, наследственное, аутосомно-рецессивное лизосомальное заболевание в следствие мутаций в гене кислой α-глюкозидазы (GAA), локализованном на хромосоме 17q25.3. Мутации затрудняют или блокируют функцию и синтез кислой α-глюкозидазы, необходимой для гидролиза гликогена. Накопление лизосомального гликогена в органах и тканях-мишенях происходит в случае снижения активности фермента до порогового уровня (30% и ниже от средней нормы).

Заболевание было открыто благодаря голландскому патологоанатому Яну Касьянусу Помпе. Он впервые в 1932 году обнаружил на вскрытии 7-летней девочки, страдающей идиопатической гипертрофической кардиомиопатией, отложение гликогена в миокарде и других органах. В 1952г. установлен метаболический путь гликогена, что привело к дальнейшим открытиям и дало возможность выделить группу «гликогенозов». Однако, болезнь Помпе сильно от них отличается. В отличие от других гликогенозов для нее не характерно уменьшение уровня глюкозы в крови и повышение лактата. Информация о частоте болезни варьирует в широких пределах – от 1:14000 до 1:300000 в

зависимости от страны и этнической принадлежности. Распространенность в России неизвестна. Наиболее тяжелое течение заболевания отмечается у детей с инфантильной формой. Характеризуется массивной гипертрофией миокарда, ведущей к застойной СН и ранней смерти (Ehlers et al, 1962), прогрессирующей генерализованной мышечной слабостью, включая дыхательную мускулатуру. При диагностике данного заболевания следует обращать внимание на изменение параметров в биохимической анализе крови (резкое повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ)) с дальнейшим определением активности фермента и молекулярно-генетическим исследованием. При отсутствии терапии характеризуется ранней смертью. В настоящее время возможна патогенетическая ферментозаместительная терапия (ФЗТ) препаратом алглюкозидазой альфа.

Генетическое исследование 75 пациентов с ГКМП выявило, что 3 из 35 больных с негативным обследованием на мутации белков саркомер имели дефекты лизосома-ассоциированного мембранного протеина 2 (LAMP2), ответственного за Х-сцепленную болезнь Danon, а еще двое дефекты АМФ-активированной гамма-протеинкиназы 2 (PRKAG2), вызывая ГКМП с синдром Вольф-Паркинсон-Уайта [14]. Оба состояния приводят к накоплению гликогена и могут быть ошибочно приняты за саркомерную ГКМП. Гликогенозы IIIa и IV типа являются очень редкими заболеваниями, вызванными дефицитами гидролазы точек ветвления и гликоген-ветвящего фермента, соответственно. У таких пациентов отмечается мышечная гипотония с повышением уровня креатинкиназы и поражением сердца и печени. Тяжесть заболевания варьирует, а гипертрофия имеет концентрический характер. Тип наследования аутосомно - рецессивный [76].

Болезнь Danon – одна из самых редких наследственных патологий, для которой характерна гипертрофия миокарда. Заболевание впервые описано в 1981г. Морисом Данoном. Позже был выделен лизосомальный белок LAMP-2, недостаток которого и приводит к возникновению болезни. В настоящее время

описано 27 различных мутаций, приводящих к дефициту белка LAMP-2. Распространенность в настоящее время не известна. Заболевание имеет Х-сцепленное наследование. Характерными чертами являются: гипертрофия миокарда с последующим развитием СН, АВ-блокады, синдром преждевременного возбуждения желудочков, слабость мышц и снижение интеллекта. Также характерно повышение в плазме КФК, аминотрансфераз. В настоящее время патогенетической ФЗТ терапии не разработано.

Болезнь Фабри — Х-сцепленное заболевание, характеризующееся внутриклеточным накоплением гликосфинголипидов, вызванным дефицитом лизосомального фермента альфа-галактозида А (GLA) и может приводить к позднему началу ГКМП, а потому редко встречается у детей. Согласно данным, частота встречаемости у взрослых мужчин и женщин с ГКМП составляет 7,5 и 12% соответственно [32,148]. Для таких пациентов существует заместительная ферментная терапия [50].

Мукополисахаридозы (МПС) – наследственные заболевания обмена веществ, относящиеся к группе лизосомных болезней накопления. При данных заболеваниях нарушается функция лизосомальных ферментов, участвующих в деградации гликозаминогликанов (ГАГ). В настоящее время выделяют 15 типов МПС. МПС 1 типа – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в структурном гене лизосомного фермента альфа – L – идуронидазы. Описано более 100 мутаций. Фермент участвует в катаболизме двух ГАГ – дерматансульфата и гепарансульфата. Накопление ГАГ отмечается практически во всех органах и тканях. Частота встречаемости 1 на 100 000 живорожденных. Выделяют 3 клинических варианта: синдром Гурлер, Шейе и Гурлер-Шейе. Наиболее ранняя манифестация, тяжёлая клиническая картина и наименьшая продолжительность жизни характерна для синдрома Гурлер. Чаще характерные изменения лица проявляются к первому году жизни. В первые месяцы могут обращать на себя внимание пупочные и/или паховые грыжи, незначительная гепатомегалия. В дальнейшем присоединяются симптомы, характеризующие вовлечение внутренних органов, сердечно-легочной, центральной и

периферической нервной системы. Для всех пациентов с МПС I типа характерна гипертрофия миокарда, уплотнение клапанного аппарата, а также нарушение систоло-диастолический функции сердца. У детей с синдромом Гурлер изменения со стороны сердца развиваются в более раннем возрасте и чаще быстро прогрессируют, по сравнению с другими клиническими вариантами I типа. За счет выраженного клинического полиморфизма затруднена ранняя диагностика заболевания и зачастую выставляются ошибочные диагнозы. Для постановки диагноза необходимо определение уровня экскреции гликозаминогликанов мочи и их фракций, и активности лизосомной α-L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови или культуре кожных фибробластов. Большое значение отводится ДНК-диагностике. В настоящее время доступна патогенетическая ферментозаместительная терапия ларонидазой.

GM-1 ганглиозидоз – редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание из группы лизосомальных, вызванное мутацией структурного гена, кодирующего мономерный полипептид A1GM1-b-галактозидазу. Ген картирован на коротком плече 3 хромосомы. Из-за недостаточности фермента возникает нарушение деградации в лизосомах ганглиозида GM1 и кератансульфата. Ганглиозиды относятся к гликосфинголипидам, которые содержат сиаловые кислоты. В большом количестве содержатся в нейронах, а также в большинстве других клеток, в том числе в кардиомиоцитах. Впервые заболевание описал в 1960 году доктор Джон С.О'Брайен [131]. Частота заболевания около 1:40000, но так же отличается в зависимости от страны и этнической принадлежности. На Мальтийских островах гораздо более высокая распространенность заболевания 1:3700, в Бразилии 1:17000. В зависимости от клинических проявлений, биохимических и молекулярно-генетических данных выделяют три клинических типа: младенческий (инфантильный) (болезнь Нормана-Ландинга), ювенильный (болезнь Дерри) и взрослый. Наиболее тяжелое течение характерно для инфантильного типа. Дебют заболевания в первые месяцы жизни ребенка. Отмечаются трудности вскармливания, диффузная мышечная гипотония, макроглоссия, гипертрофия десен, в дальнейшем регресс психомоторного

развития, развиваются клонико-тонические судороги, бульбарно и псевдобульбарный синдром, прогрессирующая глухота и слепота. Характерны яркие фенотипические признаки, напоминающие синдром Гурлер. Симптом «вишневой косточки» в области макулы, вследствие отложения ганглиозидов в клетках сетчатки, обнаруживается примерно в 50% случаев. Течение заболевания неуклонно прогрессирующее. Для инфантильной формы летальный исход в 2-3летнем возрасте [79]. Поражение сердца наблюдается преимущественно при болезни Нормана-Ландинга. Характерно развитие дилатационной кардиомиопатии, редко с небольшой гипертрофией стенок, приводящей к возникновению рефрактерной сердечной недостаточности [154]. На ЭКГ определяются гипертрофия левого и правого желудочков, субэндокардиальная ишемия миокарда, укорочение интервала P-R. На аутопсии сердце значительно увеличено, имеют место признаки эндокардиального фиброэластоза, узелковое утолщение створок клапанов. Гистологически в миокарде обнаруживаются гистиоциты с большим количеством жировых включений, содержащих ганглиозиды. Аналогичные изменения определяются в створках митрального и аортального клапанов, стенках коронарных артерий. При болезни Дерри поражение сердца протекает субклинически, однако у умерших больных гистологически в миокарде может определяться гистиоцитоз с включениями ганглиозидов. Для диагностики заболевания необходимо проводить определение активности b-галактозидазы в лейкоцитах крови. Лечение симптоматическое. В настоящее время разрабатываются методы ферментозаместительной терапии.

Нарушение бета окисления жирных кислот. Изучение митохондриальных заболеваний, вызванных нарушением бета окисления жирных кислот начато в 1976г. В настоящее время группа включает более 12 нозологических форм, связанных с нарушением трансмембранного транспорта жирных кислот (системный дефицит карнитина, дефицит карнитинпальмитоилтранзфераз I и II, цилкарнитин-карнитинтранслоказы) и их дальнейшего митохондриального бета-окисления (дефицит ацил-КоА и 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот с разной длиной углеродной

цепи, глутаровая ацидемия II типа). Данные заболевания имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. Поражения сердца при данной патологии характеризуются развитием кардиомиопатий и/или нарушениями ритма. Заболевание может протекать в легкой (поздняя или мышечная) форме и тяжелой (генерализованной) форме. Тяжелое часто манифестирует в периоде новорожденности. Заподозрить данный вид нарушения можно при выявлении в биохимическом анализе крови гипокетотической гипогликемии, метаболическом ацидозе, повышении молочной кислоты, аммиака, повышение активности трансаминаз и КФК, низкий уровень карнитина. По ЭхоКГ характерным является: дилатация полостей сердца со снижением сократительной способности миокарда, симметричная гипертрофия миокарда. По ХМ ЭКГ: нарушение проводимости и ритме сердца, вплоть до жизнеугрожающих аритмий. По ЭКГ: гигантские зубцы Т. Для подтверждения диагноза необходимо определение органических- и аминокислот крови и мочи методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС). В терапии необходимо строгое соблюдение диеты (исключение голодания, резкое ограничение приема липидов с обогащением рациона углеводами). Так же в настоящее время используются специализированные лечебные смеси. При необходимости применяют левокарнитин, коэнзим Q10, глицин, рибофлавин.

Карнитиновая недостаточность. Карнитин впервые был выделен в 1905г., химическая структура описана в 1927. Метаболически активной формой карнитина в крови и тканях является свободный L-карнитин. Обнаруживается в больших количествах в миокарде. Основная функция заключается в транспортировке жирных кислот в митохондрии, а так же для бета – окисления и синтеза АТФ. Существует первичная форма нехватки карнитина, связанная с генетически детерминированными дефектами метаболизма карнитина, и вторичная форма. К первичной относят миопатическую и системную (генерализованную) формы. Системная карнитиновая недостаточность – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена SLC22A5, локализованного на длинном плече 5-1 хромосомы, продуктом которого является белок, переносящий карнитин. Заболевание характеризуется прогрессирующей

мышечной слабостью, отказом от кормления, плохой прибавкой в весе, отставанием в физическом и психомоторном развитии. КМП может развиваться в 30-40% случаев, чаще характерен дилатационный фенотип КМП. Однако, у гетерозиготных носителей мутаций чаще выявляется гипертрофический фенотип КМП в более старшем возрасте. Специфическим признаком карнитиновой кардиомиопатии на ЭКГ является «гигантские» зубцы Т, превышающие по величине зубец R желудочкового комплекса, а также смещение сегмента ST ниже изолинии в стандартных и левых грудных отведениях. Заподозрить заболевание можно при выявлении снижения глюкозы крови, повышении трансаминаз, аммиака, резкое снижение уровня свободного карнитина. Низкое содержание карнитина в сыворотке крови отличает эту форму от миопатической карнитиновой недостаточности. Характерна повышенная почечная экскреция карнитина, нормальное содержание дикарбоксильных кислот в моче, что служит критерием дифференциальной диагностики системного дефицита карнитина от дефектов бета-окисления жирных кислот. Для подтверждения диагноза необходимо определение содержания свободного карнитина и суммарных ацилкарнитинов методом ТМС. Причиной миопатического карнитинового дефицита является дефект в активном транспорте карнитина в мышечную клетку. Вторичная карнитиновая недостаточность связана с алиментарным дефицитом карнитина, неполным его синтезом, резкой потерей веса или повышенными потребностями в нем организма.

По данным педиатрического регистра при гипертрофическом фенотипе КМП в 20% случаев выявлены нарушения транспорта карнитина или дефекты окисления жирных кислот, нарушения окислительного фосфорилирования [36]. В настоящее время широко применяется терапия левокарнитином, которая позволяет избежать неблагоприятного течения КМП, развивающейся на фоне первичного дефицита карнитина.

1.12.3. Нейромышечные нарушения

Атаксия Фридрейха — аутосомно-рецессивное наследственное дегенеративное заболевание, характеризующееся повреждением преимущественно нервной системы вследствие наследуемой мутации в гене FXN, кодирующем белок фратаксин и часто сочетающееся с ГКМП [61]. Фратаксин играет важную роль в работе митохондрий, в частности, в выведении железа из околомитохондриального пространства. Его недостаток приводит к избытку железа, что вызывает образование свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клетки, богатые митохондриями – нейроны и кардиомиоциты и приводит к фиброзу мышечных волокон [116]. Впервые заболевание описано в 1860 годы Николаусом Фридрейхом. Распространенность заболевания 2-7 на 100 000 населения. Заболевание классически характеризуется прогрессирующей атаксией походки и конечностей, дизартрией, дисфагией, глазодвигательными нарушениями, потерей глубоких сухожильных рефлексов, пирамидными знаками. Так же часто у этих больных выявляется сахарный диабет, потеря зрения и нарушение слуха. Поражение сердца при данном заболевании наблюдается в 90% случаев. Характерна кардиомегалия, симметричная концентрическая гипертрофия миокарда, реже асимметричная сигмовидная гипертрофия МЖП, нарушение диастолической функции. Часто заболевание протекает бессимптомно в связи с чем вовремя не диагностированное оно может прогрессировать до дилатационной стадии с развитием ХСН. Для постановки диагноза необходимо проведение МРТ спинного и головного мозга. Этиопатогенетического лечения в настоящее время не существует. Проводится симптоматическая терапия. Развитие кардиомиопатии может предшествовать неврологическим проявлениям [11].

1.12.4. Врожденные пороки сердца

Нередко у детей гипертрофия миокарда формируется вследствие гемодинамических нарушений на фоне врождённого порока сердца. Коарктация аорты (КоА) – один из таких ВПС у детей, частота которого

варьируется от 6,3% до 15% от всех ВПС, по статистике Abbott. Среди детей первого года жизни встречается в 7,5%, чаще у лиц мужского пола. Развитие этого порока обусловлено нарушением процесса формирования аорты в период внутриутробного развития. Выделяют два типа КоА: «взрослый» - сегментарное сужение просвета аорты ниже места отхождения от нее левой подключичной артерии - артериальный проток при этом закрыт и «детский» - отличается наличием открытого артериального протока (ОАП). Также выделяют три варианта в зависимости от анатомических особенностей: 1. Изолированная коарктация аорты. 2. Коарктация аорты с ОАП подразделяется на: а – постдуктальную (ниже места отхождения артериального протока; б – юкстадуктальную (на уровне ОАП); в – предуктальная (ОАП располагается ниже места сужения аорты). 3. Коарктация аорты, сочетающаяся с другими ВПС. При атипичной КоА сужение располагается в грудном или брюшном отделе аорты. Встречаются также пациенты со множественными сужениями. Степень гипоплазии перешейка аорты оценивают при сравнении его диаметра с нисходящей частью аорты на уровне диафрагмы. Сужение аорты уже в период внутриутробного развития вызывает изменения в миокарде. Вследствие систолической перегрузки происходит гипертрофия миокарда ЛЖ. Ключевым признаком КоА является артериальная гипертензия. Объективным признаком служит наличие патологического градиента артериального давления между верхними и нижними конечностями. Снижение АД на ногах на 20 мм рт.ст. и более по сравнению с АД на руках позволят заподозрить коарктацию аорты. Для диагностики данного заболевания точным не инвазивным методом служит ЭхоКГ с допплеровским картированием кровотока. Помимо выявления места сужения, необходимо обращать внимание на косвенные признаки заболевания:

гипертрофия миокарда ЛЖ, гиперкинез ЗСЛЖ, дилатация полости левого предсердия (ЛП).

В большинстве случаев пороки не выражены. Описаны так же дефекты МЖП и межпредсердной перегородки и стеноз клапана лёгочной артерии, последние два преимущественно у пациентов с синдромами Нунан и LEOPARD [163]. Однако, также было описано сочетание с тяжёлыми пороками, такими как тетрада Фалло и дефект антриовентрикулярной перегородки. [45].

1.12.5. Некомпактный миокард левого желудочка

Некомпактный миокард левого желудочка относится к категории неклассифицированных кардиомиопатий. Он характеризуется образованием большого числа трабекул и синусоидных трактов в миокарде преимущественно ЛЖ и часто у детей особенно раннего возраста ошибочно принимается за гипертрофию миокарда У пациентов часто развивается КМП с дилатационным и/или гипертрофическим фенотипом с СН, аритмиями и системными тромбоэмболиями. В недавних молекулярных исследованиях было показано, что мутации в генах, продуцирующих фенокопии, такие как синдром Барта, имеются у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка.

1.12.6. Артериальная гипертензия

Под АГ у детей понимают стойкое повышение артериального давления выше 95-го перцентиля для конкретного возраста и пола ребенка. По патогенезу различают первичную и вторичную артериальную гипертензию. Под первичной АГ подразумевается повышение артериального давления в отсутствии причины ее появления. Вторичная – связана с определенным заболеванием и является ее симптомом. Структура АГ у детей имеет возрастные особенности, что может помочь в диагностике и выборе лечебной тактики. Для новорожденных

основными причинами АГ являются стеноз или тромбоз почечных артерий, врожденные структурные аномалии почек, в возрасте до 6 лет также одной из частых причин является коарктация аорты, структурные и воспалительные заболевания почек, стеноз почечных артерий, опухоль Вильямса. Эссенциальная гипертензия больше характерна для детей старше 6 лет и подростков. Уровень АГ оценивается по специальным таблицам, но необходимо помнить, что в определенной степени данный показатель зависит от роста и массы ребенка. Постановка эссенциальной АГ возможна при исключении всех вероятных причин повышения артериального давления. Прогноз больных с АГ и тяжесть клинических проявлений определяются не только уровнем повышения артериального давления, но и поражением органов-мишеней, в том числе развитием гипертрофии миокарда ЛЖ, который представляет собой физиологическую реакцию миокарда на увеличение постнагрузки на ЛЖ, связанное с повышением общего периферического сосудистого сопротивления.

У более старших пациентов важно проводить дифференциальную диагностику с таким состоянием, как сердце спортсмена, и это бывает довольно сложной задачей. Высоко натренированные спортсмены, принимающие участие в соревнованиях, могут иметь нарушения на электрокардиограмме, сходные с таковыми при ГКМП. ЛЖ у них гипертрофирован, но толщина стенки по данным ЭхоКГ не превышает 15 мм в диаметре и гипертрофия имеет симметричный характер. Полость ЛЖ расширена и ФВ остаётся в норме, в то время как ГКМП часто сопровождается нетипичным распространением гипертрофии, ЛЖ уменьшен в размере (менее 4,5 см) и ФВ выше, чем нормальная. Более того, ДД ЛЖ у молодых спортсменов не нарушена, но всегда нарушена при ГКМП [91]. Прекращение физической активности, как правило, приводит к регрессии гипертрофии желудочков в течение нескольких недель [103]. Генетический скрининг может быть полезным, если выявляется мутация, которая встречается вплоть до 70% пациентов с ГКМП. Напротив, отрицательный результат не исключает возможность наличия до сих пор не открытой мутации.

1.13. Принципы лечения пациентов с ГКМП

Лечение ГКМП нацелено на улучшение качества жизни путём облегчения симптомов. Имеются несколько алгоритмов ведения пациентов с данной патологией, однако авторы отмечают, что большая часть существующих методов терапии являются эмпирическими или результатами консенсусов специалистов, в связи с трудностями проведения контролируемых рандомизированных исследований для определения преимуществ различных методов лечения данной популяции [18]. Детям более старшего возраста противопоказаны интенсивные физические упражнения. При раннем проявлении заболевания прогноз неблагоприятный, и это является показанием к назначению лечения даже у пациентов с бессимптомным течением [29]. Пациенты с клиническими проявлениями должны получать фармакологическое лечение препаратами бета-адреноблокаторов, которые не снижают базальный градиент выброса, но могут предотвратить его скачки при повышенном инотропизме сердца. Бета-блокаторы так же повышают наполнение желудочков путём снижения частоты сердечных сокращений. У таких пациентов блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил, могут быть альтернативой бета-блокаторам. Не рекомендуется применять их вместе. Если на фоне терапии не отмечается положительной динамики – у взрослых используют, дизопирамид, представляющий собой антиаритмический препарат с отрицательным инотропным эффектом, может использоваться для снижения базальных градиентов. Комбинация дизопирамида и бета-блокаторов успешно применялась у взрослых, но опыт применения у детей не описан [152].

В нерандомизированном контролируемом исследовании сообщалось, что амиодарон улучшает выживаемость при ГКМП, сочетанной с желудочковой тахикардией. Однако, частота побочных действий амиодарона может перевешивать преимущества его применения [18].

У детей младшего возраста с ярко выраженной симптоматикой несмотря на полноценное медикаментозное лечение, с целью уменьшения обструкции

ВТЛЖ путём изменения характера активации ЛЖ проводилась имплантация кардиостимуляторов с укороченной атриовентрикулярной задержкой [12]. Кардиостимуляторы являются альтернативой хирургическому вмешательству у пациентов с сохранением клинических проявлений, несмотря на фармакологическое лечение, если они ещё слишком малы для операции, принимая во внимание тот факт, что доступ к расширенной септальной миэктомия проходит только через аортальный клапан, просвет которого в этом возрасте слишком мал. В одном исследовании показано значительное облегчение симптомов и снижение градиента в течение длительного периода наблюдения [58]. Однако, как и при других вариантах лечения, установка кардиостимулятора не защищает от возможности внезапной смерти вследствие аритмии [29].

Золотым стандартом лечения обструктивной ГКМП до сих пор является хирургическая септальная миэктомия [89]. В специализированных центрах летальность при данном вмешательстве очень низка. Остаточная обструкция, как правило, является несущественной. В течение долгих лет пациенты находились под наблюдением и необходимость в повторном оперативном вмешательстве требовалась редко. Следует помнить, что ребёнок должен быть достаточно большим, чтобы можно было осуществить трансаортальный доступ к перегородке [18]. По этой причине повторная операция может требоваться детям в возрасте 14 лет или младше [117]. Что касается катетерной септальной абляции спиртом или радиочастотной абляции, согласно Консенсусному Соглашению 2003 года по ГКМП, утверждается, что до тех пор, пока не будут изучены отсроченные эффекты миокардиальных рубцов, процедуру не рекомендуется проводить детям [71,89].

У пациентов с необструктивной ГКМП с клиническими проявлениями для улучшения диастолической функции ЛЖ могут применяться кальциевые антагонисты, такие как верапамил. При данной форме болезни также показаны бета-блокаторы.

У детей первого года жизни с СН и детей более старшего возраста с прогрессированием до дилатационной кардиомиопатии следует применять

препараты, которые обычно используются для лечения систолической сердечной недостаточности. Таким пациентам в конечном итоге может требоваться трансплантация сердца.

Основными факторами риска внезапной смерти у детей с ГКМП являются, согласно данным Maron и соавторов, предшествующая остановка сердца, обмороки или длительная желудочковая тахикардия, семейный анамнез по внезапной смерти, частые повторяющиеся непостоянные желудочковые тахикардии, патологический ответ артериального давления на физическую нагрузку, терминальная стадия ГКМП и массивная гипертрофия ЛЖ [99]. Другие критерии прогнозирования летального исхода, которые были предложены недавно, особенно у детей, принимают во внимание вольтаж на ЭКГ и параметры ЭхоКГ, такие как толщина перегородки и соотношение толщины стенки левого желудочка к диастолическому размеру левого желудочка [134]. Для невнезапной сердечной смерти важными факторами риска являются массивная гипертрофия левого желудочка и аномальный ответ артериального давления на физическую нагрузку [41].

Внезапная сердечная смерть вследствие ГКМП встречается преимущественно у подростков и в раннем взрослом возрасте и крайне редко у детей младше 10 лет. Эти случаи связаны с желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков. В действительности, ГКМП является наиболее частой причиной смертности среди молодых спортсменов [151]. Именно поэтому выявление КМП в этом возрасте является строгим противопоказанием к занятиям спортом.

1.14. Заключение

Хорошо известно, что ГКМП является генетически обусловленным заболеванием, вызывающим мутацию в генах, кодирующих белки саркомера с высокой степенью гетерогенности как генотипической основы, так и

фенотипических проявлений.

Несмотря на это, анализ данных литературы свидетельствует о том, что многие проблемы изучения ГКМП остаются актуальными на сегодняшний день. Большинство исследований по данной проблеме проведено за рубежом. В русскоязычной литературы преимущественно представлены данные наблюдений за взрослой когортой населения.

Завершая обзор литературы, хочется еще раз подчеркнуть, что гипертрофия миокарда может быть характерна не только для идиопатической гипертрофической кардиомиопатии, но и являться частью генерализованного, системного заболевания (быть проявлением наследственных генетических синдромов, болезней накопления, митохондриальных болезней), врожденных пороков сердца, артериальной гипертензии. Учитывая неоднородность заболеваний, приводящих к формированию гипертрофии миокарда, неспецифичность клинической картины, необходимо как можно более раннее проведение дифференциального диагноза с выявлением причин гипертрофии для выбора терапии и определения прогноза заболевания. Своевременная постановка диагноза может предотвратить развитие тяжелых осложнений и летального исхода пациента.

На базе НЦЗД мы имеем возможность проанализировать результаты обследования и наблюдения большой группы пациентов детского возраста с первичной и вторичной ГКМП, и на основании этого и данных литературы описать особенности их течения, оптимизировать алгоритм диагностики и лечения. Исследование на данную тему, включающее в себя столь большой клинический материал, является первым на территории Российский Федерации.

Глава II. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем исследования

Работа выполнена в кардиологическом отделении (рук. - д.м.н. проф. Е.Н. Басаргина) ФГАУ «Научный центр здоровья детей» (директор - академик РАН д.м.н., проф. А.А. Баранов) Минздрава России. Инструментальные исследования проведены в отделении ультразвуковой диагностики (рук. - к.м.н. Г.В. Ревуненков), инструментальной диагностики (рук. – к.м.н., О.В. Кожевникова), компьютерной томографии (рук. – д.м.н. Е.И. Зеликович), отделе лучевой диагностики (рук.- к.м.н. – А.В. Аникин), лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (рук. – к.б.н. К.В. Савостьянов).

В соответствии с поставленными задачами мы проанализировали медицинскую документацию 105 пациентов (65 мальчиков, 40 девочек) в возрасте от 1 мес до 15 лет, находившихся на обследовании и лечении в кардиологическом отделении Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России в период с 2000 по 2015 год. Нами проведен ретроспективный анализ 42 историй болезни и проспективное наблюдение за 63 пациентами.

Критерием включения в исследование являлось наличие гипертрофии миокарда, выявленной до трехлетнего возраста.

Критерии исключения были следующие:

1. пациенты с гипертрофией миокарда на фоне длительного применения стероидной терапии
2. пациенты с доброкачественной транзиторной гипертрофией миокарда (от матерей с сахарным диабетом или получавших гормональную терапию).
3. пациенты со стенозом устья аорты и/или легочной артерии

Диагностический поиск включал: анализ анамнестических данных, в том числе наследственности, результатов осмотра и лабораторно-инструментальных

методов исследования, консультации узких специалистов и дополнительные специализированные обследования.

В соответствии с классификацией КМП 2006г. ААС, где предложено разделение заболеваний по «причинно-следственному» принципу и выделение первичных и вторичных КМП, нами было отобрано 44 пациента с первичной ГКМП и 39 с вторичной ГКМП. Также в исследование было включено 22 ребенка с ремоделированием сердца вследствие АГ на фоне аномалией аорты и ее ветвей. Вторичная ГКМП была ассоциирована в 19 случаях с синдромами мальформаций, и в 20 - с метаболическими заболеваниями. Количественное распределение пациентов в соответствии с выявленными диагнозами по группам представлено в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Распределение пациентов по группам в соответствии с выявленными диагнозами

Группа	1группа		2 группа				3 группа	
	Первичная ГКМП		Вторичная ГКМП				Ремоделирование сердца на фоне артериальной гипертензии	
			Синдромы мальформаций		Метаболические заболевания			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Всего пациентов	44	42	19	18	20	19	22	21
мальчики	29	66	8	42	11	55	16	73
девочки	15	34	11	58	9	45	6	27

Основной задачей клинико-катамнестического обследования больных являлось изучение возраста и проявлений дебюта заболевания по данным предоставленных документов, оценка направляющего диагноза, сроки постановки диагноза, а так же оценка жалоб детей и родителей.

Клиническое обследование больных включало в себя осмотр, аускультацию, перкуссию, пальпацию, оценку массово-ростовых показателей. Тяжесть состояния оценивалась по клиническим проявлениям хронической сердечной недостаточности в соответствии с классификацией Российского общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН, 2003) у детей старшего возраста, по Белоконь Н.А. (1987г.) - у детей младшего возраста.

Все больные с обструктивной формой ГКМП получали базисную терапию бета-блокаторами, направленную на улучшение диастолической функции миокарда и коррекцию основных клинических проявлений, при необходимости подключались антиаритмические препараты. Больные без обструкции выходного тракта левого желудочка терапию вышеуказанными препаратами получали по необходимости в индивидуально подобранных дозах. Пациентам, у которых наблюдалось сочетание гипертрофии миокарда с увеличением полости ЛЖ и снижением сократительной способности миокарда, в условиях стационара проводился подбор комплексной терапии, согласно рекомендациям по лечению ХСН, включая и-АПФ, бета-блокаторы, диуретики, антиагреганты, по показаниям – сердечные гликозиды [2]. При нарушениях ритма сердца к терапии подключались антиаритмические препараты. Детям из 2 группы с метаболическими заболеваниями по возможности проводилась патогенетическая и диетотерапия.

2.2. Методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное клинико - инструментальное исследование, включающее в себя оценку клинической симптоматики, анамнеза заболевания, наследственности, объективного статуса, физикального исследования; биохимического анализа крови с определением АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, NT-proBNP; рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции; анализ стандартной ЭКГ; ЭхоКГ; ХМ-ЭКГ для выявления нарушений ритма сердца, в том числе, жизнеугрожающих. По показаниям проводилась консультация узких специалистов (генетик, невролог, пульмонолог) и дополнительные методы обследования (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, определение органических и аминокислот крови методом тандемной масс-спектрометрии, энзимодиагностика, молекулярно-генетическое обследование).

Обследование пациентов с гипертрофией миокарда проводилось по следующей методике. На основании предоставленной документации учитывалось время появления жалоб, особенности развития заболевания, результаты впервые проведенного ЭхоКГ, а так же оценивался направляющий диагноз. Из семейного анамнеза внимание обращалось на отягощенность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, таким как: кардиомиопатии, ишемическая болезнь сердца, врожденные пороки сердца, инфаркты, особенно в молодом возрасте, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, так же оценивалось наличие младенческой или ранней детской смертности. Проводился опрос родителей с целью выявления характерных жалоб пациента. Так как многие жалобы у детей неспецифичны, особое внимание обращалось на наличие утомляемости, перерывы при кормлении, поперхивание или отказ от еды, плохую прибавку веса, бледность/цианоз кожных покровов, потливость, боли и ощущение перебоев в работе сердца, одышку, отеки, отставание в моторном и психическом развитии, синкопальные состояния. Учитывали возраст и пол ребенка на момент обследования. Особое внимание уделяли антропометрическим показателям, так как эти данные учитывались в дальнейшем при оценке эхокардиографических параметров. Регистрировали длину и массу тела, вычисляли площадь поверхности тела (ППТ) по формуле D.Du Bois, E.F. Du Bois:

$$ППТ\ (м^2) = М\ (кг)^{0,425} \times Р\ (см)^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4},$$

Где М – масса тела, Р – рост

Для оценки физического состояния использовали центильные величины массы тела относительно роста. Соответствие массы тела 25-75 центильным интервалам считали нормальным. Зону от 25 до 10 центилей - ниже средней, с 10 по 3 - низкой, с 90 по 97 – высокая зона, до 3 – очень низкой, выше 97 – очень высокой.

Осмотр пациентов проводился по общепринятой методике и включал оценку цвета кожных покровов, наличие одышки, периферических отеков, определение границ относительной тупости сердца, оценку шумов над областью сердца, ЧСС, уровня артериального давления на ногах и руках, гепато- и

спленомегалию, а так же указывались имеющиеся стигмы дизэмбриогенеза и фенотипические особенности.

В биохимическом анализе крови оценивали уровни АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, что было необходимо для диагностики болезней накопления. Так же в своей работе мы проводили измерение уровня NT-proBNP в сыворотке крови для оценки факторов, приводящих к его увеличению у детей с гипертрофией миокарда. Известно, что данный маркер повреждения сердечной мышцы рекомендуется использовать как скрининговый тест для диагностики хронической сердечной недостаточности у детей, а так же оценки тяжести состояния, степени ремоделирования сердца. Динамическая оценка его концентрации используется для оценки эффективности терапии. Учитывая, что в части случаев анализ историй болезни проводился ретроспективно, возможность исследования данного маркера была не у всех пациентов. Для нашего исследования забор крови проводился из периферической вены. В сыворотке определяли содержание NT-proBNP с помощью иммунохимического анализа на приборе MiniVidas (bioMeriux, Франция) наборами того же производителя. До исследования сыворотку замораживали и хранили при температуре -80°С. Аналитический диапазон данного метода составляет 20-25000пг/мл. Для целей статистической обработки результаты < 20 пг/мл считали равными 10 пг/мл, а результаты > 25000 пг/мл считали равными 25000 пг/мл.

Рентгенографию органов грудной клетки проводили в прямой проекции, что позволяло оценить кардиоторакальный индекс (КТИ) и состояние малого круга кровообращения.

Электрокардиографическое исследование проводили в 12 общепринятых отведениях на 12 канальном электрокардиографе Mortara ELI 350. При анализе ЭКГ определяли среднюю частоту сердечных сокращений, степени выраженность аритмии, водитель ритма, положение электрической оси сердца, признаки гипертрофии предсердий и желудочков, межжелудочковой перегородки, инфарктоподобные изменения, нарушение реполяризации. Также изучались наличие и характер нарушений ритма сердца и проводимости.

Длительная регистрация ЭКГ по методу Holter осуществлялась с помощью трехканального прибора *Oxford Medilog Exel-3*. Электроды располагались согласно рекомендациям ACC/AHA. В течение всей записи ЭКГ велся дневник, куда вносилось время изменений состояния ребенка (сон, бодрствование, беспокойство, двигательная активность), а также субъективные ощущения больного. По данным холтеровского мониторирования всем детям проводился анализ ЭКГ с оценкой ЧСС ср. – средняя частота сердечных сокращений за сутки, определение циркадного индекса (ЦИ) – отношение средней дневной к средней ночной ЧСС, которое в норме составляет 1,24-1,44. Изучался состав, частота представленных нарушений ритма сердца, особое внимание уделялось желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) и тахикардии. Для оценки прогностической значимости желудочковой аритмии использовали классификацию, разработанную B.Lown и M.Wolf в модификации W.J.Mc Kenna с соавторами (1981), в которой предусмотрены следующие градации:

I – редкие желудочковые экстрасистолы (меньше 30/час);

II – частые желудочковые экстрасистолы (ЖЭ больше 30/час);

III – политопные желудочковые экстрасистолы;

IVa – монотопные парные желудочковые экстрасистолы;

IVb – политопные парные желудочковые экстрасистолы;

V – залпы желудочковой тахикардии.

Кроме желудочковой аритмии II – V градации к значимым нарушениям ритма сердца и проводимости были отнесены наличие эпизодов суправентрикулярной тахикардии и синдром слабости синусового узла.

Эхокардиография является центральным методом диагностики и золотым стандартом обследования и мониторирования гипертрофии миокарда. Данное исследование проводилось всем пациентам как при поступлении в кардиологическое отделение, так и в процессе динамического наблюдения на фоне подобранной терапии. Использовался аппарат Vivid E9 (GE Healthcare, США) с секторными датчиками, работающими в диапазоне частот от 5 до 12 МГц., по стандартным методикам в соответствии с отечественными и

зарубежными руководствами и рекомендациями. Ультразвуковое исследование сердца проводилось в режиме серой шкалы, импульсно-волнового, постоянно-волнового допплеров и цветового допплеровского картирования. Для оценки строения левого желудочка сердца измеряли конечно-диастолическую толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см), конечно-систолический ($КСР_{ЛЖ}$, см) и конечно-диастолический ($КДР_{ЛЖ}$, см) размеры левого желудочка, конечно-диастолическую толщину задней стенки левого желудочка ($ЗС_{ЛЖ}$, см), диаметр полости левого предсердия (ЛП, см) и рассчитывали конечно-систолический ($КСО_{ЛЖ}$, мл), конечно-диастолический ($КДО_{ЛЖ}$, мл) и ударный объемы левого желудочка по уравнениям L. Teichholz и Simpson. Асимметричность гипертрофии характеризовалась утолщением одной из стенок более чем на 1,3. Для оценки состояния правого желудочка указывалась толщина передней стенки правого желудочка (ПсПЖ). По протоколу оценивался систолический градиент обструкции и скорость в ВТЛЖ и/или правого желудочка. Так же указывалось наличие передне-систолического движения передней створки митрального клапана и систолическое прикрытие аортального клапана. По обструкции выделяли следующие формы:

- необструктивная форма
- обструкция в выходном отделе левого желудочка
- обструкция в выходном отделе правого желудочка
- обструкция в выходных трактах обоих желудочков
- мезовентрикулярная обструкция левого желудочка

Атриовентрикулярные клапаны оценивались в четырехкамерной верхушечной позиции; клапан легочной артерии – в парастернальной позиции по короткой оси, клапан аорты – парастернальная позиция короткая ось, парастернальная позиция длинная ось, пятикамерная позиция. Клапанная недостаточность оценивалась по глубине проникновения струи регургитации и соотношения площади струи регургитации к площади соответствующего отдела сердца в режиме ЦДК. Оценка диастолической функции левого желудочка сердца была затруднена в связи с малым возрастом пациентов и свойственной им

высокой частоте сердечных сокращений. При оценке данных ЭхоКГ у детей с гипертрофией миокарда высчитывали должные показатели с помощью уравнения регрессии для данной массы тела обследуемого и площади поверхности тела с дальнейшим сравнением их с фактическими величинами и определением степени их отклонения от нормы в процентах. Так же, учитывая детский возраст и зависимость от массово ростовых параметров, целесообразной была оценка гипертрофии миокарда, размеров полостей предсердий, конечно-диастолического размера левого желудочка в относительных Z единицах. В норме показатель не должен превышать 2 допустимых отклонений выше среднего. [72]. За незначительное отклонение от нормы принимаются значения Z-score от 2 до 4, умеренное - от 4 до 7, выраженное больше 7 Z-score.

При подозрении на сосудистые аномалии проводилась компьютерная томография с контрастированием на рентгеновском томографе GE LightSpeed 16 (General Electric, США).

По показаниям выполняли анализы на определение органических и аминокислот методом ТМС; анализы мочи на содержание ГАГ; энзимодиагностику, а так же молекулярно-генетическое исследование.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программ STATISTIKA 5.5 (StatSoft Inc., США) и Exel. Для выборок с ненормальным распределением рассчитывали медиану, моду и 25-75 процентили. При нормальном распределении определяли среднее значение признака и средне квадратичное отклонение, при оформлении данных использовали показатель средней M±σ. При отсутствии нормального распределения признака оперировали медианой (Me), с указанием 25-75 процентилей, а также минимального и максимального значений признака. Корреляционный анализ в зависимости от распределения проводился по методам Пирсона и Спирмена. С целью оценки значимости различий сравниваемых групп использовали следующие критерии: для выборок с качественными данными, характеризующимися нормальным распределением, применяли критерий Стьюдента, для выборок с распределением

отличным от нормального или с качественными признаками - U критерий Манна-Уитни. Уровень значимости был принят при $p<0,05$.

Глава III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с первичной ГКМП

В нашем исследовании из общего числа участвующих пациентов было отобрано 44 ребенка с первичной ГКМП, что составило 42%. Мальчиков было 29 (65,9%), девочек - 15 (34,1%). Средний возраст на момент первой госпитализации составил 43,1±7,9 мес. ГКМП в большинстве случаев была асимметричной (95,5%), необструктивной (64,4%).

При первичной госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД, в большинстве случаев (89%), направляющим был диагноз ГКМП, остальным детям по месту жительства был диагностирован миокардит.

Учитывая, что ГКМП считается преимущественно наследственным заболеванием и его подтверждение требует проведения молекулярно-генетического исследования, что в настоящее время недоступно для пациентов во всем мире, большое значение отводится оценке семейного анамнеза. При указании в родословной на наличие случаев внезапной смерти в молодом и детском возрасте, синкопальных состояний, а так же признаков ГКМП у ближайших родственников, диагноз первичная ГКМП становится более вероятным [4]. По результатам изучения предоставленной медицинской документации случаи ГКМП установлены в семьях 22 пациентов, из них по материнской линии в половине случаев, по линии отца в 8 семьях, в 3 семьях заболевание регистрировалось по обеим линиям. Стоит отметить, что в большинстве случаев ГКМП в семьях пробанда выявлялась у нескольких родственников. У части пациентов оценка семейного анамнеза была затруднена в связи с тем, что дети были направлены из детского дома или имели неполные семьи. В 4-х семьях ГКМП не выявлено, однако анамнеза был отягощен по другим заболеваниям сердечно-сосудистой системы: случаи инфаркта миокарда в

раннем возрасте, мерцательной аритмии. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что в половине случаев ГКМП носит наследственный характер.

При анализе данных анамнеза установлено, что в большинстве случаев (56,8%) изменения со стороны сердца выявлены на первом году жизни ребенка: так, у 10 детей - в роддоме, у 5 - в период с 1мес до 6 мес, в последующие 6 месяцев - у 10 детей, на втором году жизни у 6 детей, на третьем году – у 12 пациентов.

Проведение ЭхоКГ в половине случаев потребовалось в связи с выявленным систолическим шумом при аускультации сердца. У 43% пациентов гипертрофия миокарда определена «случайно» при проведении скринингового ЭхоКГ, у 7% - при обследовании по случаю интеркуррентных заболеваний (пневмония, фебрильные судороги на фоне ОРЗ), у 1 пациента гипертрофия миокарда выявлена внутриутробно.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о бессимптомном течении заболевания у детей раннего возраста, что подтверждают данные литературы, согласно которым ГКМП у детей, длительное время может протекать бессимптомно, а так же в ряде случаев не иметь специфической клинической картины, что в определенной степени создает определенные сложности в диагностике заболевания. Также, дети старшего возраста, могут описать свои жалобы, в отличие от детей, с дебютом заболевания до 3-х летнего возраста. Поэтому оценка самочувствия этих детей проводится на основании опроса родителей, которые отмечали быструю утомляемость (63,6%) и бледность кожных покровов (45,5%), что несколько чаще встречалось у детей с обструктивной формой ГКМП. Учащенное дыхание беспокоило родителей 3 (6,8%) детей с обструктивной формой заболевания. Жалобы на трудности при кормлении и/или отказ от еды, ощущение перебоев в работе сердца, отеки и синкопальные состояния были в единичных случаях также у детей с обструктивной формой ГКМП (табл. 3.1). Вышесказанное указывает на более тяжелое течение заболевания у пациентов при обструктивной форме ГКМП, а так

же на трудности диагностики необструктивной формы в связи со скудностью и неспецифичностью клинических проявлений.

Таблица 3.1

Субъективные проявления у детей с первичной ГКМП

симптомы	Необструктивная форма (n=27)		Обструктивная форма (n=17)		Всего (n=44)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Быстрая утомляемость	14	51,8	14	82,3	28	63,6
Плохая прибавка массы/веса	2	7,4	4	23,5	6	13,6
Поперхивание при кормлении/отказ от еды	0	0	1	5,9	1	2,3
Потливость	3	11,1	6	35,3	9	20,5
Бледность кожных покровов	9	33,3	11	64,7	20	45,5
Боли в области сердца	0	0	2	11,8	2	4,5
Ощущение перебоев в работе сердца	0	0	4	23,5	4	9,1
Одышка	0	0	3	17,6	3	6,8
Отеки	0	0	1	5,9	1	2,3
Отставание в моторном развитии	0	0	2	11,8	2	4,5
Отставание в психо-речевом развитии	0	0	1	5,9	1	2,3
Синкопальные состояния	0	0	2	11,8	2	4,5

Физическое развитие детей оценивалось по массово-ростовым показателям в соответствии с центильными таблицами, которые позволяют сравнить индивидуальные антропометрические величины со стандартными табличными, получаемыми при массовых обследованиях.

Физическое развитие большинства детей, как с необструктивной, так и с обструктивной формой заболевания соответствовало среднему возрастному уровню (табл. 3.2). Однако, в группе с обструктивной формой заболевания так же был достаточно высокий процент пациентов, попавших в группу с низким и очень

низким физическим развитием (табл. 3.2), что может косвенно свидетельствовать о более выраженных гемодинамических нарушениях.

Таблица 3.2

Оценка массово-ростовых показателей у пациентов с наследственной ГКМП

Центильные ряды	Рост/возраст				Масса/рост			
	Необструктивная форма (n=27)		Обструктивная форма (n=17)		Необструктивная форма (n=27)		Обструктивная форма (n=17)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Ниже 3	0	0	0	0	0	0	1	5,8
3	0	0	1	5,9	1	3,7	2	11,7
10	2	7,4	3	17,6	2	7,4	3	17,6
25-75	20	74,1	12	70,6	18	66,7	10	58,8
90	3	11,1	1	5,9	4	14,8	1	5,8
97	1	3,7	0	0	1	3,7	0	0
Выше 97	1	3,7	0	0	1	3,7	0	0

При осмотре пациентов в отделении из объективных симптомов чаще обращали на себя внимание такие, как периоральный цианоз, выбухание области сердца и расширение границ относительной тупости сердца при перкуссии, систолический шум различной интенсивности и локализации. Данные клинические симптомы в большинстве случаев выявлялись у детей с обструктивной формой ГКМП (табл. 3.3). Симптом «кошачьего мурлыканья» отмечался у 2 пациентов с ярко выраженными признаками обструкции выходного тракта левого желудочка.

Систолический шум был одним из часто встречающихся симптомов при обеих формах заболевания и определялся в 74% случаев у пациентов с необструктивной и у всех детей с обструктивной формой ГКМП. При обструктивной форме заболевания в большинстве случаев выслушивался грубый, дующий систолический шум, редко определялся слабо или умеренно выраженный. В случае пациентов с необструктивной формой шум наоборот чаще был неинтенсивным или умеренно выраженным. При аускультации легких признаков застойных явлений в малом круге кровообращения не регистрировалось. У детей с обструктивной ГКМП гепатомегалия встречалась в 15% случаев, умеренная спленомегалия у 1 ребенка (табл. 3.3). Отеки не отмечены ни при одной из форм ГКМП. Относительно редко (17%) и только у

детей с обструктивной формой заболевания замечено тахипноэ (табл. 3.3). При сравнении данных осмотра с жалобами родителей следует обратить внимание на их различие: так, со слов родителей, одышка беспокоила 37% пациентов с обструктивной формой и 9% с необструктивной (табл. 3.1, 3.3).

Таблица 3.3

Объективные симптомы у пациентов с первичной ГКМП

Симптомы	Необструктивная форма (n=27)		Обструктивная форма (n=17)		Всего (n=44)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Цианоз						
- нет	9	33,4	2	11,7	11	25
- периоральный	15	55,6	11	4,7	26	59,1
- периорбитальный	2	7,4	1	5,8	3	6,8
- периоральный+периорбитальный	1	3,7	3	17,6	4	9,1
- мраморность	0	0	0	0	0	0
Выбухание сердечной области						
- нет	26	96,3	6	35,3	32	72,7
- да	1	3,7	11	64,7	12	27,3
Расширение границ относительной тупости сердца перкуторно						
- нет	23	85,2	6	35,3	29	65,9
- да	4	14,8	11	64,7	15	34,1
Систолический шум						
- нет	7	25,9	0	0	7	15,9
- да	20	74,1	17	100	37	84,1
Артериальное давление						
- норма	26	96,3	16	94,1	42	95,5
- повышено	0	0	0	0	0	0
- понижено	1	3,7	1	5,8	2	4,5
Одышка в покое						
- нет	27	100	14	82,3	41	93,2
- есть	0	0	3	17,6	3	6,8
Отеки						
- нет	27	100	17	100	44	100
- есть	0	0	0	0	0	0
Гепатомегалия						
- нет	27	100	12	70,6	39	88,6
- есть	0	0	5	29,4	5	11,4
Спленомегалия						
- нет	27	100	16	94,1	43	97,7
- есть	0	0	1	5,8	1	2,3

Обращает внимание, что у пациентов раннего возраста с первичной ГКМП симптомы ХСН в дебюте заболевания или отсутствуют (38%) или выражены незначительно (61,3%) и соответствуют I-IIа стадии ХСН.

Таким образом, полученные результаты нашего исследования позволяют отметить, что среди ГКМП, выявленных в возрасте до трех лет наиболее часто встречается первичная (41,9%), в половине случаев семейная. В большинстве

случаев (89%) направляющий диагноз при госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД выставлен правильно. Поводом к проведению ЭхоКГ у половины пациентов служит аускультативная картина (систолический шум) сердца, при отсутствии жалоб. Дебют заболевания в большинстве случаев приходился на первый год жизни.

3.2. Клиническая характеристика пациентов с вторичной ГКМП

3.2.1. Клиническая характеристика пациентов с синдромами мальформаций

В процессе дифференцированного подхода в поиске причины гипертрофии миокарда, выявленной у детей в раннем возрасте, нами было выделено 39 пациентов с вторичной ГКМП, составивших 37% от общего числа участвующих в исследовании больных, из них 19 - с синдромами мальформаций, 20 - с метаболическими заболеваниями.

Как известно, синдромы мальформаций относятся к редким заболеваниям, которые вызываются мутациями в генах, кодирующих белки Ras/митоген-активируемой протеин-киназного (МАРК) сигнального пути. Основываясь на общем механизме патогенеза и перекликающихся клинических признаках, они были объединены в семейство, которое было названо семейством нейро-кардио-фацио-кожного синдрома (или RAS-патии) [17,162] . В нашей работе прослежена судьба 19 пациентов с синдромами мальформаций, что составило 18% от всех детей, включенных в исследование. Несколько чаще встречались девочки (57,8%). Большая часть больных была с синдромом Нунан (63%) (табл. 3.4), что согласуется с данными литературы о наиболее частой встречаемости именно этого синдрома из всей кагорты RAS-патий. Отметим, что девочек с синдромом Нунан было в два раза больше, чем мальчиков. Детей с другими синдромами мальформаций было меньше (табл. 3.4). Средний возраст пациентов при первой госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД составил 38 мес ± 11,7 мес.

Таблица 3.4

Распределение пациентов с вторичной ГКМП по синдромам

синдромы	Мальчики (n=8)		Девочки (n=11)		Всего (n=19)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Нунан	4	33	8	67	12	63
LEOPARD	3	60	2	40	5	26
Кардио-фацио-кожный	1	50	1	50	2	11

ГКМП в большинстве случаев (78,9%) была обструктивной, у четверти пациентов - симметричной и у половины детей с гипертрофией обоих желудочков.

При госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД у большинства пациентов (69%) направляющим диагнозом была первичная ГКМП. Синдромы мальформаций по месту жительства диагностированы у 3 (15%) больных (по одному с синдромом Нунан, LEOPARD и кардио-фацио-кожным синдромом). Остальные (16%) направлены в НЦЗД на дообследование с диагнозом ВПС. Таким образом, правильная постановка диагноза имела место только в 15% случаев.

Отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям зарегистрирована в семьях 5 (26%) пациентов. У больных с синдромом Нунан в 2 случаях ГКМП выявлена у отца. В 1 семье больны старший брат и младшая сестра (из двойни, вторая девочка здорова), но другие ближайшие родственники патологии по ЭхоКГ не имеют, третий и четвертый ребенок у этих родителей здоров. В семье девочки с синдромом LEOPARD у отца диагностирована ГКМП и обращает на себя внимание множество пятен на коже цвета “кофе с молоком”, так же известно, что пятна имелись у трех поколений по отцовской линии. В семьях остальных пациентов случаев ГКМП за исключением пробанда - не выявлено, однако, в некоторых из них представлены только результаты обследований одного из родителей.

Патология сердечно-сосудистой системы практически у всех пациентов с синдромами мальформаций (84,2%) диагностирована в первом полугодии жизни.

При изучении данных анамнеза обращало на себя внимание, что у 4 (21%) пациентов изменения со стороны сердца были выявлены уже внутриутробно. У 5 (26%) детей с рождения выслушан грубый систолический шум. В 8 (43%) случаях дебют заболевания приходился на первые месяцы жизни и проявлялся симптомами ХСН. Только в 2 (10%) случаях заболевание выявлено случайно при проведении планового ЭхоКГ.

Таким образом, выявление гипертрофии миокарда у пациентов с синдромами мальформаций не является «случайной» находкой, как в большинстве случаев первичной ГКМП. Поводом для проведения ЭхоКГ служит тяжесть состояния и грубый систолический шум выявленный при аускультации сердца.

При оценке проявлений заболевания, основанных на результатах опроса родителей, в связи с маленьким возрастом пациентов, наиболее часто внимание обращено на повышенную утомляемость (84%), потливость (63,2%) и бледность кожных покровов (52%), что совпадает с жалобами при первичной ГКМП и не является специфическими симптомами. Жалобы на одышку в 50% случаев были у детей с синдромом Нунан. Также у этих пациентов и у детей с кардио-фацио-кожным синдромом родители отмечали отставание в моторном и психо-речевом развитии, что не свойственно больным с первичной ГКМП, но является характерным для детей с синдромами мальформаций (табл. 3.5).

При оценке физического развития основная часть пациентов синдромом LEOPARD не отставали в физическом развитии. Пациенты с синдромом Нунан и кардио-фацио-кожным синдромом в большинстве (66,7%) случаев имели сниженные росто-весовые показатели.

При госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД основным признаком, встречающимся у всех детей в группе был систолический шум, причем в большинстве случаев грубый, с иррадиацией на крупные сосуды, у четверти пациентов пальпаторно определялся симптомом «кошачьего мурлыканья». Расширение границ относительной тупости сердца так же являлось частым симптомом и регистрировалось у 63% обследуемых, у половины из них

сопровождалось выбуханием сердечной области, несмотря на ранний возраст дебюта заболевания. Периферические отеки наблюдались в единичных случаях. Умеренная гепатомегалия встречалась у половины пациентов (табл. 3.6).

Таблица 3.5

Субъективные проявления у пациентов с синдромами мальформаций

симптомы	Синдром Нунан (n=12)		Синдром LEOPARD (n=5)		Кардио-фацио-кожный синдром (n=2)	Всего (n=19)	
	абс	%	абс	%	абс	абс	%
Быстрая утомляемость	10	83,3	4	80	2	16	84,12
Плохая прибавка массы/веса	6	50	2	40	0	8	42,1
Поперхивание при кормлении/отказ от еды	2	16,7	0	0	0	2	10,5
Потливость	8	66,7	3	60	1	12	63,2
Бледность кожных покровов	6	50	4	80	0	10	52,6
Боли в области сердца	0	0	0	0	0	0	0
Ощущение перебоев в работе сердца	0	0	1	20	0	1	5,3
Одышка	6	50	1	20	0	7	36,8
Отеки	2	16,7	0	0	0	2	10,5
Отставание в моторном развитии	4	33,3	1	20	2	7	36,8
Отставание в психо-речевом развитии	6	50	1	20	2	9	47,4
Синкопальные состояния	0	0	0	0	0	0	0

У всех пациентов с синдромами мальформаций отмечены симптомы ХСН, преимущественно I (10,5%) и IIа (73,7%) стадии, у 3 детей нарушения гемодинамики были значительными и соответствовали IIb стадии ХСН.

Таблица 3.6

Объективные симптомы у пациентов с синдромами мальформаций

Симптомы	Синдром Нунан (n=12)		Синдром Leopard (n=5)		Кардио-фацио-кожный синдром (n =2)	Всего (n=19)	
	абс	%	абс	%	абс	абс	%
Цианоз							
- нет	5	41,7	0	0	0	5	26,3
- периоральный	5	41,7	2	40	0	7	36,8
- периорбитальный	1	8,3	0	0	0	1	5,3
- периоральный+периорбитальный	1	8,3	1	20	0	2	10,5
- мраморность	0	0	2	40	1	3	15,8
- смуглые	0	0	0	0	1	1	5,3
Выбухание сердечной области							
- нет	9	75	2	40	2	13	68,4
- да	3	25	3	60	0	6	31,6
Расширение границ относительной тупости сердца перкуторно							
- нет	4	33,3	1	20	2	7	36,8
- да	8	66,7	4	80	0	12	63,2
Систолический шум							
- нет	0	0	0	0	0	0	0
- да	12	100	5	100	2	19	100
Артериальное давление							
- норма	11	91,7	5	100	2	18	94,7
- повышено	0	0	0	0	0	0	0
- понижено	1	8,3	0	0	0	1	5,3
Одышка в покое							
- нет	10	83,4	4	80	1	15	78,94
- есть	2	16,6	1	20	1	4	21,05
Отеки							
- нет	10	83,4	5	100	2	17	89,5
- есть	2	16,6	0	0	0	2	10,5
Гепатомегалия							
- нет	7	58,3	2	40	0	9	47,36
- есть	5	41,7	3	60	2	10	52,63
Спленомегалия							
- нет	11	91,7	4	80	1	16	84,21
- есть	1	8,3	1	20	1	3	15,78

Особое внимания следует уделить фенотипическим особенностям пациентов данной группы (рис. 1а, 1б, 2а, 2б, 3а, 3б), а именно изменению кожных покровов и множественным стигмам дизэмбриогенеза. У детей с синдромом Нунан обращали на себя внимание: череп гидроцефальной формы, макроцефалия, выступающие лобные бугры, гипертелоризм глазных щелей, птоз, эпикант, низко посаженные ушные раковины, залысины, венозная сеть на висках, крыловидная шея, широкая грудная клетка. У всех пациентов с синдромом LEOPARD были множественные гиперпигментированные пятна цвета «кофе с молоком» и/или веснушки, как единичные, так и сливные элементы, достигающие

максимально 3-5см. Определенной зональности их распределения не отмечалось. Фенотипические особенности, которые относились ко всем пациентам с синдромами мальформаций, ярче всего были выражены у детей с синдромом Нунан. У мальчика с кардио-фацио-кожным синдромом были гемангиомы, у девочки - гемангиома и пигментный невус, так же из отличительных особенностей у них можно выделить смуглую кожу, ломкие ногти, курчавые, жесткие, вьющиеся, тонкие волосы с высокой границей роста на лбу, низко посаженные ушные раковины с крупной мочкой, эпикант, широкое переносье, толстые губы, макростомию, массивный нос, практически полное отсутствие бровей, редкие светлые ресницы, задержку психо-моторного развития с гиперактивностью. Мальчик с кардио-фацио-кожным синдромом наблюдается нами с 4 месячного возраста. При первой госпитализации гемангиомы были множественные от точечных до 2х2см с преимущественной локализацией на спине. Также отмечалась умеренная общая мышечная гипотония, непостоянно сходящиеся косоглазие, глазной гипертелоризм, эпикант, антимонголойдный разрез глаз, низкорасположенные ушные раковины, гипертрихоз, низкая линия роста волос, отставание в психо-моторном развитии.



Рис. 1а

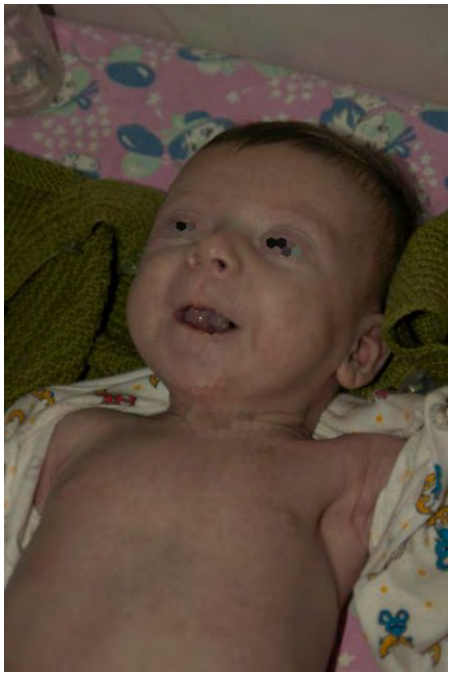


Рис. 1б

Рис. 1а, б: внешний вид пациента с синдромом LEOPARD





Рис. 2а

Рис. 2б

Рис. 2: внешний вид пациента с кардио-фацио-кожным синдромом





Рис. 3а

Рис. 3б

Рис. 3а, б: внешний вид пациента с синдромом Нунан

По результатам проведенного исследования пациентов с синдромами мальформаций можно выявить ряд особенностей: заболевание редкое и

клинически вариабельное. Правильная постановка диагноза по месту жительства в единичных случаях. Пациенты с синдромом Нунан чаще (66,6%) девочки. Мальчики с синдромом LEOPARD имели более тяжелое течение заболевания в сравнении с девочками с той же патологией. Отягощенность семейного анамнеза прослеживалась у 25% семей пробандов и при синдромом Leopard выявлена только в семьях, где болели девочки. Дебют заболевания приходится на первые месяцы жизни. Выявление патологии сердца не является «случайной» находкой, в 21% случаев обследование требовалось в связи с внутриутробно выявленной гипертрофией миокарда, у большинства - в связи с грубым систолическим шумом при аускультации сердца и симптомами сердечной недостаточности. Жалобы родителей неспецифичны, однако, достаточно часто обращали внимание на задержку моторного и психо-речевого развития. Из объективных симптомов у всех детей выслушивался систолический шум, часто грубый, расширение границ относительной тупости сердца а так же ярко выраженные фенотипические особенности и изменения кожных покровов.

3.2.2. Клиническая характеристика пациентов с метаболическими заболеваниями

В нашем исследование среди пациентов с вторичной ГКМП были отобраны больные с метаболическими заболеваниями, такими как болезнь Помпе, болезнь Danon, мукополисахаридоз I типа, GM-1 ганглиозидоз, карнитиновая недостаточность, нарушение бета – окисления жирных кислот (табл. 3.7).

Учитывая, что эти заболевания относятся к числу орфанных, каждое их них представлено небольшим количеством случаев, и составило всего 20 пациентов, или 19% от общего числа детей, включенных в исследование. Мальчиков было 11 (55 %), девочек - 9 (45%). Средний возраст на момент первой госпитализации в НЦЗД составил 25,7 ± 8,5 мес. У 65% больных диагностирована симметричная,

необструктивная форма ГКМП, преимущественно (75%) с гипертрофией обоих желудочков.

Таблица 3.7.

Распределение пациентов с вторичной ГКМП с метаболическими заболеваниями

Нозология	Мальчики (n=11)		Девочки (n=9)		Всего (n=20)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Болезнь Помпе	5	56	4	44	9	45
Болезнь Danon	3	100	0	0	3	15
Мукополисахаридоз I типа (Гурлер)	0	0	3	100	3	15
GM1 ганглиозидоз	0	0	1	100	1	5
Нарушение β-окисления жирных кислот	3	100	0	0	3	15
Карнитиновая недостаточность	0	0	1	100	1	5

Из таблицы 3.7 видно, что большинство (45%) пациентов наблюдались с младенческой формой болезни Помпе. Вероятнее всего, это связано с тем, что при данной патологии, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выражены ярче, чем при других нозологиях и проявляются в более раннем возрасте.

Правильный диагноз по месту жительства был поставлен одному ребенку с болезнью Помпе и одному с нарушением β-окисления жирных кислот. Диагнозы, с которыми другие дети были направлены в кардиологическое отделение НЦЗД, были представлены либо гипертрофической (55%), либо дилатационной (35%) кардиомиопатиями.

Семейный анамнез был отягощен в семьях 6 (30%) пациентов случаями младенческой смерти. В 2 семьях с болезнью Помпе умерло двое детей в раннем возрасте. В семьях с нарушением бета-окисления жирных кислот, в одном случае умерла сестра пробанда в 6 мес с диагнозом гепатит неясной этиологии, муковисцидоз; в другой семье, у бабушки по материнской линии, 3 детей умерли в возрасте 1 мес; в третьей семье – двойня, рожденная на 32 неделе, дети умерли в первые часы жизни; в семье с ребенком, страдающим карнитиновой недостаточностью, первый ребенок умер в возрасте 2 мес с диагнозом ГКМП. У

матери пациентки с мукополисахаридозом при всех последующих (7) беременностях, по результатам пренатальной диагностики, также диагностирован мукополисахаридоз. Стоит отметить, что в 4 семьях с болезнью Помпе имеются так же и здоровые дети.

При изучении анамнеза заболевания становится ясным, что большинство детей уже с рождения имели тяжелое состояние. Внутриутробное выявление гипертрофии миокарда было у 1 пациентки с болезнью Помпе, после рождения отмечалось быстро прогрессирующее нарастание толщины миокарда. Поводом к обследованию в 80% случаев служила тяжесть состояния и выраженность, как кардиальных, так и внекардиальных проявлений. Отличительными особенностями у пациентов с болезнью Помпе были жалобы родителей на задержку и/или регресс моторного развития, макроглоссию, выраженную мышечную слабость, поперхивание при кормлении, отставание в наборе веса, появление одышки при кормлении и в покое, выраженный периоральный цианоз, частые длительные респираторные заболевания. Пациенты с болезнью Danon длительное время наблюдались специалистами различного профиля, в том числе в связи с необъяснимым выраженным повышением трансаминаз, креатинфосфокиназы. Родители детей с болезнью Danon обращали внимание на быструю утомляемость, слабость, одышку при нагрузке, трудности в обучении и снижение зрения. У детей с мукополисахаридозом с раннего возраста обращали внимание на грубые черты лица, ограничение подвижности суставов. У остальных пациентов тяжесть состояния была за счет выраженности как кардиальных, так и экстракардиальных проявлений. Данные аускультатиции сердца не являлись основанием для проведения ЭхоКГ. Объединяет детей с вторичной ГКМП ассоциированной с нарушениями метаболизма тяжесть состояния с первых месяцев жизни и полиморфность клинических проявлений.

Ведущими жалобами родителей всех пациентов с метаболическими заболеваниями были быстрая утомляемость, плохая прибавка в весе, отставание в моторном развитии, трудности при кормлении, одышка и отставание в психо-речевом развитии. Выявленные изменения указывают на тяжесть и

полисистемность заболеваний (табл. 3.8). При оценке физического развития большинство (60%) детей входили в интервал 10-25 перцентиля.

Таблица 3.8

Субъективные проявления у пациентов с метаболическими заболеваниями

	Помпе (n=9)	Danon (n=3)	МПС I типа (n=3)	GM1 ганглиозидоз (n=1)	Нарушение β-окисления жирных кислот (n=3)	Карнитиновая недостаточность (n=1)	Всего (n=20)	
симптомы							абс	%
Быстрая утомляемость	9	3	3	1	3	1	20	100
Плохая прибавка массы/веса	9	1	3	1	3	1	18	90
Поперхивание при кормлении/ отказ от еды	9	0	2	1	3	1	16	80
Потливость	9	0	3	1	1	1	15	75
Бледность кожных покровов	9	1	3	1	3	1	18	90
Боли в области сердца	0	0	0	0	0	0	2	10
Ощущение перебоев в работе сердца	1	0	0	0	0	0	1	5
Одышка	9	1	3	1	1	1	16	80
Отеки	2	0	0	1	1	0	4	20
Отставание в моторном развитии	9	0	3	1	3	1	17	85
Отставание в психо-речевом развитии	9	0	3	1	2	1	16	80
Синкопальные состояния	0	2	1	0	0	1	4	20

При госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД, одними из частых (90%) симптомов были неинтенсивный систолический шум, расширение границ относительной тупости сердца перкуторно (100%) с выбуханием сердечной области (75%), в большом проценте случаев (90%) выявлена гепатомегалия. О тяжести пациентов свидетельствует одышка (85%) с участием вспомогательной

мускулатуры (табл. 3.9). У всех пациентов были выражены симптомы ХСН, у большинства (60%) соответствующие IIа стадии, в 35% случаев – IIb стадии.

При осмотре обращали на себя особое внимание пациенты с болезнью Помпе, у которых ярко выражен синдром «вялого ребенка», макроглоссия, гиперсаливация, псевдогипертрофия мышц (рис. 4 а – з). Некоторые фенотипические особенности так же сохранялись на фоне патогенетической ферментозаместительной терапии (рис. 5а – з).

Таблица 3.9

Объективные симптомы у пациентов с синдромами мальформаций

Симптомы	Помпе (n=9)	Danon (n=3)	МПС (n=3)	GM1 (n=1)	Наруш.β-окисления ж.к. (n=3)	Карни. нед-ть (n=1)	Всего (n=20)	
							абс	%
Цианоз								
- нет	0	2	0	0	0	0	2	10
- периоральный	2	1	1	0	3	1	8	40
- периорб.	0	0	0	0	0	0	0	0
- периоральный+ периорб.	7	0	2	1	0	0	10	50
- мраморность	0	0	0	0	0	0	0	0
Выбухание сердечной области								
- нет	0	2	0	0	1	0	3	15
- да	9	1	3	1	2	1	17	75
Расширение границ относительной тупости сердца перкуторно								
- нет	0	0	0	0	0	0	0	0
- да	9	3	3	1	3	1	20	100
Систолический шум								
- нет	0	2	0	0	0	0	2	10
- да	9	1	3	1	3	1	18	90
Артериальное давление								
- норма	9	2	3	1	3	1	19	95
- повышено	0	0	0	0	0	0	0	0
- понижено	0	1	0	0	0	0	1	5
Одышка в покое								
- нет	0	2	0	0	1	0	3	15
- есть	9	1	3	1	2	1	17	85
Отеки								
- нет	6	2	2	0	3	1	14	70
- есть	3	1	1	1	0	0	6	30
Гепатомегалия								
- нет	0	1	1	0	0	0	2	10
- есть	9	2	2	1	3	1	18	90
Спленомегалия								
- нет	7	3	3	1	3	1	18	90
- есть	2	0	0	0	0	0	2	10

У пациентов с мукополисахаридозом одним из ведущих отличительных симптомов была тугоподвижность суставов, грубые черты лица (рис. 6 а – в). У больных с GM-1 ганглиозидозом ярких фенотипических особенностей выявлено не было, однако, был ярка выражен синдром «вялого ребенка» (рис. 7).



Рис. 4а

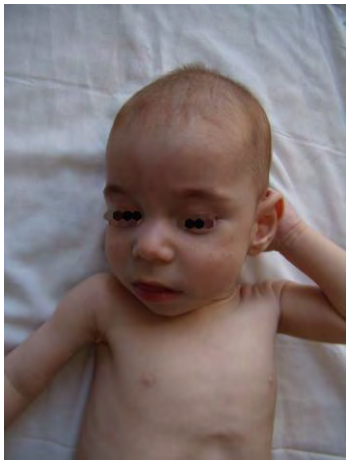


Рис. 4б



Рис. 4в



Рис. 4г



Рис. 4д



Рис. 4ж



Рис. 4з

Рис. 4а – 4з: внешний вид пациентов с болезнью Помпе



Рис. 5а



Рис. 5б



Рис. 5в



Рис. 5г



Рис. 5д



Рис. 5ж



Рис.5з

Рис. 5 а-з: пациент с болезнью Помпе на фоне ферментозаместительной терапии в процессе динамического наблюдения

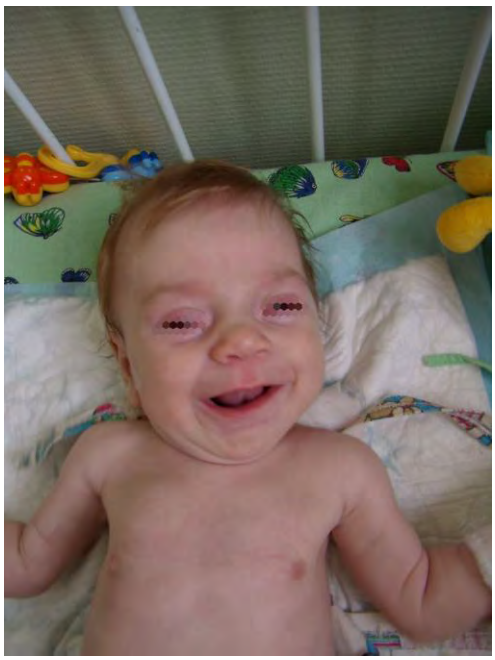


Рис: 6а



Рис. 6б



Рис. 6в



Рис. 7

Рис. 6а, б, в: внешний вид пациента с мукополисахаридозом I типа (синдром Гурлер) – 6а; тугоподвижность суставов (6б, 6в).

Рис. 7: внешний вид пациента с GM-1 ганглиозидозом

По результатам проведенного исследования у пациентов с метаболическими заболевания можно выявить следующие клинические особенности: с первых месяцев жизни ребенка характерна тяжесть состояния с полиморфизмом клинической симптоматики. Правильная постановка диагноза была лишь в 15% случаев. Отягощенность семейного анамнеза выявлена в 6 семьях и проявлялась младенческой смертностью. Поводом для проведения ЭхоКГ служила тяжесть состояния, систолический шум не был ведущим симптомом для проведения

обследования. Жалобы родителей часто были связаны с грубым отставанием в психо-моторном развитием, трудностями при вскармливании и плохой прибавкой в весе, так же о тяжести состояния свидетельствовали жалобы на одышку. Из объективных симптомов обращали на себя внимание особенности фенотипа, вялость, приглушенность тонов с расширением границ относительной тупости сердца и формированием сердечного горба, гепатомегалия, одышка. Отличительной особенностью пациентов с метаболическими заболеваниями являлась высокая летальность, так в течение 3-х летнего наблюдения с момента выявления заболевания умерло 12 пациентов.

3.3. Клиническая характеристика пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии

Ошибки при интерпретации этиологии гипертрофии миокарда выявленной у ребенка раннего возраста и неправильные диагнозы, с которыми дети направлялись на обследование и лечение в кардиологическое отделение НЦЗД, послужили причиной включения в наше исследование детей с ремоделированием сердца на фоне АГ. Эту группу составили 22 ребенка, преимущественно мальчики (77,27%). По результатам обследования в нашем центре в большинстве случаев диагностировали коарктацию аорты, также были выявлены атипичная КоА и пациенты со стенозами почечных артерий (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Распределение пациентов по нозологиям и полу

Нозология	мальчики	девочки	всего	
			абс	%
Коарктация аорты (типичная)	13	3	16	72
Коарктация аорты (атипичная)	4	0	4	18
Стеноз почечных артерий	0	2	2	9

Несмотря на то, что коарктация аорты является одним из часто встречающихся пороков, включение этих пациентов в группу обусловлено большим количеством недиагностированных случаев.

Средний возраст на момент первой госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД составил 19,6±7,5мес. По данным ЭхоКГ выявлялась преимущественно симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ без признаков обструкции выходного тракта.

Все дети поступали в НЦЗД с ошибочными диагнозами. У большинства (82%) направляющий диагноз был КМП, в 18% - кардит, направление в федеральный центр было связано с отсутствием положительной динамики на фоне проводимой терапии.

Отягощенность семейного анамнеза выявлена в семьях 4 (18%) пациентов и была представлена случаями смерти взрослых в молодом возрасте в связи с тромбоэмболией легочной артерии, или кардиосклерозом, или инфарктом миокарда. Не отмечено случаев младенческой смерти и диагностики у родственников кардиомиопатий.

При анализе данных анамнеза установлено, что изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у всех детей выявлены на первом году жизни, из них - внутриутробно у 2-х пациентов, с 1 мес до 6 мес – у 4-х детей, остальные диагностированы в возрасте от 6 до 12 мес жизни.

Аускультативная картина сердца редко (13,6%) служила поводом для проведения ЭхоКГ. В большинстве случаев дебют заболевания связан с частыми ОРВИ в первые месяцы жизни и последующим сохранением вялости, потливости, снижения аппетита, перерывов при кормлении, отказом от груди, присоединением одышки, бледности кожных покровов что и являлось поводом для проведения обследования. У части пациентов вышеперечисленные жалобы, являющиеся характерными симптомами ХСН у детей младшего возраста, возникали без предшествующих респираторных инфекций. Родители этих пациентов также обращали внимание на выбухание левой половины грудной клетки.

Таким образом, большинство пациентов дебютировали на первом году жизни симптомами сердечной недостаточности. Измерение АД врачами по месту жительства не проводилось.

При опросе родителей превалировали жалобы на быструю утомляемость и бледность кожных покровов. Потливость также была частым (90%) симптомом заболеваний, в половине случаев (54%) выявлена одышка, у четверти пациентов отставание в физическом развитии (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Субъективные проявления у пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии

симптомы	Коарктация аорты (типичная) (n=16)	Коарктация аорты, (атипичная) (n=4)	Стеноз почечных артерий (n=2)	Всего (n=22)	
				абс	%
Быстрая утомляемость	16	3	2	21	95,4
Плохая прибавка массы/веса	13	0	2	15	68,2
Поперхивание при кормлении/отказ от еды	7	0	0	7	31,8
Потливость	16	2	2	20	90,9
Бледность кожных покровов	16	2	2	20	90,9
Боли в области сердца	0	0	0	0	0
Ощущение перебоев в работе сердца	1	0	0	1	4,5
Одышка	11	1	0	12	54,5
Отеки	3	0	0	3	13,6
Отставание в моторном развитии	6	0	0	6	27,2
Отставание в психо-речевом развитии	2	0	0	2	9
Синкопальные состояния	0	0	0	0	0

Отличительным симптомом является повышение артериального давления у всех пациентов, что не наблюдалось у описанных ранее больных и доказывает ценность рутинного метода в диагностическом поиске.

Таблица 3.12

Объективные симптомы у пациентом с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии

Симптомы	Коарктация аорты (типичная) (n=16)	Коарктация аорты, (атипичная) (n=4)	Стеноз почечных артерий (n=2)	Всего (n=22)	
				абс	%
Цианоз					
- периоральный	2	2	1	5	22,3
- периорбитальный	5	1	0	7	31,7
- периоральный+ периорбитальный	9	1	1	11	55
- мраморность	0	0	0	0	0
Выбухание сердечной области					
- нет	1	3	0	4	18,2
- да	15	1	2	18	81,8
Расширение границ относительной тупости сердца перкуторно					
- нет	0	2	0	2	9,1
- да	16	2	2	20	90,9
Систолический шум					
- нет	0	0	0	0	0
- да	16	4	2	22	100
Артериальное давление					
- норма	0	0	0	0	0
- повышено	16	4	2	22	100
- понижено	0	0	0	0	0
Одышка в покое					
- нет	2	3	1	6	27,3
- есть	14	1	1	16	72,7
Отеки					
- нет	13	4	2	19	86,4
- есть	3	0	0	3	13,6
Гепатомегалия					
- нет	1	4	0	5	22,7
- есть	15	0	2	17	77,3
Спленомегалия					
- нет	9	4	1	14	63,6
- есть	7	1	1	8	36,4

Расширение границ относительной тупости сердца (90%) с формированием сердечного горба (81%) были частыми симптомами, несмотря на самый ранний возраст во время первый госпитализации. Одышка и гепатомегалия так же были одними из ведущих симптомов у пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии. Систолический шум выслушивался у всех пациентов, но не был грубым и часто сопровождался приглушенностью тонов, у 4 детей

отмечался акцент 2 тона над легочной артерией, у 3 - диастолический компонент шума. В большинстве случаев (77,3%) симптомы ХСН соответствовали IIa стадии, в 18,2% случаев – IIb стадии (табл. 3.12). Фенотипических особенностей у пациентов с заболеваниями, описанными в этой главе не встретилось.

Таким образом, для пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии характерен дебют заболевания с симптомов сердечной недостаточности в первом полугодии жизни. Часто по месту жительства не проводится измерение артериального давления на руках и ногах, в связи с чем диагностика причин ремоделирования сердца запаздывает и не удается достичь положительной динамики на фоне проводимой терапии. В семейном анамнезе не выявлено случаев КМП и/или младенческих смертей, что говорит об отсутствии наследственности у этих больных. У пациенты, вошедших в наше исследование, отмечается быстрый регресс ремоделирования сердца и симптомов заболевания на фоне правильно проводимой терапии.

Глава IV. ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Оценка уровня NT-proBNP

На основании полученных результатов было выявлено повышение уровня NT-proBNP в сыворотке крови у всех пациентов, включенных в исследование (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Концентрация NT-proBNP Me (25;75 перцентиль) у пациентов в исследуемых группах

Нозология	NT-proBNP, пг/мл	
	До лечения	На фоне лечения через год
Первичная ГКМП до лечения	540 (321; 963)	620 (410; 1215)
Первичная ГКМП без обструкции	352 (270; 540)	
Первичная ГКМП с обструкцией	1566,50 (717,2; 3156)	
Синдромы мальформаций	1250 (520; 4830)	1340 (674, 5160)
Метаболические заболевания до лечения	2551 (1122; 9342)	971 (417; 2219)
Артериальная гипертензия	1573 (821; 5716)	475 (240; 938)

При оценке взаимосвязи уровня NT-proBNP с выраженностью гемодинамических нарушений отмечено, что клинические проявления сердечной недостаточности диагностированы преимущественно у пациентов с метаболическими заболеваниями и ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии, что соответствовало так же более тяжелому течению заболевания и нашло отражение в более высоком уровне NT-proBNP в сыворотке крови этих детей, по сравнению с пациентами с первичой ГКМП (табл. 4.1). Также статистически значимыми ($p<0,01$) были отличия уровня NT-proBNP у детей с обструктивной и необструктивной формой первичной ГКМП. Дети с обструктивной формой имели статистически значимо ($p<0,01$) более высокий показатель NT-proBNP (табл. 4.1), что вероятнее всего связано не только с

нарушением гемодинамики в связи с обструкцией выходного тракта ЛЖ, но и с толщиной миокарда МЖП, значимо различающихся у пациентов с обструктивной (Z-score МЖП 9,38 (8,1;11,7) и необструктивной (7,3 (5,8; 8,8) формой ГКМП. В остальных группах разделение по формам заболевания не проведено, в связи с малочисленностью групп.

Учитывая, что имелись различия по тяжести течения заболеваний, нами проведен анализ уровня NT-proBNP в сыворотке крови в зависимости от стадии ХСН (табл. 4.2) в общей выборке.

Таблица 4.2

Концентрация NT-proBNP Me (25;75 перцентиль) в зависимости от стадии ХСН

Стадия ХСН	NT-proBNP, пг/мл	Коэффициент корреляции Спирмена* (r)
нет	322,5 (240; 535)	0,6
I	615 (419; 1513)	0,85
IIa	1758 (893,5; 4769)	0,64
IIb	19556 (9303; 24086)	0,72

** Примечание: в таблице приведены коэффициенты корреляции Спирмена при p<0,05*

Проведенный анализ показал, что параллельно увеличению стадии ХСН наблюдалось статистически значимое (p<0,001) прогрессивное повышение содержания NT-proBNP в крови (табл. 2). Аналогичные результаты получены в других работах, в которых показано, что по содержанию сердечных НУП в крови достаточно точно можно судить о наличии и тяжести ХСН [106.]. При расчете коэффициента корреляции между уровнем NT-proBNP и стадией ХСН во всех случаях обнаружена значимая положительная связь (табл. 4.2).

Учитывая, что нами выявлены различия уровня NT-proBNP у пациентов с первичной ГКМП и заболеваниями с ней ассоциированными, мы провели корреляционный анализ уровня NT-proBNP с показателями ЭхоКГ отдельно в каждой группе (табл. 4.3, 4.4, 4.5, 4.6).

Следует отметить, что в процессе наблюдения за состоянием детей на фоне лечения динамика содержания NT-proBNP в сыворотке крови имела свои особенности.

Таблица 4.3

Взаимосвязь уровня NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов с первичной ГКМП и медиана показателей инструментальных исследований

Показатель	Me (25;75)	Коэффициент корреляции Спирмена* (r)
Z-score МЖП	7,66 (6,1; 10,4)	0,71
Z-score ЗСЛЖ	2,74 (1,2; 4,1)	0,51
% МЖП (ППТ)	275,(230; 367)	0,52
% ЗСЛЖ (ППТ)	160 (135; 210)	0,46
V м/сек ВТЛЖ	1,9 (1,5; 3,0)	0,72
PG мм рт.ст. ВТЛЖ	10,7 (5,5; 36)	0,73
ПСД ПСМК		0,473
КТИ	55 (50;61)	0,54
Стадия ХСН		0,6

**Примечание: в таблице приведены коэффициенты корреляции Спирмена при $p<0,05$*

У пациентов с первичной ГКМП значения уровня NT-proBNP практически не менялись на фоне проводимой терапии бета-адреноблокаторами. Пациенты получали их с целью снижения диастолического давления и улучшения наполнения ЛЖ путем уменьшения частоты сердечных сокращений. Гипертрофия миокарда левого желудочка не имела обратного развития. В процессе динамического наблюдения за пациентами отмечалось постепенное увеличение гипертрофии миокарда, у части детей сопровождающееся появлением обструкции в ВТЛЖ. Симптомы ХСН в этой группе в большинстве случаев выражены незначительно (ХСН 0-I ст.), что так же отражается в наиболее низких показателях уровня NT-proBNP у пациентов этой группы.

При сравнении уровня NT-proBNP у пациентов из группы синдромов мальформаций с первичной ГКМП статистически значимых различий выявлено не было, толщина ЗСЛЖ так же статистически значимо у пациентов данных групп не отличалась, хоть и была выше по результатам Z-score. За время динамического наблюдения, несмотря на уменьшение жалоб, улучшение самочувствия на фоне комплексной терапии по поводу сердечной недостаточности, нормализации концентрации данного маркера у детей с синдромами мальформаций не наблюдалось. Стоит отметить тот факт, что именно дети с максимально высоким

уровнем маркера (6800пг/мл-10558пг/мл) нуждались в проведении оперативной коррекции в связи гемодинамическими нарушениями из-за выраженных признаков обструкции.

Таблица 4.4

Взаимосвязь уровня NT-proBNP с показателями ЭхоКГ у пациентов с синдромами мальформаций и медиана показателей инструментальных исследований

Показатель	Me (25;75)	Коэффициент корреляции Спирмена* (r)
Z-score ЗСЛЖ	4 (2,9; 6,9)	0,68
% ЗСЛЖ (ППТ)	190,8 (151,5;285,8)	0,75
V м/сек ВТЛЖ	2,4 (1,7; 4,3)	0,58
PG мм рт.ст. ВТЛЖ	28,0 (8,9; 7)	0,69
ПсПЖ,мм	3,5 (2,8; 4,5)	0,82
ст.НМК		0,87
ПСД ПСМК		0,77
Стадия ХСН		0,84
КТИ	60 (53,5; 65,5)	0,76
ЖЭС, гр. по Lown		0,73
Нарушение реполяризации		0,74

**Примечание: в таблице приведены коэффициенты корреляции Спирмена при p<0,05*

В группе пациентов с метаболическими заболеваниями оценка уровня и корреляции NT-proBNP проводилась без учета первой госпитализации у детей с болезнью Помпе, учитывая выскакивающие значения именно у этих пациентов. В связи с выраженным разбросом показателей и малочисленностью группы проведение статистической обработки данных не представлялось возможным. В связи с чем представлена медиана уровня NT-proBNP при поступлении и после стабилизации состояния (табл. 4.1). У пациентов с болезнью Помпе в первую госпитализацию повышение показателей NT-proBNP достигало 25 000 пг/мл и коррелировало с тяжестью гемодинамических нарушений. В дальнейшем после назначения терапии, направленной на купирование симптомов ХСН (и-АПФ, бета-блокаторы, диуретики, антиагреганты) и начала проведения ферментозаместительной терапии отмечалось значительное снижение уровня до 350-550 пг/мл за 4-8 месяцев (табл. 4.1) с последующей нормализацией на фоне длительного лечения (12-15мес). Параллельно со снижением уровня NT-proBNP в

сыворотке крови отмечалась нормализация систолической функции миокарда и снижение стадии ХСН.

Таблица 4.5

Взаимосвязь уровня NT-proBNP у пациентов с метаболическими заболеваниями и медиана показателей инструментальных исследований

Показатель	Me (25;75)	Коэффициент корреляции Спирмена* (r)
Стадия ХСН		0,6
КТИ	63 (59; 69)	0,43
ФВ по Тейхольцу (%)	55 (36,3; 78)	- 0,58
ст.НМК		0,73

** Примечание: в таблице приведены коэффициенты корреляции Спирмена при p<0,05*

У пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензией максимально высокие значения NT-proBNP в сыворотке крови отмечались в стадии декомпенсации, достигая в отдельных случаях уровня 17000-22000 пг/мл. Максимальные уровни гормона не были связаны с возрастом на момент госпитализации и отражали тяжесть гемодинамических нарушений, не имея статистически значимой корреляции с толщиной какой-либо из стенок ЛЖ (табл. 4.6).

В динамике, на фоне как медикаментозного, так и оперативного лечения, отмечалось улучшение параметров гемодинамики и состояния детей, что сопровождалось у всех больных в этой группе снижением содержания пептида (у 1/3 пациентов до нормальных значений), параллельно отмечалось уменьшение толщины миокарда у всех пациентов. Однако, не найдя значимой корреляции с гипертрофией миокарда и учитывая, что все пациенты не имели обструкции выходного тракта ЛЖ, можем сделать вывод, что повышение уровня NT-proBNP в сыворотке крови обусловлено изменением гемодинамики и ремоделированием сердца по типу ДКМП (дилатация полостей со снижением сократительной способности миокарда). Так же в пользу этого выступает тот факт, что снижение уровня NT-proBNP отмечалось при стабилизации состояния на фоне проводимой

терапии, в то время когда толщина миокарда еще оставалась на прежних значениях.

Таблица 4.6

Взаимосвязь уровня NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов с гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензией и медиана показателей инструментальных исследований

Показатель	Me (25;75)	Коэффициент корреляции Спирмена* (r)
Стадия ХСН		0,84
ФВ по Тейхольцу	46 (38; 54)	- 0,67
ФВ по Симпсону	34 (29; 47)	- 0,93
Нарушение реполяризации		0,69

**Примечание: в таблице приведены коэффициенты корреляции Спирмена при p<0,05*

Сравнительный анализ уровня NT-proBNP у детей с первичной ГКМП и с заболеваниями, протекающими с ГКМП ранее не описан. Есть данные для пациентов с первичной ГКМП и с врожденными пороками сердца. Изменение уровня NT-proBNP и его корреляция с параметрами ЭхоКГ при синдромах мальформаций и заболеваниях, сопровождающихся нарушениями метаболизма представлена описательно у единичных пациентов без проведения статистической обработки данных. Учитывая редкость патологии необходимо продолжение изучения этого вопроса.

На основании проведенного обследования выявлено, что уровень NT-proBNP в большей степени свидетельствует о тяжести течения заболевания. Корреляция его с толщиной стенок миокарда не является критерием дифференциальной диагностики в сравниваемых группах пациентов. Однако, при поступлении ребенка в стационар с различными клиническими проявлениями заболевания, которые зачастую малоспецифичны, контроль уровня этого гормона необходим для выявления патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, которая часто бывает пропущена.

4.2. Оценка показателей биохимического анализа крови

У всех детей, вошедших в исследование, наряду с уровнем NT-proBNP оценивался уровень АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Уровень показателей биохимического анализа крови во всех группах (Me(25;75 перцентиль)

	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	КФК (Ед/л)	ЛДГ (Ед/л)
Пациенты с первичной ГКП	16 (14; 20)	30 (27; 40)	85 (64; 110)	187 (149; 202)
Пациенты с синдромами мальформаций	15 (14;16)	27 (22;32)	76 (47; 96)	170 (153; 201)
Пациенты с метаболическими заболеваниями	140 (23; 190)	232 (64; 373)	421 (103; 798)	764 (272; 1180)
Пациенты с артериальной гипертензией	25 (18; 30)	40 (36; 42)	91 (78; 124)	218 (177; 244)

Статистически значимые различия ($p < 0,01$) исследуемых показателей биохимического анализа крови получены при сравнении пациентов с первичной ГКМП, синдромами мальформаций, ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии с детьми с метаболическими заболеваниями. Повышение трансаминаз, в особенности при болезни Помпе и DANON происходит в связи с развивающимся синдромом миолиза, что не наблюдается при других заболеваниях и является одним из опорных критериев в дифференциальной диагностике выявленной гипертрофии миокарда у детей.

4.3. Особенности рентгенограммы органов грудной клетки

При помощи рентгенограммы нельзя поставить диагноз, однако можно заподозрить болезнь в случае отклонения показателя от нормы. Из описанной выше клинической картины заболевания видно, что у многих детей патология

сердечно-сосудистой системы была впервые заподозрена после выявления кардиомегалии по результатам рентгенографии органов грудной клетки, проводимой зачастую в связи с заболеваниями дыхательной системы.

На основании анализа рентгенограмм выявлены проводилась оценка кардиоторакального индекса (КТИ) (табл. 4.8).

Таблица 4.8

Кардиоторакальный индекс у детей с гипертрофией миокарда

	1 группа	2 группа		3 группа
	Первичная ГКМП	Синдромы мальформаций	Метаболические заболевания	Ремоделирование сердца на фоне АГ
КТИ (Me (25;75 перцентиль)	55 (50; 61)	60 (53,50;65,50)	62,50 (59,50; 69,00)	62,00 (59,00; 68,00)

Из 44 детей, вошедших в 1 группу, по результатам ЭхоКГ у 17 пациентов была обструктивная форма заболевания, у остальных - необструктивная. Умеренное увеличение КТИ индекса встречалось в случае обструктивной формы в 94% и в 37% у пациентов, не имеющих признаков обструкции. Статистически значимые ($p < 0,01$) различия получены у пациентов с первичной ГКМП в сравнении с детьми с синдромами мальформаций и ремоделированием сердца на фоне АГ, где медиана КТИ составляла 62%. Данные изменения косвенно отражают более выраженную дилатацию полостей сердца и тяжесть течения заболевания в этой группе. Согласно приведенным данным, выраженная кардиомегалия, встречающаяся у детей с дилатационной кардиомиопатией, при ГКМП имеет место исключительно редко.

4.4. Особенности электрокардиографии

ЭКГ - важный не инвазивный метод диагностики, не утративший своего значения в настоящее время. Зачастую данное исследование является единственным методом оценки состояния сердца на поликлиническом уровне.

Учитывая, что клинические проявления у детей с первичной ГКМП неспецифичны, а скрининговое ЭхоКГ проводится не в каждом городе, изменения электрокардиограммы могут служить одним из самых ранних проявлений данного заболевания. По литературным данным, наличие неустойчивой желудочковой тахикардии, а так же экстрасистолии высоких градаций, ассоциировано с повышенным риском внезапной сердечной смерти, в связи с чем регулярное проведение ХМ ЭКГ является неотъемлемой частью динамического наблюдения за пациентами.

4.4.1. Особенности электрокардиографии у пациентов с первичной ГКМП

Нарушение атриовентрикулярной проводимости по данным стандартной ЭКГ встречалось не часто и только в виде атриовентрикулярной блокады I степени у 5 детей с необструктивной формой ГКМП.

Другие виды блокад на разных уровнях проводящей системы сердца были обнаружены нами у 68% детей. Так, чаще других (40,7%) выявлялось неспецифическое нарушение внутрижелудочковой проводимости, встречаясь практически одинаково при необструктивной и обструктивной формах ГКМП (25,9 и 23,5% соответственно). Практически в два раза реже регистрировались изолированная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) (18,1%), а также неполная блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) (20,5%). Блокада задней ветви ЛНПГ отмечена всего у 2 детей. Комбинированное нарушение внутрижелудочковой проводимости встречалось в 9% случаев и было представлено сочетанием неполной блокады правой ножки п. Гиса с передним левым гемиблоком (табл. 4.9).

Признаки феномена преждевременного возбуждения желудочков были зарегистрированы у 9 пациентов, из них у 6 с обструктивной формой заболевания.

Таблица 4.9

Нарушение ритма сердца и проводимости у детей с первичной ГКМП

Нарушение ритма сердца и проводимости	Необструктивная форма (n=27)		Обструктивная форма (n=17)		Всего (n=44)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Синусовая брадикардия	13	48,5	3	17,6	16	36,4
Синусовая тахикардия	2	7,4	3	17,6	5	11,4
Миграция водителя ритма	3	11,1	-		3	6,8
Эктопический правопредсердный ритм	5	18,5	2	11,8	7	15,9
Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	7	25,9	4	23,5	11	40,7
Блокады ножек пучка Гиса						
Передней ветви ЛН	6	22,2	2	11,8	8	18,2
Задней ветви ЛН	2	7,4	-		2	4,5
Неполная блокада ПН	6	22,2	3	17,6	9	20,5
Атриовентрикулярная блокада I ст.	5	18,5	-		5	11,4
Синдромы предвозбуждения желудочков						
- WPW	2	7,4	6	35,29	8	18,2
- укороченного интервала PR	1	3,7	-	-	1	2,3

Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов с обструктивной формой ГКМП чаще встречалось наличие дополнительных предсердно-желудочковых путей, тогда как для детей без признаков обструкции были более характерны нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. (табл. 4.9). Удлинение интервала QT, которое является фактором риска развития желудочковой тахиаритмии было зарегистрировано у 2 детей с необструктивной формой.

При оценке циркадного индекса по ХМ ЭКГ у большинства пациентов нарушений не выявлено, в единичных случаях (2 человека) ЦИ был ригидный.

К наиболее частым номотопным нарушения ритма сердца у пациентов этой группы можно отнести синусовую брадикардию, которая у детей с

необструктивной формой заболевания выявлялась в 48%, в то время как у пациентов с признаки обструкции в 17,6%. В части случаев (15,9%) брадикардия была обусловлена наличием замещающего эктопического правопредсердного ритма, реже возникала на фоне миграции водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия (6,8%). Брадикардия была стойкой и сохранялась в процессе динамического наблюдения.

Синусовая тахикардия встречалась значительно реже (11,4%) и была характерна преимущественно для пациентов с признаками обструкции ВТЛЖ. У 12 (27,3%) детей показатели ЧСС сохранялась в пределах нормы.

Суправентрикулярная экстрасистолия в дебюте заболевания встречалась крайне редко, а при наблюдении в динамике появились у 2 пациентов с необструктивной формой и у 3 с обструктивной формой ГКМП. Желудочковые нарушения ритма обнаружены исходно у 11 (25%) пациентов и чаще встречались при обструктивной форме. В соответствии с классификацией W.McKenna распределялись следующим образом:

- у 6 (22,2%) с необструктивной и у 2 (11,8%) пациентов с обструктивной формой выявлена желудочковая экстрасистолия I градации по Lown (редкие ЖЭС, менее 30 за 1 час)
- у 2 пациентов с обструктивной формой зарегистрирована II градации ЖЭС по Lown (частые, более 30 за час)
- у 1 ребенка так же с признаками обструкции выявлена V градация ЖЭС по Lown (желудочковая тахикардия)

В процессе динамического наблюдения через 5 лет после начала исследования у 3 пациентов с необструктивной формой появилась желудочковая экстрасистолия III, IVb, V градации по Lown. При оценке изменений у пациентов с обструктивной формой ГКМП в 2 случаях отмечалось увеличение градации ЖЭС по Lown и еще у 4 детей, не имевших в дебюте заболевания нарушений ритма сердца, регистрировалась желудочковая экстрасистолия II, III и V градации.

Частота регистрации признаков гипертрофии миокарда предсердий и желудочков у детей с первичной ГКМП представлена в таблице 4.10.

Таблица 4.10

Частота регистрации признаков гипертрофии миокарда у пациентов с первичной ГКМП

Гипертрофия по ЭКГ	Необструктивная форма (n=27)		Обструктивная форма (n=17)		Всего (n = 44)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Левое предсердие	2	7,4	5	29,4	7	15,9
Правое предсердие	2	7,4	2	11,8	4	9,1
Оба предсердия	1	3,7	3	17,6	4	9,1
Левый желудочек	13	48,2	5	29,4	18	40,9
Правый желудочек	1	3,7	3	17,6	4	9,1
Оба желудочка	4	14,8	7	41,2	11	25
ЛП + ЛЖ	2	7,4	3	17,6	5	11,4
Оба желудочка + ЛП	0		1	5,88	1	2,27
Все отделы	0	0	1	5,88	1	2, 27

Из приведенных в таблице данных видно, что у пациентов с ГКМП наиболее часто регистрировались признаки изолированной гипертрофии миокарда левого желудочка (40,9%). Сочетание гипертрофии левого желудочка с левым предсердием встречалось преимущественно у больных с обструктивной формой ГКМП. Кроме того, среди пациентов этой группы чаще выявлялась заинтересованность обоих желудочков (41%).

Патологический зубец Q, глубина которого достигала 15 мм, отмечался только у 2-х пациентов с обструктивной асимметричной формой ГКМП и выраженной гипертрофией миокарда по данным ЭхоКГ (Z-score МЖП 7,6 и 8,4). «Инфарктоподобное» изменение морфологии к.QRS в виде снижения амплитуды з.

R вплоть до формирования комплекса типа QS отмечалось у 34,4% пациентов, из них в большинстве случаев у детей с обструктивной формой заболевания, чаще в отведениях II, III, aVF, реже - в II, III, aVF, V5-V6.

Нарушения процесса реполяризации различной степени выраженности, от снижения амплитуды з.Т до его инверсии, отмечались у половины пациентов с необструктивной формой заболевания (51,8%) и у 76% детей с обструктивной формой ГКМП. Наиболее часто изменение конечной части желудочкового комплекса выражалось в инверсии зубца Т в отведениях I, aVL, V4-V6 и было сопряжено с изолированной гипертрофией миокарда левого желудочка. Реже подобные изменения зубца Т отмечались в отведениях II, III, aVF, V4-V6 и сопровождали комбинированную гипертрофию миокарда желудочков.

Таким образом, из представленного анализа видно, что электрокардиографические изменения у пациентов раннего возраста с первичной ГКМП крайне разнообразны и неспецифичны. Наиболее характерным нарушением ритма является брадикардия, особенно часто возникающая у пациентов с признаками обструкции и, возможно, носящая компенсаторный характер, так как удлинение диастолы на фоне редкого ритма позволяет улучшить наполнение желудочков и увеличить таким образом ударный объем. Желудочковая экстрасистолия не характерна для пациентов в дебюте заболевания, однако при динамическом наблюдении можно отметить как усугубление имеющихся желудочковых нарушений ритма сердца, так и появления новых случаев. На ЭКГ большинства пациентов с ГКМП регистрируются признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, реже - левых отделов сердца, не сопровождающиеся значительным увеличением вольтажа комплекса QRS. Среди нарушений внутрижелудочковой проводимости чаще встречалась неспецифическая внутрижелудочковая блокада, в два раза реже и примерно с одинаковой частотой встречаемости наблюдались изолированная неполная блокада ПНПГ и блокада передней ветви ЛНПГ. Феномен преждевременного возбуждения желудочков выявлялся в 20% случаев.

Патологически глубокий з.Q, характерный для пациентов старшего возраста, в данной возрастной группе встречался крайне редко. «Инфарктоподобные»

изменения чаще регистрировались у детей с обструктивной формой заболевания. Все перечисленные выше изменения являются неспецифичными и должны оцениваться в комплексе с данными других исследований.

4.4.2. Особенности электрокардиографии у пациентов с вторичной ГКМП

4.4.2.1. Особенности электрокардиографии у пациентов с синдромами мальформаций

При анализе ЭКГ пациентов с синдромами мальформаций были выявлены следующие особенности: сочетанных нарушений внутрижелудочковой проводимости в данной группе не наблюдалось, тогда как различные изолированные блокады ножек пучка Гиса встречались у всех детей: у 1 ребенка с синдромом Нунан была зарегистрирована неспецифическая внутрижелудочковая блокада, у девочки с синдромом LEOPARD в процессе динамического наблюдения появилась блокада задней ветви ЛНПГ, у 1 ребенка отмечалась блокада передней ветви ЛНПГ, еще у одного пациента - неполная блокада ПНПГ (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Нарушения ритма сердца и проводимости у пациентов с синдромами мальформаций у пациентов с необструктивной формой ГКМП (n=4)

Нарушения ритма сердца и проводимости	
Синусовая брадикардия	2
Синусовая тахикардия	-
МВР	1
Гипертрофия ЛП	3
Гипертрофия ЛЖ	1
Гипертрофия ПЖ	2
Гипертрофия ЛЖ + ПЖ	1
Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	1
Блокада передней ветви ЛН	1
Блокада задней ветви ЛН	1
Неполная блокада ПН	1
Инфарктоподобные изменения	1
Умеренные нарушения реполяризации	2

ЦИ был нормальный у всех пациентов. Транзиторный феномен преждевременного возбуждения желудочков у 1 пациента, не имеющего нарушений ритма сердца по данным ХМ ЭКГ.

Из выявленных нами нарушений ритма сердца можно выделить брадикардию у 2 пациентов с синдромом LEOPARD, в одном случае синусовую, в другом - сопровождающую миграцию водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия. Нарушения ритма сердца были не характерны, лишь у 1 пациента зафиксирована суправентрикулярная экстрасистолия.

Признаки гипертрофии ЛП отмечались у 3 детей. У 2 пациентов с синдромом LEOPARD была выявлена гипертрофия правого желудочка, у 1 пациента с синдромом Нунан - обоих желудочков. «Инфарктоподобная» деформация к.QRS в виде формирования комплекса типа QS в отведениях II, III, aVF была зафиксирована у девочки с синдромом LEOPARD. Умеренные неспецифические нарушения реполяризации выявлены у 2 пациентов.

Детей с обструктивной формой ГКМП было значительно больше (15 человек). Среди нарушений проводимости наиболее часто регистрировалась неспецифическая внутрижелудочковая блокада (40%) и неполная блокада ПНПГ (33,3%). У 1 ребенка в процессе динамического наблюдения неполная блокада ПНПГ сменилась полной. Блокада передней ветви ЛНПГ встречалась реже (26,7%). Комбинированная двухпучковая блокада: неполная блокада ПНПГ в сочетании с блокадой передней ветви ЛНПГ выявлена у 4 (26,6%) детей. Нарушений атриовентрикулярной проводимости среди пациентов данной группы не отмечалось. Характерные для них нарушения ритма и проводимости представлены в табл. 4.12.

Изменение ЦИ регистрировалось у 3 больных, из них у 2 детей ЦИ был ригидный, в 1 случае - ускоренный.

У 4 (26,6%) пациентов выявлена брадикардия, которая у 2 была синусовой, у остальных - обусловлена наличием медленного (замещающего) правопредсердного ритма. Синусовая тахикардия встречалась несколько чаще

(33,3%). У 6 человек (40%) показатели ЧСС по данным ЭКГ соответствовали возрастной норме.

Таблица 4.12

Нарушения ритма сердца и проводимости у пациентов с синдромами мальформаций у пациентов с обструктивной формой ГКМП

	Обструктивная форма (n=15)	
	абс	%
Синусовая брадикардия	2	13,3
Синусовая тахикардия	5	33,3
Миграция водителя ритма	-	
Правопредсердный ритм	2	13,3
Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	6	40
Блокада ножек пучка Гиса		
Передняя ветвь ЛН	4	26,6
Задняя ветвь ЛН	-	
Неполная блокада ПН	5	33,3
Двухпучковая блокада (передняя ветвь ЛН + неполная блокада ПН)	4	26,6
- парциальный феномен WPW	2	13,3

Эктопическая активность в виде единичной предсердной экстрасистолии обнаружена у девочки с синдромом Нунан. Суправентрикулярная экстрасистолия встречалась у трети пациентов с обструктивной формой ГКМП. Удлинение интервала QT выявлено так же у 5 детей. Парциальный синдром преждевременного возбуждения желудочков, зарегистрированный у длительно наблюдавшегося пациента с синдромом LEOPARD, не сопровождался приступами предсердно-желудочковой пароксизмальной тахикардии. ЖЭС встречалась у четверти пациентов, однако во всех случаях не превышала III градацию по Lown.

Напомним, что у пациентов с RAS-патиями, в отличие от пациентов с наследственной ГКМП, по результатам ЭхоКГ достаточно часто (52,6%) бывает утолщен не только миокард левого, но и правого желудочка (табл. 4.13).

Таблица 4.13

Частота регистрации признаков гипертрофии миокарда у пациентов с синдромами мальформаций с обструктивной формой ГКМП

Признаки гипертрофии миокарда	Обструктивная форма (n=15)	
	абс	%
Левое предсердие	4	26,6
Правое предсердие	6	40
Оба предсердия	4	26,6
Левый желудочек	4	26,6
Правый желудочек	5	33,3
Оба желудочка	4	26,6
ЛП + ЛЖ	2	13,3
Оба желудочка + ЛП	1	6,6
Все отделы	2	13,3

При анализе данных ЭКГ чаще всего нами выявлялись признаки гипертрофии правых отделов сердца: правого предсердия у 6 (40%) детей, правого желудочка у 5 (33,3%) детей, в то время, как гипертрофия левого предсердия и ЛЖ выявлялись реже (26,6%). Сочетанная гипертрофия обоих желудочков диагностирована в четверти случаев. Признаки гипертрофии всех отделов сердца обнаружены у 2 детей с синдромами Нунан. ЭКГ еще 1 пациента с таким же синдромом характеризовалась гипертрофией обоих желудочков, левого предсердия и МЖП (табл. 4.13).

Патологический комплекс типа QS в различных отведениях обнаруживался у 40% пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Среди разнообразных неспецифических нарушений процесса реполяризации наиболее часто (27%) встречалась инверсия з.Т в нескольких отведениях, а также наличие высокоамплитудного заостренного з.Т в отведениях V4-V6 (13%). В одном случае у мальчика с синдромом Нунан отмечалась элевация сегмента ST в отведениях I, II, aVF, V4-V6. (табл. 4.14).

Таблица 4.14

«Инфарктоподобные» изменения у детей с обструктивной формой ГКМП в группе с синдромами мальформаций

	Пациенты с признаками обструкции выходного тракта (n=15)	
	абс	%
QS II, III, aVF, V6	1	6,6
QS II, III, aVF	3	20
rS II, III, aVF	2	13,3
QS V2-V5	1	6,6
QS II, III, aVF, V3-V6	1	6,6

Таким образом, для пациентов с синдромами мальформаций наиболее характерным изменением при проведении электрокардиографии являлось нарушение внутрижелудочковой проводимости, чаще комбинированное, как у пациентов с обструкций, так и с необструктивной формой заболевания. Жизнеугрожающих нарушений ритма сердца не выявлено, несмотря на быстро прогрессирующее течение заболевания. Признаки гипертрофии миокарда желудочков ярко выражены, в отличие от пациентов с наследственной формой ГКМП высока частота встречаемости гипертрофии правых отделов сердца. Характерны «инфарктоподобные» изменения в виде формирования комплекса типа QS в различных отведениях.

4.4.2.2. Особенности электрокардиографии у пациентов с метаболическими заболеваниями

Среди детей с необструктивной формой заболевания выявлены следующие особенности: нарушения проводимости встречались редко (23%), из них у 2 детей регистрировалась неполная блокада ПНПГ, у 1 – блокада задней ветви ЛНПГ, комбинированных нарушений проводимости не отмечено (табл. 4.15). Следует отметить, что оценка нарушений в особенности внутрижелудочковой

проводимости была затруднена в связи с деформацией комплексов на фоне часто встречающихся признаков синдрома WPW.

Ригидный циркадный индекс был у 4 (30,7%) пациентов, в остальных случаях изменений не выявлено. К номотопным нарушениям ритма сердца у пациентов этой группы можно отнести синусовую тахикардию, выявленную у 3 детей и синусовую брадикардию (в 4 случаях). В части случаев (2 ребенка) брадикардия была обусловлена замещающим эктопическим правопредсердным ритмом. Нарушения ритма сердца встречались часто и были разнообразными, так, у 5 пациентов выявлена суправентрикулярная экстрасистолия, у 2 - эпизоды пароксизмальной тахикардии и в 4 случаях регистрировались эпизоды пароксизмальной брадикардии (табл. 4.15).

Обращает на себя внимание, высокая частота встречаемости признаков преждевременного возбуждения желудочков: в 8 (61,5%) случаях регистрировался феномен WPW, у 1 пациента с болезнью Помпе укорочение интервала PR. При оценке изменений по результатам ХМ ЭКГ ребенок с укороченным PR имел ЖЭС V градации по Lown. У мальчик с болезнь Danon регистрировалась комбинированное нарушение ритма сердца: синдром слабость синусового узла, V градация ЖЭС по Lown, 40 пароксизмов предсердной тахикардии и ускоренного предсердного ритма от 3 комплексов до 13 сек с ЧСС в пробежке от 89-115 до 136-163. Еще у 2 детей выявлена ЖЭС III и IVa градации по Lown.

Таким образом, у детей с признаками предвозбуждения желудочков чаще встречались нарушения ритма сердца в виде жизнеугрожающих желудочковых экстрасистолий по данным ХМ ЭКГ, что вероятнее всего связано с электрической нестабильностью миокарда.

Учитывая часто встречающиеся признаки преждевременного возбуждения желудочков и, в связи с этим, выраженную деформацию комплексов, оценка признаков гипертрофии миокарда желудочков, внутрижелудочковой проводимости, нарушения реполяризации и инфарктоподобных изменений является неправомерной. Признаки гипертрофии предсердий, не

сопровождающиеся увеличением полостей предсердий по результатам ЭхоКГ, встречались в 61,5% случаев (табл. 4.16).

Таблица 4.15

Нарушение ритма сердца и проводимости у детей с нарушениями метаболизма

	Необструктивная форма (n=13)		Обструктивная форма (n=7)		Всего (n=20)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Синусовая брадикардия	4	30,7	2	28,6	6	30
Синусовая тахикардия	3	23,1	1	14,3	4	20
Миграция водителя ритма	1	7,7	0	0	1	5
Правопредсердный ритм	1	7,7	3	42,9	4	20
Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	0	0	0	0	0	0
Блокада ножек пучка Гиса						
Передняя ветвь ЛН	0	0	0	0	0	0
Задняя ветвь ЛН	1	7,7	0	0	1	5
Неполная блокада ПН	2	15,4	2	28,6	4	20
Синдромы предвозбуждения желудочков						
- WPW	8	61,5	3	42,8	11	55
- укороченного интервала PR	1	7,7	0	-	1	5

Пациентов с метаболическими заболеваниями и обструктивной формой ГКМП было значительно меньше (7 человек), и нарушение проводимости встречалось у них редко, всего в 2 случаях в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса (табл. 4.15).

Ускоренный циркадный индекс отмечен в 42,8% случаев, в то время, как ригидный в 14%. Нормальные показатели ЧСС были только у 1 ребенка. В одинаковом проценте случаев (42,8%) встречались как синусовые нарушения ритма сердца (3 пациента), так и брадикардия на фоне правопредсердного ритма (3 пациента) (табл. 4.15).

Признаки предвозбуждения желудочков были в 3 случаях в виде парциального синдрома WPW, но, по сравнению с пациентами с необструктивной

формой, сопровождались ЖЭС лишь у 1 пациента (зафиксирована ЖЭС IVa градации по Lown).

Таблица 4.16

Признаки гипертрофии предсердий у пациентов с метаболическими заболеваниями

	Необструктивная форма (n=13)		Обструктивная форма (n=7)		Всего (n = 20)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Левое предсердие	3	23,1	1	14,3	4	20
Правое предсердие	4	30,8	3	42,9	7	35
Оба предсердия	1	7,7	2	28,6	3	15

Оценка признаков гипертрофии миокарда желудочков была возможна у 4 пациентов, при этом в большинстве случаев (у 3 из них) были признаки гипертрофии обоих желудочков. Характерной особенностью являлась регистрация признаков гипертрофии предсердий, которые были выявлены практически у всех пациентов с обструктивной формой (85,7%) (табл. 2). При этом по ЭхоКГ увеличение полостей предсердий встречалось в единичных случаях.

При обструктивной форме все дети, не имеющие признаков синдрома WPW, имели неспецифическое нарушение реполяризации от умеренного до выраженного.

Таким образом, несмотря на разнородность пациентов с вторичной ГКМП на фоне метаболических заболеваний, можно отметить следующие электрокардиографические особенности: для пациентов с младенческой формой болезни Помпе характерен высоковольтажный комплекс QRS, гигантский готический заостренный высокоамплитудный зубец Т в грудных отведениях, инверсия зубца Т как в отведениях от конечностей, так и в грудных. Отличительной чертой для этих детей явилось наличие укороченного PR, что связывают [54]с отложением гликогена в сердечной мышце и проведению по нему импульсов. На фоне терапии у них выраженной динамики не отмечено. У

всех детей с болезнью Danon были с сильно деформированы комплексы QRS за счет признаков феномена WPW. Значительного увеличения амплитуды комплексов не было. Пациенты с мукополисахаридозом так же имели высоковольтажную ЭКГ, однако, не столь выраженно, как при болезни Помпе. Нарушение реполяризации у них было умеренным, не было выявлено короткого PQ, отсутствовал патологический зубец Q и такие ярко выраженные изменения зубца Т. Характерна регистрация признаков гипертрофии предсердий по ЭКГ, не сопровождающихся увеличением полостей предсердий по результатам ЭхоКГ. Не смотря на выявленные изменения у многих пациентов, необходимо помнить, что одного ЭКГ не достаточно для постановки диагноза и выбора терапии.

4.4.3. Особенности электрокардиографии у пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии.

Пациенты объединены в группу в связи с развитием гипертрофии миокарда на фоне АГ, в большинстве случаев (72,7%) связанной с типичной КоА. Признаков обструкции на выходных трактах желудочков у этих детей не было, гипертрофия ЛЖ была выражена незначительно и во всех случаях отмечалось симметричное утолщение левого желудочка. Несмотря на тяжесть состояния при поступлении за счет выраженности симптомов ХСН, изменения по ЭКГ были менее выражены по сравнению с пациентами, описанными ранее.

Нарушения проводимости были не характерны для этих пациентов. Замедление внутрипредсердного проведения регистрировалось лишь у 3 (13,6%) детей. В единичных случаях выявлены нарушения проводимости на разных уровнях проводящей системы сердца, которые указаны в табл. 4.17.

У большинства пациентов (63,6%) циркадный индекс не был изменен. У остальных 8 пациентов в равной степени регистрировался усиленный и ригидный циркадный индекс. У всех пациентов ритм был синусовый.

Нарушения ритма сердца встречались достаточно часто, но в большинстве случаев были номотопными, так у половины пациентов представлены синусовой тахикардий, значительно реже (18%) синусовой брадикардией. При наблюдении в динамике отмечалась нормализация ЧСС и циркадного индекса.

Таблица 4.17

Нарушение ритма сердца и проводимости у детей с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии

	Всего (n=22)	
	абс	%
Синусовая брадикардия	4	18,2
Синусовая тахикардия	11	50
Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	2	9,1
Неполная блокада ПН	1	4,5
Блокады левой ножки ПГ	0	0
Атриовентрикулярная блокада I ст.	1	4,5

Признаки феномена преждевременного возбуждения желудочков выявлены у 4 детей по результатам ХМ ЭКГ, из них у 3 регистрировалась ЖЭС I, II градации по Lown.

Для пациентов с ремоделированием сердца на фоне АГ характерно выявление признаков гипертрофии миокарда при проведении ЭКГ. Наиболее часто регистрировались признаки изолированной гипертрофии ЛЖ (68,2%). Сочетание гипертрофии левого желудочка с левым предсердием встречалось также достаточно часто (31,8%) (табл. 4.18). Стоит отметить, что для пациентов без коарктации аорты характерна изолированная гипертрофия левого желудочка, причем менее выраженная по сравнению с детьми с коарктацией аорты.

«Инфарктоподобные» изменения морфологии к.QRS в этой группе пациентов не встречались, однако неспецифическое умеренное нарушение реполяризации было у 12 детей, выраженное - у 10. Стоит отметить, что при нормализации артериального давления, проведении хирургической коррекции

порока отмечалась быстрая положительная динамика с уменьшением выраженности нарушения реполяризации и признаков гипертрофии.

Таблица 4.18

Признаки гипертрофии миокарда у детей с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии

	Всего (n = 22)	
	абс	%
Левое предсердие	10	45,4
Правое предсердие	1	4,5
Оба предсердия	3	13,6
Левой желудочек	15	68,2
Правый желудочек	-	-
Оба желудочка	5	22,7
ЛП + ЛЖ	7	31,8
Оба желудочка + ЛП	2	9,1
Все отделы	1	4,5

Таким образом, из представленного анализа видно, что электрокардиографические изменения крайне неспецифичны. Нарушение проводимости не характерно для этих пациентов. Наиболее частым нарушением ритма сердца является синусовая тахикардия. Превалируют признаки гипертрофии левых отделов без нарушения внутрижелудочкового проведения и инфарктоподобных изменений и характерна быстрая положительная динамика на фоне правильно проводимой терапии.

4.5. Особенности параметров ЭхоКГ

Ведущее место в обследовании детей с ГКМП отводится результатам ультразвукового исследования сердца. Учитывая особенности детского возраста и зависимость морфо-функциональных показателей сердца от массово - ростовых параметров, ультразвуковые данные представлялись, по возможности, в относительных величинах.

Данные полученные при проведении ЭхоКГ позволяют выделить обструктивную и необструктивную формы заболевания. Для оценки гипертрофии миокарда использовали оценку толщины стенки ЛЖ в трех его отделах (базальном, среднем и верхушечном) и/или ПЖ. Критерием для постановки диагноза асимметричной формы ГКМП является соотношение МЖП и ЗСЛЖ больше 1,3. [98].

Оценка диастолической функции, которой уделяется большое внимание у пациентов, страдающих ГКМП, в нашем исследовании проводилась у малого количества детей, в связи с техническими трудностями и недостаточной точностью ее измерения в раннем возрасте. Как известно, ЧСС не превышающая 100-120 уд/мин, является обязательным условием адекватной оценки диастолической функции левого желудочка, однако, для большинства детей, особенно раннего детского возраста, физиологическая ЧСС выше этих значений, что и создает трудности в определении диастолической функции. Однако, нарастание полости ЛП может являться косвенным признаком ДД, связи с чем, оценке его состояния было уделено особое внимание.

4.5.1. Особенности ЭхоКГ у пациентов с первичной ГКМП

По результатам оценки гипертрофии миокарда у пациентов с первичной ГКМП МЖП была гипертрофирована у 43 (97,7%) детей, ЗСЛЖ у 25 (56,2%) пациентов, ПсПЖ в 3 (6,8%) случаях. Выраженная гипертрофия МЖП, превышающая 7 Z-score характерна для большинства пациентов, реже встречалась умеренная и в единичных случаях незначительная. Толщина ЗСЛЖ в большинстве случаев увеличена незначительно, что соответствовало 2 - 4 Z-score. (табл. 4.19).

Асимметричная форма ГКМП выявлена у 41 (93,2%) ребенка, при этом у всех пациентов превалировала гипертрофия МЖП, гипертрофия обоих

желудочков встречалась в единичных случаях, так она была зафиксирована у 3 (6,8%) из 44 пациентов (табл. 4.20).

Таблица 4.19

Выраженность гипертрофии миокарда у детей раннего возраста с первичной ГКМП

Показатель, Z-score	Форма заболевания						Всего (n=44)	
	Без обструкции (n = 27)			С обструкцией (n=17)			абс	%
	абс (n=27)	% от формы (n=27)	% в группе (n=44)	абс (n=17)	% от формы (n=17)	% в группе (n=44)		
Межжелудочковая перегородка								
Незначительная гипертрофия	5	18,5	11,4	0	0	0	5	11,4
Умеренная гипертрофия	11	40,7	25	4	23,5	9,1	15	34,1
Выраженная гипертрофия	10	37	22,7	13	76,5	29,5	23	52,3
норма	1	3,7	2,3	0	0	0	1	2,3
Задняя стенка левого желудочка								
Незначительная гипертрофия	8	29,6	18,2	5	29,4	11,4	13	29,5
Умеренная гипертрофия	4	14,8	9,1	5	29,4	11,4	9	20,5
Выраженная гипертрофия	1	3,7	2,27	2	11,8	4,5	3	6,8
норма	14	51,85	31,8	5	29,4	11,4	19	43,2

Полость ЛЖ была уменьшена в диастолу у 27 (61,4%) детей. Увеличение размеров ЛП, в отличие от взрослых, встречалось редко, лишь у 4 (9,1%) детей, что вероятнее всего, связано с ранним возрастом обследуемых пациентов. Гемодинамически значимая недостаточность митрального клапана (НМК), соответствующая 2 – 3 степени зарегистрирована у 17 (38,6%) больных (табл. 4.21). Симптомы ХСН, соответствующие IIа стадии, отмечены в 5 (12%) случаях (табл. 4.22).

Необструктивная форма ГКМП выявлена у большинства детей раннего возраста. У всех пациентов с обструктивной формой отмечена обструкция ВТЛЖ (табл. 4.20).

Таблица 4.20

Варианты симметричности гипертрофии и обструкции желудочков у детей раннего возраста при первичной ГКМП

	Всего (n=44)		Без обструкции (n=27)	Обструктивная форма (n=17)		
				ЛЖ (n=15)	ПЖ (n=0)	ЛЖ+ПЖ (n=2)
	абс	%	абс	абс	абс	абс
Симметричная форма						
ЛЖ	2	5	1	1	0	0
ЛЖ+ПЖ	0	0	0	0	0	0
Асимметричная форма с преимущественной гипертрофией МЖП						
МЖП	20	46	15	5	0	0
МЖП+ЗСЛЖ	19	43	11	8	0	0
МЖП+ЗСЛЖ+ПсПЖ	3	7	0	1	0	2
МЖП +ПЖ	0	0	0	0	0	0
Асимметричная форма с преимущественной гипертрофией ЗСЛЖ						
ЗСЛЖ	0	0	0	0	0	0
ЗСЛЖ+МЖП	0	0	0	0	0	0
ЗСЛЖ+МЖП+ПсПЖ	0	0	0	0	0	0

При сравнении параметров ЭхоКГ обструктивной и необструктивной форм ГКМП выявили статистически значимые различия ($p<0,05$) толщины МЖП и конечно-диастолического размера ЛЖ. Максимальная толщина МЖП и наименьшая полость ЛЖ выявлена у больных с обструктивной формой заболевания, также у них отмечено статистически значимое ($p<0,01$) превышение параметров максимальной скорости и пикового градиента давления в ВТЛЖ (табл. 4.23).

Выраженная гипертрофия МЖП встречалась при обеих формах ГКМП, однако, при обструктивной чаще (29,5%), чем при необструктивной (22,7%) (табл. 4.19). Обращало внимание, что ЗСЛЖ при необструктивной форме ГКМП в

половине случаев была не утолщена, в то время как у детей с обструктивной формой превалировала незначительная и умеренная ее гипертрофия (табл. 4.19, 4.23).

Таблица 4.21

Степень недостаточности митрального клапана у детей раннего возраста с первичной ГКМП

Степень НМК	Всего (n=44)		Необструктивная ГКМП (n=27)		Обструктивная ГКМП (n=17)	
	абс	%	абс	%	абс	%
0	15	34,1	14	51,9	1	5,9
1	12	27,3	7	25,9	5	29,4
2	16	36,3	6	22,2	10	58,8
3	1	2,3	0	0	1	5,9

Таблица 4.22

Стадии ХСН у детей раннего возраста с первичной ГКМП

Стадия ХСН	Всего (n=44)		Необструктивная форма (n =27)	Обструктивная форма (n=17)
	абс	%		
0	17	38,6	17	0
I	22	50	10	12
IIa	5	11,3	0	5
IIb	0	0	0	0

Следует отметить, что заболевание при обструктивной форме ГКМП протекало агрессивнее, что проявлялось более выраженными симптомами ХСН (табл. 4.22), наличием в большинстве случаев гемодинамически значимой НМК (табл. 4.21). Уменьшение полости ЛЖ в диастолу встречалось в 40% случаях, из них несколько чаще при обструктивной форме ГКМП.

Таким образом, для пациентов раннего возраста с наследственной ГКМП характерна асимметричная гипертрофия ЛЖ преимущественно за счет МЖП. В большинстве случаев (52,3%) гипертрофия МЖП выраженная (Z-score > 7), при том, что ЗСЛЖ утолщена у 56% детей, но незначительно (Z-score 2-4). В половине случаев отмечается изолированное равномерное утолщение МЖП. Правый желудочек редко вовлекается в процесс. Превалирует необструктивная

форма ГКМП, уменьшение полости ЛЖ в диастолу у 40% пациентов, дилатация полости ЛП встречается в единичных случаях.

Таблица 4.23

Показатели параметров ЭхоКГ у детей первичной ГКМП

(Me (25;75 перцентиль)

показатель	Me (25;75 перцентиль)	Форма заболевания		Уровень значимости различий между (p)
		Без обструкции (n=27)	С обструкцией (n=17)	
Z-score МЖП	7,7 (6,2; 9,9)	7,3 (5,9; 8,8)	9,4 (8,1; 11,7)	0,06
Z-score ЗСЛЖ	2,4 (1,3; 3,9)	1,7 (1,2; 3,2)	3,3 (1,7; 5,3)	0,07
Z-score ЛЖд (КДР ДЖ)	-2,9 (-3,9; -1,6)	-2,7 (-3,7; -1,4)	-3,1 (-4,1; -1,7)	0,63
Z-score ЛП	0,65 (-0,1; 1,9)	0,5 (0,1; 1,5)	0,7 (0,1; 2,1)	0,51
Z-score ПЖ	-2,7 (-3,3; -1,2)	-2,8 (-3,7; -1,6)	-2,4 (-3,1; -0,6)	0,17
% МЖП (ППТ)	275,4 (229,1; 368,8)	262,4 (220,8; 319,4)	343,6 (289,1; 461,4)	0,01*
% ЗСЛЖ (ППТ)	160,7 (135,0; 209,1)	146,6 (132,3;189, 4)	185, 9 (142,7; 258,4)	0,07
% ЛЖд (ППТ) (КДР ЛЖ)	82,1 (77,2; 90,7)	82,1 (77,6; 89,6)	81,5 (74,9; 92,8)	0,95
ФВ Тейхольц, %	79 (73;81)	78,0 (72,5; 80,0)	80,0 (78,0; 82,0)	0,08
ФВ Симпсон, %	65 (58; 74)	78,0 (74,0; 82,0)	56,0 (54,0; 60,0)	0,12
ПсПЖ, мм	3 (2,5; 4,0)	2,8 (2,0; 3,5)	3,2 (3,0; 5,0)	0,06
ВТЛЖ, V м/сек	1,7 (1,1;3,0)	1,2 (1,0; 1,6)	3,6 (2,9; 4,5)	0,001*
ВТЛЖ, PG мм рт.ст.	10,8 (4,8; 36,00)	5,8 (4,0; 9,9)	62,0 (31,0; 80,0)	0,001*

* - различия показателей статистически значимы между обструктивной и необструктивной формами заболевания

4.5.2. Особенности ЭхоКГ у пациентов с вторичной ГКМП

4.5.2.1. Особенности ЭхоКГ у пациентов с синдромами мальформаций

По результатам обследований гипертрофия МЖП была выявлена у всех детей, ЗСЛЖ – у 14 (73,7%), ПЖ – у 10 (52,6%) пациентов. Гипертрофия МЖП

была преимущественно выраженной (Z-score > 7) – у 13 (68,4%) детей, ЗСЛЖ у 8 (42,1%) пациентов утолщена умеренно (табл. 4.24).

Симметричная гипертрофия миокарда встречалась у четверти пациентов, у большинства (14пациентов/73,7%) выявлена асимметричная форма ГКМП с преимущественным утолщением МЖП. Обращает внимание, что у детей при синдромах мальформаций в половине случаев вовлечены в процесс оба желудочка (табл. 4.25).

Таблица 4.24

Выраженность гипертрофии миокарда у пациентов с синдромами мальформаций

Показатель, Z-score	Форма заболевания						Всего (n=19)	
	Без обструкции (n = 4)			С обструкцией (n=15)				
	абс	% от формы	% в группе	абс	% от формы	% в группе	абс	%
Межжелудочковая перегородка								
Незначительная гипертрофия	0	0	0	1	6,7	5,3	1	5,3
Умеренная гипертрофия	2	50	10,5	3	20	15,8	5	26,3
Выраженная гипертрофия	2	50	10,5	11	73,3	57,8	13	68,4
Норма	0	0	0	0	0	0	0	0
Задняя стенка левого желудочка								
Незначительная гипертрофия	1	25	5,2	4	26,7	21,1	5	26,8
Умеренная гипертрофия	1	25	5,2	7	46,7	36,8	8	42,1
Выраженная гипертрофия	0	0	0	1	6,7	5,2	1	5,3
норма	2	50	10,5	3	20	15,8	5	26,3

Обструктивная форма отмечалась у 15 (78,9%) пациентов, также важно, что у 5 (35,7%) из них выявлена обструкция выходных трактов обоих желудочков (табл. 4.25).

Таблица 4.25

Варианты симметричности гипертрофии и обструкции желудочков при синдромах мальформаций

	Всего (n=19)		Без обструкции (n=4)	Обструктивная форма (n=15)		
				ЛЖ (n=9)	ПЖ (n=1)	ЛЖ+ПЖ (n=5)
	абс	%	абс	абс	абс	абс
Симметричная форма						
ЛЖ	2	11	0	2	0	0
ЛЖ+ ПсПЖ	3	16	0	1	0	2
Асимметричная форма с преимущественной гипертрофией МЖП						
МЖП	1	5	1	0	0	0
МЖП+ЗСЛЖ	5	26	1	4	0	0
МЖП+ЗСЛЖ+ПсПЖ	4	21	0	1	0	3
МЖП +ПсПЖ	3	16	1	1	1	0
Асимметричная форма с преимущественной гипертрофией ЗСЛЖ						
ЗСЛЖ	0	0	0	0	0	0
ЗСЛЖ+МЖП	1	5	1	0	0	0
ЗСЛЖ+МЖП+ПсПЖ	0	0	0	0	0	0

Уменьшение полости ЛЖ при обструктивной форме ГКМП было у 9 (47,4%) детей. Увеличение полости ЛП у 8 (42,1%) пациентов. Гемодинамически значимая НМК, соответствующая 2-3 степени, выявлена в 9 (47,4%) случаях (табл. 4.26). Симптомы ХСН, соответствующие IIa-b стадии зафиксированы у 17 (89,5%) пациентов (табл. 4.27).

В связи с малочисленностью группы анализ параметров ЭхоКГ нами проведен с использованием описательных критериев в виду невозможности использования статистических методов сравнения.

Таблица 4.26

Степень недостаточности митрального клапана у детей с синдромами мальформаций

Степень НМК	Всего (n=19)		Необструктивная ГКМП (n=4)		Обструктивная ГКМП (n=15)	
	абс	%	абс	%	абс	%
0	4	21,1	3	75	1	6,7
1	6	31,6	1	25	5	33,3
2	6	31,6	-		6	40,0
3	3	15,8	-		3	20,0

Гипертрофия миокарда МЖП у пациентов с обструктивной формой в большинстве случаев была выраженной и соответствовала оценке по Z-score более 7, при необструктивной форме у 3 из 4 детей – умеренной. Выраженная гипертрофия ЗСЛЖ была не характерна и даже при обструктивной форме утолщена преимущественно умеренно и незначительно. При сравнении гипертрофии миокарда стенок ЛЖ по оценке по Z-score при обструктивной форме показатели были выше в 2 раза по отношению к пациентам без обструкции выходных трактов желудочков (табл. 4.28).

Таблица 4.27

Стадии ХСН у детей с синдромами мальформаций

Стадия ХСН	Всего (n=19)		Необструктивная форма (n =4)	Обструктивная форма (n=15)
	абс	%		
0	0	0	0	0
I	2	10,5	2	0
IIa	14	73,7	2	12
IIb	3	15,8	0	3

На тяжесть течения заболевания у пациентов с обструктивной формой указывали более выраженные симптомы ХСН, соответствующие IIa-b стадии (табл. 4.27), а так же часто встречающаяся гемодинамически значимая НМК (табл. 4.26). У детей с необструктивной формой симптомы ХСН не превышали I-IIa стадии, а степень НМК соответствовала физиологической. Уменьшение

полости ЛЖ в диастолу при обструктивной форме ГКМП было у 9 (66,6%) детей, в то время как при необструктивной форме подобных изменений не выявлено. Дилатация полости ЛП регистрировалась у 8 (53,3%) пациентов, причем только при обструктивной форме.

Таблица 4.28

Показатели параметров ЭхоКГ у детей с синдромами мальформаций (Me (25;75 перцентиль)

показатель	Me (25;75 перцентиль)	Без обструкции (n= 4)	С обструкцией (n= 15)
Z-score МЖП	8,6 (6,2; 9,8)	5,3 (4,7; 6,7)	9,8 (7,4; 11,1)
Z-score ЗСЛЖ	3,8 (1,8; 6,0)	1,8 (1,5; 3,3)	4,9 (3,4; 6,4)
Z-score ЛЖд	-2,5 (-3,3; -0,8)	-0,1 (-0,7; 0,5)	-2,6 (-3,3; -1,6)
Z-score ЛП	1,4 (0,5; 2,6)	-1,2 (-1,8; -0,2)	2,3 (1,2; 2,7)
% МЖП (ППТ)	308,4 (229,1; 364,3)	218,7 (205,1; 247,8)	342, 2 (266,7; 417, 9)
% ЗСЛЖ (ППТ)	190,8 (151,5; 285,8)	145,5 (134,1; 194,2)	233, 8 (185,5; 308,8)
% ЛЖд (ППТ)	83,3 (80,7; 95,1)	99,5 (95,1; 100,3)	82,7 (80,3; 88,8)
ФВ Тейхольц, %	83 (74; 86)	79,0 (74,0; 80,5)	85,0 (83,0; 86,0)
ФВ Симпсон, %	69 (64; 72)	-	69,6 (64,7; 70,0)
ПсПЖ, мм	3 (2,7; 4,00)	2,6 (2,4; 2,8)	4,2 (3,2; 5,5)
ВТЛЖ, V мм рт.ст.	2,4 (1,5; 4,3)	1,4 (1,2; 1,8)	3,3 (2,8; 4,3)
ВТЛЖ, PG мм рт.ст.	28,0 (8,8; 72)	7,1 (5,7; 12,6)	50,0 (29,0; 75,0)

Таким образом, у пациентов с синдромами мальформаций, ГКМП в большинстве случаев представлена асимметричной гипертрофией ЛЖ с преимущественной и выраженной (Z-score > 7) гипертрофией МЖП, у половины детей вовлечен в процесс и ПЖ. Часто отмечается обструктивная форма заболевания (78,9%), с обструкцией выходного тракта как левого (60%), так и (33,3%) обоих желудочков, протекающая более, чем в половине случаев с

выраженными симптомами ХСН, уменьшением полости ЛЖ, дилатацией ЛП, гемодинамически значимой НМК.

4.5.2.2. Особенности ЭхоКГ у пациентов с метаболическими заболеваниями

У пациентов с метаболическими заболеваниями по результатам ЭхоКГ выявлена гипертрофия МЖП в 18 (90%) случаях, ЗСЛЖ – в 19 (95%), обращает внимание частое вовлечение в процесс ПЖ, гипертрофия которого определена у 16 (80%) детей. Выраженная гипертрофия миокарда МЖП, превышающая 7 Z-score, отмечалась в половине случаев, а ЗСЛЖ - несколько реже у 8 (40%) детей (табл. 4.29).

Таблица 4.29

Выраженность гипертрофии миокарда у пациентов с метаболическими заболеваниями

Показатель, Z-score	Форма заболевания						Всего (n=20)	
	Без обструкции (n = 13)			С обструкцией (n=7)				
	абс	% от формы	% в группе	абс	% от формы	% в группе	абс	%
Межжелудочковая перегородка								
Незначительная гипертрофия	3	23	15	0	0	0	3	15
Умеренная гипертрофия	3	23	15	1	14,3	5	4	20
Выраженная гипертрофия	5	38,5	25	6	85,7	30	11	55
Норма	2	38,5	10	0	0	0	2	10
Задняя стенка левого желудочка								
Незначительная гипертрофия	3	23	15	0	0	0	3	15
Умеренная гипертрофия	6	46,2	30	1	14,3	5	7	35
Выраженная гипертрофия	2	15,4	10	6	85,7	30	8	40
норма	2	15,4	10	0	0	0	2	10

У большинства больных 13 (65%) выявлена симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, в единичных случаях отмечалась изолированная гипертрофия ЗСЛЖ. Гипертрофия миокарда обоих желудочков встречалась у 15 (75%) больных (табл. 4.30).

Таблица 4.30

Варианты симметричности гипертрофии и обструкции желудочков при метаболических заболеваниях

	Всего (n=20)		Без обструкции (n=13)	Обструктивная форма (n=7)		
				ЛЖ (n=3)	ПЖ (n=4)	ЛЖ+ПЖ (n=0)
	абс	%	абс	абс	абс	абс
Симметричная форма						
ЛЖ	2	10	2	0	0	0
ЛЖ+ПсПЖ	11	55	5	3	3	0
Асимметричная форма с преимущественной гипертрофией МЖП						
МЖП	0	0	0	0	0	0
МЖП+ЗСЛЖ	0	0	0	0	0	0
МЖП+ЗСЛЖ+ПсПЖ	4	20	3	0	1	0
МЖП +ПсПЖ	1	5	1	0	0	0
Асимметричная форма с преимущественной гипертрофией ЗСЛЖ						
ЗСЛЖ	2	10	2	0	0	0
ЗСЛЖ+МЖП	0	0	0	0	0	0
ЗСЛЖ+МЖП+ПсПЖ	0	0	0	0	0	0
ЗСЛЖ+ПсПЖ	0	0	0	0	0	0

Обструкция выходных трактов желудочков встречалась у 7 (35%) пациентов, из них у 4-х детей зафиксированы признаки обструкции правого, а у 3-х – ЛЖ, таким образом, обструкции выходных трактов обоих желудочков в этой подгруппе пациентов не отмечено (табл. 4.30).

У 3 (15%) детей выявлено уменьшение полости обоих желудочков, однако у 6 (30%) больных отмечалась дилатация полости левого желудочка, а в части случаев (8 пациентов/40%) ремоделирование сердца сочеталось со снижением сократительной способности. Увеличение полости ЛП встречалось в единичных случаях. Гемодинамически значимая НМК, соответствующая 2-4 степени, выявлена у 8 (40%) детей (табл. 4.31). Клинические проявления ХСН, соответствующие IIa-b стадии, наблюдались у 95% пациентов в исследуемой группе (табл. 4.32).

Таблица 4.31

Степень недостаточности митрального клапана у детей с метаболическими заболеваниями

Степень НМК	Всего (n=20)		Необструктивная ГКМП (n=13)		Обструктивная ГКМП (n=7)	
	абс	%	абс	%	абс	%
0	2	10	1	7,7	1	14,2
1	10	50	7	53,8	3	42,8
2	4	20	3	23	1	14,3
3	3	15	1	7,7	2	28,6
4	1	5	1	7,7	0	0

В связи с малочисленностью группы анализ параметров ЭхоКГ проведен с использованием описательных критериев в виду невозможности использования статистических критериев.

Таблица 4.32

Стадии ХСН у детей с метаболическими заболеваниями

Стадия ХСН	Всего (n=20)		Необструктивная форма (n =13)	Обструктивная форма (n=7)
	абс	%		
0	0	0	0	0
I	1	5	1	0
IIa	12	60	9	3
IIb	7	35	3	4

Гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ при обструктивной форме в большинстве случаев была выраженной, при необструктивной форме гипертрофия МЖП также чаще встречалась выраженная, а ЗСЛЖ была утолщена преимущественно умеренно (табл. 4.33). Обращает внимание, что гипертрофия миокарда левого желудочка у пациентов с обструктивной формой в 2 раза превосходила показатели толщины миокарда при необструктивной форме. У детей с болезнью Помпе при визуализации отмечена «зернистость» миокарда.

Таблица 4.33

Показатели параметров ЭхоКГ у детей с метаболическими заболеваниями (Me (25;75 перцентиль)

показатель	Me (25;75 перцентиль)	Без обструкции (n=13)	С обструкцией (n=7)
Z-score МЖП	8,6 (4,4; 11,2)	4,9 (3,2; 8,9)	10,4 (8,3; 11,5)
Z-score ЗСЛЖ	5,5 (4,1; 8,2)	4,1 (3,3; 6,1)	7,99 (6,5; 9,7)
Z-score ЛЖд	0,5 (-1,1; 2,4)	0,7 (-1,1; 5,4)	-2,4 (-3,3; -1,7)
Z-score ЛП	-0,1 (-0,6; 0,6)	0,4 (-0,5;0,8)	0,1 (-0,1; 1,9)
% МЖП (ППТ)	313,6 (184,8; 442,5)	195,5 (158,6; 322,1)	380,8 (304,9; 444,7)
% ЗСЛЖ (ППТ)	247 (206,5; 398,8)	214,6 (185,4; 264,8)	357,4 (293,9; 500,5)
% ЛЖд (ППТ)	102,1 (93,6;118,5)	103,5 (94,1; 147,1)	83,1 (78,4; 88,1)
ФВ Тейхольц, %	55,5 (36,3; 78,8)	55,0 (37,0; 72,0)	59,0 (54,0; 68,0)
ФВ Симпсон, %	48,1 (30,5; 58,3)	46,0 (38,0; 56,0)	-
ПсПЖ, мм	4,3 (3,0; 5,3)	3,8 (3,0; 4,5)	5,0 (4,0; 5,2)
ВТЛЖ, V мм рт.ст.	1,2 (1,0; 1,7)	1,2 (1,0; 1,4)	2,4 (2,4; 3,1)
ВТЛЖ, PG мм рт.ст.	5,9 (4,0; 12,3)	5,76 (4,0; 6,2)	23,0 (22,1; 36,5)

Симптомы ХСН, соответствующие IIa-b стадии встречались у большинства пациентов независимо от наличия обструкции выходного тракта желудочка (табл. 4.32). Гемодинамически значимая НМК встречалась при обеих формах, но чаще у пациентов с признаками обструкции (табл. 4.31). Уменьшение полости желудочков было у пациентов с обструктивной формой, притом, что дилатация полости ЛЖ и снижение сократительной способности миокарда выявлены у детей

с необструктивной формой. Дилатация полости ЛП выявлена в 2 случаях при необструктивной форме и у 1 ребенка с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

К особенностям ультразвуковых параметров сердца у пациентов с метаболическими заболеваниями следует отнести симметричность, выраженность и частое сочетание гипертрофии миокарда обоих желудочков, преимущественно отсутствие обструкции выходного тракта желудочков, также случаи развития систолической дисфункции с дилатацией полости ЛЖ на фоне выраженной гипертрофии миокарда.

4.5.3. Особенности ЭхоКГ у пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии

По результатам оценки ремоделирования сердца на фоне АГ у всех пациентов по ЭхоКГ выявлена симметричная гипертрофия ЛЖ. Следует также отметить, что для большинства детей характерна незначительная (Z-score 2-4) гипертрофия как МЖП, так и ЗСЛЖ (табл. 4.34; 4.35). Правый желудочек не был вовлечен в процесс ни в одном случае.

У всех пациентов была симметричная, равномерная гипертрофия левого желудочка без признаков обструкции выходных трактов желудочков. Характерно не уменьшение, а наоборот - дилатация полости ЛЖ у большинства больных (14детей/63,7%) со снижением сократительной функции миокарда в половине случаев.

Дилатация полости ЛП выявлена у 9 (41%) детей. Гемодинамически значимая (2-4 степени) недостаточность митрального клапана выявлена у трети пациентов (табл. 4.36). Клинические проявления ХСН соответствовали IIa-b стадии у 19 (95,5%) детей (табл. 4.37).

Таблица 4.34

Выраженность гипертрофии миокарда у детей с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии

Показатель, Z-score	Всего (n=22)		
	абс	% от формы	% в группе
Межжелудочковая перегородка			
Незначительная гипертрофия	12	54,6	11,5
Умеренная гипертрофия	8	36,4	7,6
Выраженная гипертрофия	2	9,1	1,9
Норма	0	0	0
Задняя стенка левого желудочка			
Незначительная гипертрофия	13	59,1	12,4
Умеренная гипертрофия	6	27,3	5,7
Выраженная гипертрофия	3	13,7	2,8
норма	1	4,6	0,9

Таблица 4.35

Показатели параметров ЭхоКГ у детей с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии (Me (25;75 перцентиль)

показатель	(Me (25;75 перцентиль)
Z-score МЖП	3,8 (3,3; 4,1)
Z-score ЗСЛЖ	3,9 (3,6; 4,5)
Z-score ЛЖд	4,4 (2,5; 8,1)
Z-score ЛП	2,1 (0,4; 3,3)
% МЖП (ППТ)	175,1 (156,8; 231,2)
% ЗСЛЖ (ППТ)	204,4 (171,6; 262,9)
% ЛЖд (ППТ)	106,5 (93,6; 126,8)
ФВ Тейхольц, %	46 (38; 54)
ФВ Симпсон, %	34 (29; 42)
ПсПЖ, мм	2,4 (2,0; 3,0)
ВТЛЖ, V мм рт.ст.	1,1 (1,00; 1,5)
ВТЛЖ, PG мм рт.ст.	4,4 (4,0; 6,6)

Таблица 4.36

Степень недостаточности митрального клапана у детей с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии

Степень НМК	Всего (n=22)	
	абс	%
0	10	45,5
1	4	18,2
2	0	0
3	4	18,2
4	4	18,2

Таблица 4.37

Стадии ХСН у детей с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии

Стадия ХСН	Всего (n=22)	
	абс	%
0	0	0
I	2	4,5
IIa	17	77,3
IIb	4	18,2

Таким образом, у пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии отмечается симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка без признаков обструкции выходного тракта, равномерное, незначительное утолщение миокарда МЖП и ЗСЛЖ, в части случаев дилатация полости ЛЖ сочетается с систолической дисфункцией миокарда.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай №1. Пациент с первичной ГКМП.

В качестве примера представляется клиническое наблюдение больного П. (30.12.2010 г.р.).

Наблюдается с диагнозом: Первичная гипертрофическая кардиомиопатия, асимметричная, необструктивная форма, наследственная. ХСН 1 ст. ФК 1-0 по Ross.

Анамнез жизни: мальчик от первой беременности, протекавшей без особенностей. Дородовое излитие околоплодных вод, хроническая гипоксия плода. Роды на 39 - 40 неделе путем Кесарева сечения (показания со стороны матери). Масса при рождении 3610г, длина 51см. По Апгар 8/9 балов. Приложен к груди на 1 сутки. Грудное вскармливание до 9 мес,. голову держит с 2 мес, сидит с 6.5 мес, ходит с 12 мес, зубы с 7 мес. Привит по возрасту.

Наследственность:

- отец (1983г.р.). ЭхоКГ (по м/ж): ВТЛЖ: мах. градиент 15 мм рт.ст. После 15 приседаний 35 мм рт.ст. ЛЖ д/с 47/32. ФВ 61% по Тейхольцу. МЖП 32мм, ЗСЛЖ 12мм. ПСД ПСМК. НМК, недостаточность трикуспидального клапана +1, недостаточность аортального клапана и клапана легочной артерии +1+2. 1 тип нарушения диастолической функции. Е меньше А (Е/А норма 1.01 - 1.57) 0.7. Терапии не получает.
- бабушка по линии отца: ЭхоКГ: ЛП 43 (норма до 40). ЛЖд/с 47/33. ФВ по Тейхольцу 57%. МЖП 26мм, ЗСЛЖ 14мм. Диастолическая функция нарушена по 1 типу. Е/А 0.83. PG в ВТЛЖ 15 мм рт.ст.

Анамнез заболевания: на первом году наблюдался по поводу синдрома мышечной дистонии. На проф. осмотре в 1 год проведено ЭхоКГ, выявлено утолщение МЖП (протокола нет), рекомендовано динамическое наблюдение. В 2 года контроль ЭхоКГ: ЛЖд/с 23/14мм, ФВ 69%. МЖП 10-11 мм, ЗСЛЖ 6 – 7мм. В связи с выявленными изменениями ребенок направлен на дообследование и подбор

терапии в кардиологическое отделение НЦЗД. Терапии на момент поступления не получал.

При поступлении: кожные покровы бледно-розовые, периоральный цианоз при нагрузке. Периферических отеков нет. Область сердца визуально не изменена, границы относительной тупости не расширены. Тоны сердца ритмичные, негрубый систолический шум. ЧСС 94 в мин. АД р.92/60 мм рт.ст. Уровень NT-proBNP 588 пг/мл.

По ЭКГ (Рис. 1.1а, б, в): неопределенное положение ЭОС. Синусовый ритм с ЧСС 100 уд/мин. Отмечается патологически глубокий з.Q в отведениях II, III, avF. Амплитуда з.R в тех же отведениях значительно снижена.

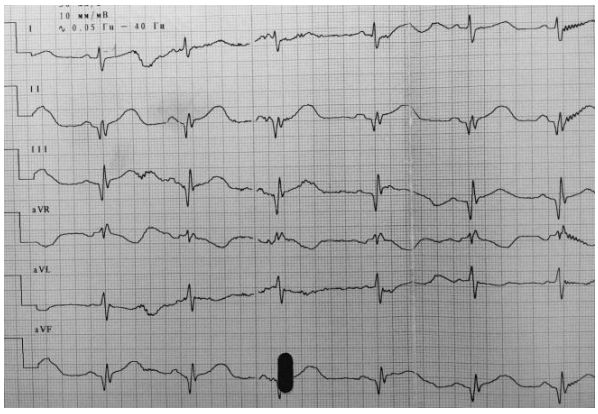


Рис. 1.1а

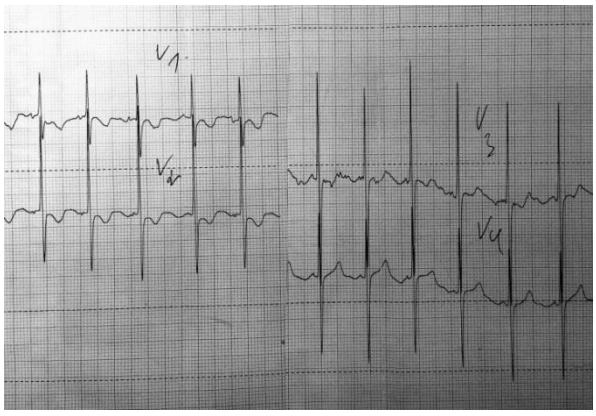


Рис. 1.1б

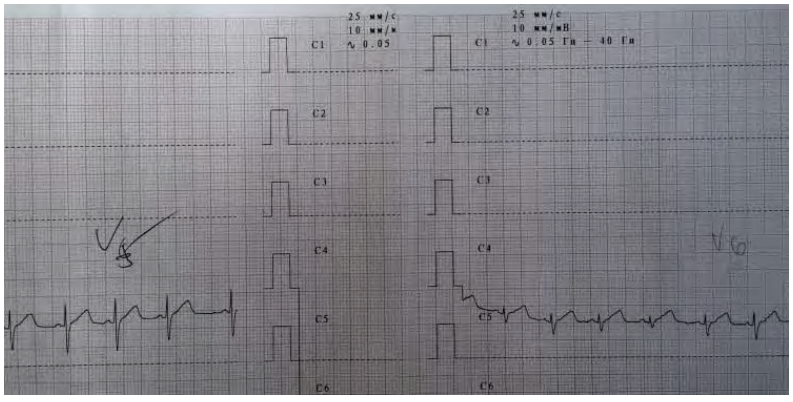


Рис. 1.1в

По ЭхоКГ (рис. 1.2 а, б): асимметричное утолщение миокарда левого желудочка (МЖП 12мм, ЗСЛЖ 5мм), правый желудочек не утолщен. Полость левого желудочка уменьшена (КДР/КСР 28/15мм), размеры остальных полостей в пределах возрастной нормы. Систолическая функция левого желудочка повышена (ФВ по Тейхольцу 80%). Нарушение диастолической функции левого желудочка

(Е 0,8 м/сек; А 0,7 м/сек; ВИВР ЛЖ 0,67 мл/сек; Описание: DTI МЖП e/a/s - 0,08/0,11/0,08, ЗСЛЖ e/a/s 0,08/0,06/0,07). Крупные сосуды клапаны не изменены. Ультразвуковых данных за обструкцию выходных трактов желудочков не выявлено.

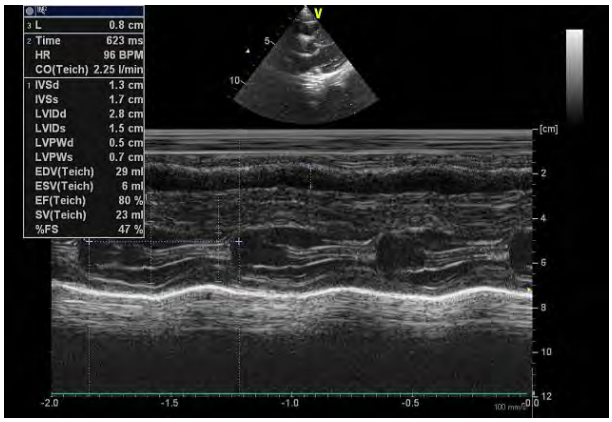




Рис. 1.2а Рис. 1.2б

Рис. 1.2а: ЭхоКГ ребенка с первичной ГКМП: М-режим. Асимметричное утолщение стенок левого желудочка с уменьшением полости и повышением систолическом функции ЛЖ.

Рис. 1.2б: ЭхоКГ ребенка с первичной ГКМП. В-режим, парастернальная позиция. Асимметричное утолщение стенок ЛЖ

По рентгенограмме органов грудной полости (рис. 1.3): острых очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани не выявлено. Легочные поля симметричны. Корни легких структурные, не расширены. Тень средостения не расширена. Сердце обычных размеров и формы. Сердце широко прилежит к диафрагме. Правый атриовазальный угол расположен обычно. Левый сердечно-диафрагмальный угол 95%. Умеренное выбухание дуги левого желудочка. КТИ = 0,50 (норма 0,39-0,5). Контуры сердечной тени четкие. Куполы диафрагмы ровные, четкие. Синусы дифференцируются. Костная система и мягкие ткани без особенностей.

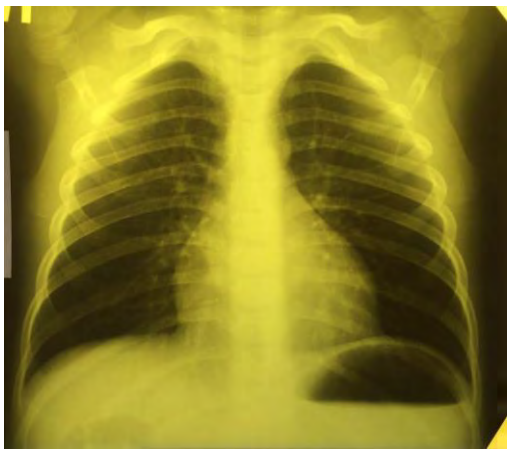


Рис. 1.3: Рентгенограмма органов грудной клетки пациента с первичной ГКМП.

За время наблюдения в динамике (4 года) на фоне подобранной терапии бета – блокаторами состояние пациента стабильное, жалоб не предъявляют. По ЭхоКГ сохраняется асимметричная форма гипертрофической кардиомиопатии (МЖП утолщена до 16мм, ЗСЛЖ без изменений), сохраняется уменьшение полости ЛЖ (КДР/КСР 25/13), полость левого предсердия на верхней границе нормы, систолическая функция на прежних значениях. Признаков обструкции в выходном тракте левого желудочка не визуализируется. По ЭКГ сохраняются ранее выявленные изменения без существенной динамики.

Клинический случай №2. Пациент с синдром Нунан.

В качестве примера представляется клиническое наблюдение больного Д. (01.07.2005г.р.). Наблюдается с диагнозом: Синдром Нунан. Гипертрофическая кардиомиопатия, вторичная, асимметричная, обструктивная форма. Недостаточность митрального клапана. Нарушение ритма сердца: желудочковая экстрасистолия V градации по Lown. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада в сочетании с неполной блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса. Феномен WPW. Синкопальные состояния. Угрожаем по СВС. ХСН II А ст. ФК II.

Наследственность: сестра 2012г.р. – синдром Нунан.

Анамнез жизни: ребенок от IV беременности (первые три – самопроизвольные выкидыши, сестра 2010г.р. – патологии со стороны сердечно-сосудистой системы не выявлено), протекавшей на фоне токсикоза, угрозы прерывания с 5 мес - хроническая плацентарная недостаточность. Роды первые, стремительные, на сроке 35 недель, с однократным обвитием пуповиной. Масса при рождении 3000 г, длина тела 48 см, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Переведен из род. дома в отделение патологии новорожденных с диагнозом: синдром дыхательных расстройств, ишемическое поражение ЦНС, перинатальная энцефалопатия, конъюгационная желтуха, заподозрен врожденный порок сердца в связи с систолическим шумом. Отставание в физическом и нервно-психическом развитии на первом году жизни.

Анамнез заболевания: в роддоме у ребёнка отмечались периоды беспокойства, сопровождавшиеся цианозом и одышкой до 80/мин, выслушивался грубый систолический шум. Из ОПН переведен в ОДКБ г. Курска, диагностирован врождённый порок сердца: транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки. В терапии был назначен дигоксин. В возрасте 1 месяца был обследован в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, где диагноз ВПС не был подтверждён, выставлен диагноз: гипертрофическая кардиомиопатия и ребенок впервые госпитализирован в кардиологическое отделение НЦЗД в возрасте 1 месяца. При осмотре состояние расценено как тяжёлое за счет

проявлений ХСН IIb стадии. Кожные покровы бледные с цианотичным оттенком, гипергидроз преимущественно при беспокойстве, расширенная венозная сеть. Тахипноэ до 80 в мин с участием вспомогательной мускулатуры. Область сердца несколько выбухает. Расширение границ относительной тупости сердца перкуторно. Тоны сердца приглушены, грубый систолический шум во всех точках аускультации, тахикардия до 180 в мин. Гепатомегалия. Диффузная мышечная гипотония. Множественные стигмы дизэмбриогенеза: готическое небо, выраженные надбровные дуги, ушные раковины «лопоухие, мясистые», низко посаженные, короткая шея, кожная складка на шее, птоз.

При обследовании в клинических и биохимических анализах крови патологии не выявлено. По ЭКГ: неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Выраженные нарушения процесса реполяризации. По ХМ ЭКГ: 24 желудочковых экстрасистол, легкая синусовая тахикардия. По ЭхоКГ: выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (МЖП 11 мм, ЗСЛЖ 7 мм), уменьшение его полости (КДР/КСР 14/6мм), признаки обструкции в выходном отделе левого желудочка (V 2.4 м/сек, PG 28 мм рт.ст., ПСД ПСМК), увеличена ФВ до 89% по Тейхольцу. По рентгенографии увеличение КТИ до 70%. В терапию введен анаприлин.

За время наблюдения в динамике отмечается нарастание гипертрофии миокарда с повышением признаков обструкции в выходном тракте левого желудочка, появление дилатации полостей предсердий, недостаточности митрального клапана, нарушение диастолической функции по 1 типу. Появление жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. В анализах крови увеличение NT-proBNP. В 8 лет появились синкопальные состояния, прогрессирование симптомов ХСН. С родителями неоднократно проводились беседы о необходимости хирургического лечения, однако, по семейным обстоятельствам до настоящего времени не прооперированы не смотря на отрицательную динамику.

Данная госпитализация (июне 2015г.) плановая, для коррекции терапии.

При поступлении в июне 2015г.: вес 28кг. Рост стоя 131см. Рост относительно возраста ниже 3 перцентиля. Кожные покровы бледные,

периорбитальный и периоральный цианоз, выраженная венозная сеть на голове, в правом подреберье и левой поясничной области гиперпигментированные пятна. Периферических отеков нет. Область сердца выбухает. Границы относительной сердечной тупости: левая +2.5см кнаружи от левой среднеключичной линии, верхняя 2межреберье, правая +0.5см от правого края грудины. Тоны приглушены, ритмичные, грубый систолический шум над всей областью сердца, пальпаторно определяется симптом «кошачьего мурлыканья» ЧСС 70-82 в мин. АД р. 92/50 мм рт.ст. Пульсация в эпигастральной области, сосудов шеи. Живот мягкий, безболезненный. Печень +2 см от края реберной дуги. В крови уровень NT-proBNP9 329 пг/мл.



Рис. 2.1а



Рис. 2.1б



Рис. 2.1в



Рис. 2.1г



Рис. 2.1д



Рис. 2.1е

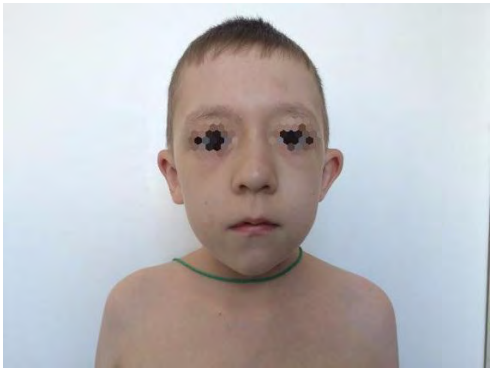


Рис. 2.1ж



Рис. 2.1з

Рис. 2.1: Пациент с синдромом Нунан в возрасте 11 мес (а), 1г.5мес (б), 1г. 8 мес (в), 4 лет (г), 6 лет (д), 9 лет (е, ж, з).

По ЭКГ (рис. 2.2): резкое отклонение электрической оси сердца влево. Правопредсердный ритм с ЧСС 75-81 уд/мин. Признаки гипертрофии миокарда левых отделов сердца. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса в сочетании с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса. Выраженное изменение конечной части желудочкового комплекса в виде двухфазного з.Т в левых грудных отведениях.

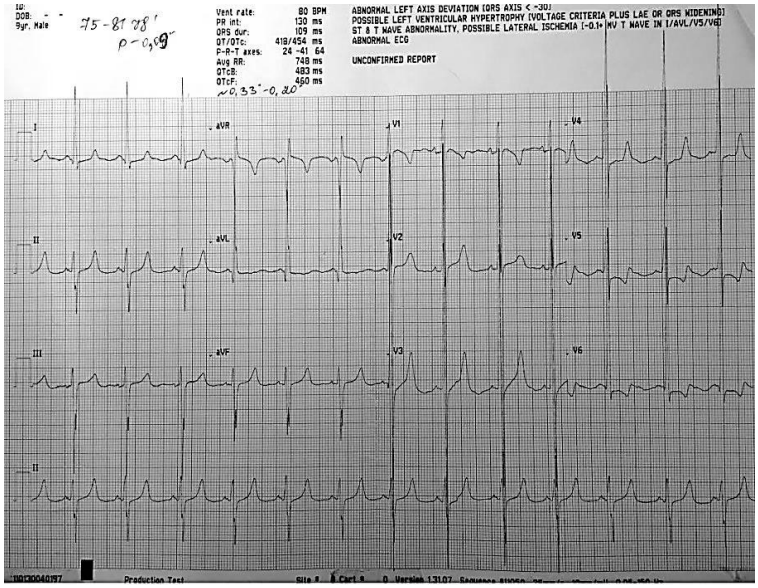


Рис. 2.2: Электрокардиограмма пациента с синдромом Нунан.

ХМ ЭКГ: склонность к брадикардии в дневное время. Средняя ЧСС за сутки 78 ударов в минуту, ЧСС среднедневная 84 удара в минуту (норма 86-96), ЧСС средне ночная 69. ЦИ – 1,22 (норма). Парциальный синдром преждевременного

возбуждения желудочков. Высокоамплитудный к QRS. Комбинированное нарушение внутрижелудочкового проведения (QRS=0,11 с). Эктопическая активность представлена 2204 политопными, преимущественно левожелудочковыми, преждевременными сокращениями: зарегистрирована одна пробежка неустойчивой желудочковой тахикардии из 3-х QRS с ЧСС 120 уд/мин, 3 эпизода парных экстрасистол, один короткий (5,3 с) эпизод аллоритмии по типу тригеминии и 2192 единичных экстрасистолы. Характерен ночной циркадный тип. Градация аритмии L4b по Lown. Отмечается выраженное нарушение процесса реполяризации: отрицательные или двухфазные зубцы Т по 1 и 3 каналам с депрессией сегмента ST более 5 мм.

ЭхоКГ (Рис. 2.3а, б, в): выраженная асимметричная гипертрофия левого желудочка (МЖП 33мм, ЗСЛЖ 22мм) с обструкцией выходного тракта (V 3.9 м/сек, PG max до 128 мм рт.ст.). Увеличены полости предсердий (ЛП 31х38мм, ПП 30х33мм), уменьшена полость левого желудочка (КДР/КСР 35/12мм). Сократительная способность повышена (ФВ по Тейхольцу 94%, по Симпсону 87%). МК: недостаточность +2, ПСД ПСМК. Нарушение диастолической функции (Е 1 м/сек; А 0,8 м/сек; Описание: ТИВР 125 мс ДТЕ 80 мс).

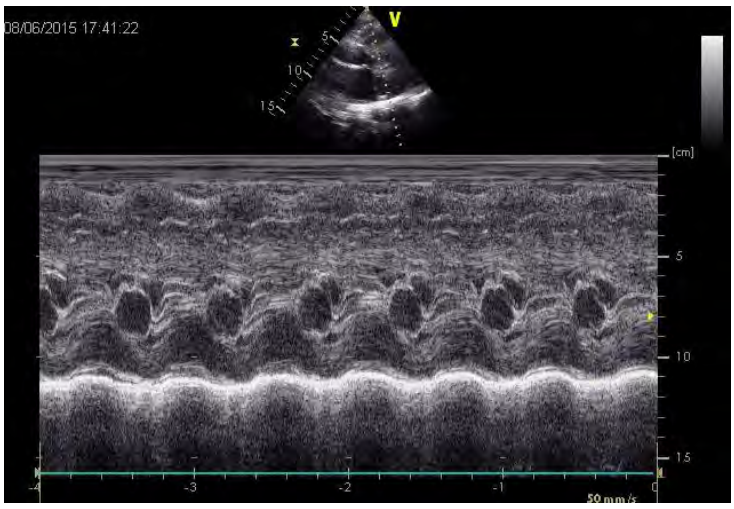


Рис. 2.3а: ЭхоКГ ребенка с синдромом Нунан. М-режим. Парастернальная позиция. Передне-систолическое движение передней створки митрального клапана.

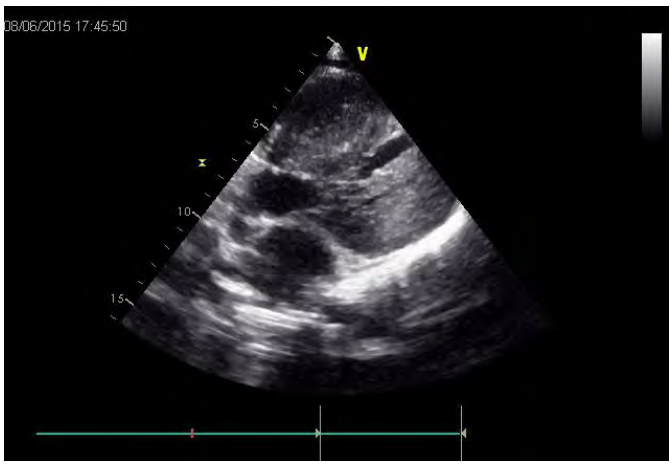


Рис. 2.3б: ЭхоКГ ребенка с синдромом Нунан. Модифицированная парастернальная позиция, В-режим. Отмечается выраженное утолщение стенок левого желудочка со значительным уменьшением его объемов (диастолического и систолического).

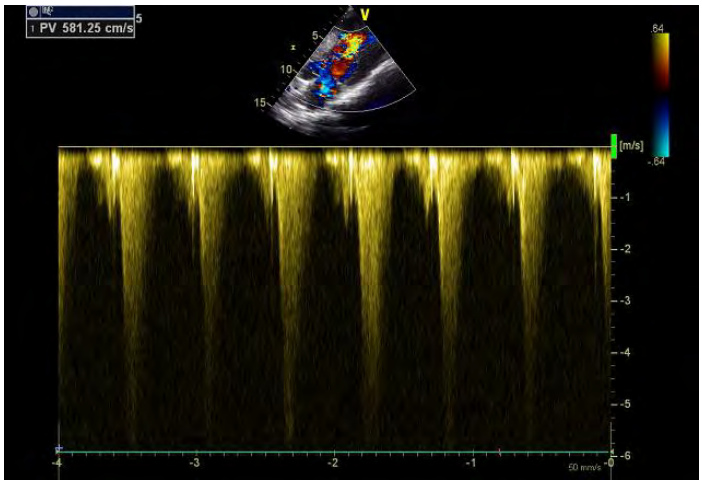


Рис. 2.3в: ЭхоКГ ребенка с синдромом Нунан. Пятикамерная позиция. Режим импульсно-волнового допплера. Отмечается выраженное увеличение градиента в ВТЛЖ.

МРТ сердца: Участков замедления перфузии миокарда не определяется. Фиброзных и воспалительных изменений в миокарде не визуализируется.

Рентгенография органов грудной полости в прямой проекции (Рис. 2.4): легочный рисунок не изменен. Корни легких структурные, не расширены. Сердце широко прилежит к диафрагме, увеличено в поперечнике за счет расширенной левой и правой границы. КТИ 65%. Куполы диафрагмы ровные, четкие. Синусы дифференцируются. Заключение: рентгенологические признаки кардиомегалии.



Рис. 2.4: Рентгенография органов грудной клетки пациента с синдромом Нунан в возрасте 8 лет. Кардиомегалия (КТИ 65%).

Учитывая выраженную гипертрофию миокарда, нарастание признаков обструкции левого желудочка за время динамического наблюдения за пациентом, по согласованию с кардиохирургом рекомендовано проведение хирургической коррекции в кратчайшие сроки по жизненным показаниям, однако, по семейным обстоятельствам операция в настоящее время не проведена, продолжено консервативное ведение больного. Учитывая нарастание градации желудочковой экстрасистолии проводится антиаритмическая терапия.

Клинический случай №3. Пациент с синдромом LEOPARD.

В качестве примера представляется клиническое наблюдение больного Б. (26.10.2007г.р.).

Наблюдается с диагнозом: Синдром LEOPARD. Гипертрофическая кардиомиопатия, вторичная, асимметричная форма с обструкцией выходного тракта левого желудочка. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Транзиторная атриовентрикулярная блокада I степени. Правожелудочковая экстрасистолия. ХСН IIA стадии. ФК 2 по NYHA. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Задержка темпов психо-речевого развития.

Анамнез жизни: мальчик от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза. Роды своевременные, на 41 неделе гестации, оперативные (клинически узкий таз). Масса при рождении 3 100 г, длина 49 см, оценка по шкале Апгар 1/2 балла. Тяжесть состояния обусловлена симптомами поражения центральной нервной системы и дыхательной недостаточностью.

Наследственность: отец наблюдался по месту жительства с диагнозом: Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. При осмотре обращено внимание на множественные гиперпигментированные пятна. Диагноз изменен на синдром LEOPARD.

В течение 14 дней после рождения находился в реанимационном отделении с диагнозом: асфиксия в родах тяжелой степени, меконеально-аспирационная пневмония. Затем - в детском реабилитационном отделении НИИ акушерства и педиатрии, где впервые выслушан интенсивный систолический шум над областью сердца, гепатомегалия до +3,5 см, по ЭКГ: тахикардия до 170 уд/мин, гипертрофия миокарда правых отделов, неполная блокада правой ножки п. Гиса; по ЭхоКГ – выраженная гипертрофия миокарда обоих желудочков с формированием обструкции выходного тракта ЛЖ, НМК +2. В терапии – антибактериальные, ноотропные препараты, кардиотрофики. ДЗ: Гипертрофическая кардиомиопатия. При контроле ЭхоКГ в возрасте 6 мес - нарастание признаков обструкции ЛЖ. Ребенок впервые госпитализирован в

кардиологическое отделение НЦЗД в ноябре 2008 г. (1 г. 10 мес.). При поступлении состояние расценено как тяжелое. При осмотре: более 10 гиперпигментированных пятен от 0.5см (из них 1 с рождения) и единичные мелкие пятна по типу лентиго, 1 депигментированное пятно; сердечный горб, тахипноэ до 38 в мин, расширение границ относительной тупости сердца преимущественно влево до передней аксиллярной линии, тахикардия до 152 в мин, грубый систолический шум на основании, в 3-4 межреберье слева, хорошо слышен в аксиллярной области и на спине, гепатомегалия до +2.5 см, задержка психо-речевого развития. По результатам лабораторных исследований отклонений от нормы не выявлено. По ЭКГ: полная блокада правой ножки пучка Гиса. Гипертрофия миокарда обоих желудочков, левого предсердия, межжелудочковой перегородки. Выраженное нарушение процесса реполяризации в миокарде желудочков. Симптом «провала» з.R II, aVF. По ХМ: склонность к тахикардии в течение суток, в период бодрствования регистрируются эпизоды эктопического правопредсердного ритма. Эктопическая активность представлена 235 изолированными желудочковыми экстрасистолами. По ЭхоКГ: асимметричная выраженная гипертрофия левого желудочка (МЖП 19мм, ЗСЛЖ 9 мм) и незначительная гипертрофия правого желудочка (ПсПЖ 4.5мм), полости предсердий не расширены. Vmax в ВТЛЖ 3,5м/сек, PG max до 50 мм рт.ст. Систолическое прикрытие аортального клапана. НМК +2, ПСД ПСМК, недостаточность трикуспидального клапана +1. Сократимость миокарда повышена. По Р-грамме: кардиомегалия с КТИ 62%. По КТ данных за стеноз Ао и почечных артерий не получено. Учитывая наследственность, данные анамнеза (дебют заболевания на первом месяце жизни с симптомов ХСН, ВПС исключены), осмотра ребенка (задержка психо-речевого развития, стигмы дизэмбриогенеза, множественные гиперпигментированные пятна, сердечный горб, грубый систолический шум, отсутствие артериальной гипертензии), результаты проведенного обследования (в биохимическом анализе крови без патологии, по ЭКГ нарушение проводимости, по ЭхоКГ гипертрофия обоих желудочков с выраженным асимметричным утолщением ЛЖ и признаками

обструкции ВТЛЖ) мальчик осмотрен совместно с генетиком, выставлен синдром LEOPARD, проведено молекулярно-генетическое исследование. В терапии проведен подбор дозы конкора.

В дальнейшем ежегодно проходил обследование и лечение в кардиологическом отделении НЦЗД. В процессе динамического наблюдения за ребенком отмечается нарастание гипертрофии миокарда, а так же увеличение обструкции на выходном тракте левого желудочка. В терапии: конкор, верапамил с титрованием доз. При плановой госпитализации через 6 лет наблюдения (ноябрь 2013г.) при поступлении: рост соответствует 10-25 перцентильному интервалу. Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника в покое. Множественные гиперпигментированные пятна на лице, туловище и конечностях. Более темный окрас кожи в областях сгибов. Мышечный тонус снижен. Сердечная область выбухает. Границы относительной тупости сердца: правая: +0.5см от правого края грудины, верхняя - 3 ребро, левая +2см от левой среднеключичной линии. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные, грубый систолический шум над всей поверхность сердца, проводится на спину. ЧСС 80 в мин. АД р. 100/50 мм рт.ст. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Дизурических явлений нет. Индивидуальные особенности: стигмы дизэмбриогенеза: эпикант, мясистые ушные раковины, множественные гиперпигментированные пятна на теле.

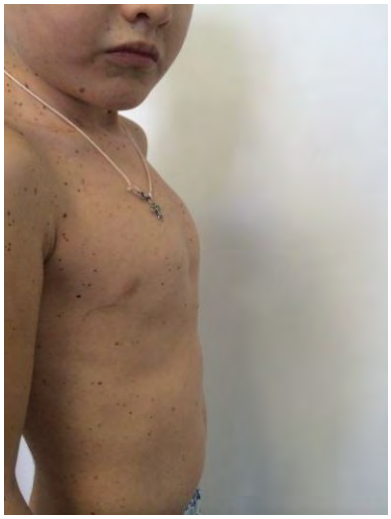


Рис. 3.1



Рис. 3.2а



Рис. 3.2б

Рис. 3.1: Пациент с синдромом LEOPARD. Сердечный горб. Множественные гиперпигментированные пятна. Рис. 3.2а: Пациент с синдром LEOPARD в возрасте 5 лет. Рис. 3.2б. Ребенок с синдромом LEOPARD в возрасте 7 лет. Увеличение числа гиперпигментированных пятен.

В клинических анализах крови и мочи патологии не выявили. Биохимические параметры сыворотки крови в пределах возрастных норм.

ЭКГ (рис. 3.3а, 3.3б): Положение электрической оси сердца горизонтальное. Легкая синусовая брадикардия. Признаки гипертрофии миокарда обоих предсердий и обоих желудочков. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада. Выраженные нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков, депрессия сегмента ST во многих отведениях.

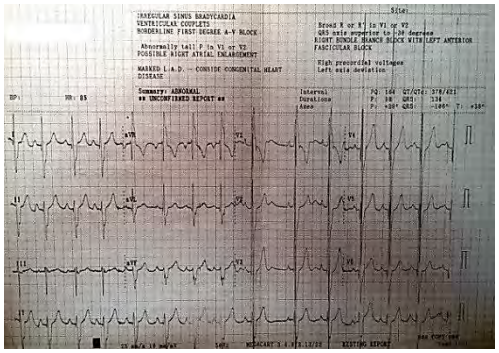


Рис. 3.3а

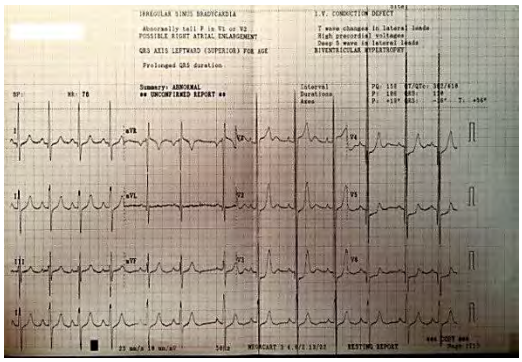


Рис. 3.3б

Рис. 3.3а: ЭКГ пациента с синдромом LEOPARD в 3 года. Рис. 3.3б: ЭКГ пациента с синдромом LEOPARD в 6 лет.

ХМ ЭКГ: отмечается брадикардия в ночное время при сохранении правильного циркадного профиля ритма. ЧСС средняя за сутки 79 ударов в минуту; ЧСС среднедневная 90 ударов в минуту; ЧСС средне ночная 63 удара в минуту (норма 72-78). Ритм синусовый с признаками миграции водителя ритма в миокард правого предсердия. Замедление АВ-проведения (PQ - 0,17 с). Высоковольтажные комплексы QRS. Эктопическая активность представлена 212 изолированными правожелудочковыми экстрасистолами. Выраженное нарушение процесса реполяризации в виде депрессии ST в V5 (max до 5 мм). Удлинение интервала QT мах на 0,14 сек (ночью).

ЭхоКГ (рис. 3.4а, 3.4б): Выраженная гипертрофия миокарда с нарастанием толщины стенок левого и правого желудочков в динамике (МЖП 26мм, ЗСЛЖ 17мм, ПсПЖ 7мм). Обструкция выходного тракта левого желудочка (V 5,8 м/сек , PG max до 164 мм рт.ст.). Дилатация полостей обоих предсердий (ЛП 26х28мм, ПП 29х30мм), полость ЛЖ уменьшена (КДР/КСР 29/15мм). Сократительная способность миокарда повышена (ФВ по Тейхольцу 85%, по Симпсону 74%). Клапаны: аортальный - систолическое прикрытие ; МК – регургитация +2, ПСД ПСМК. Диастолическая функция нарушена: Е 1,3 м\сек; ДТЕ 153 мс, ТИВР 66 мс.

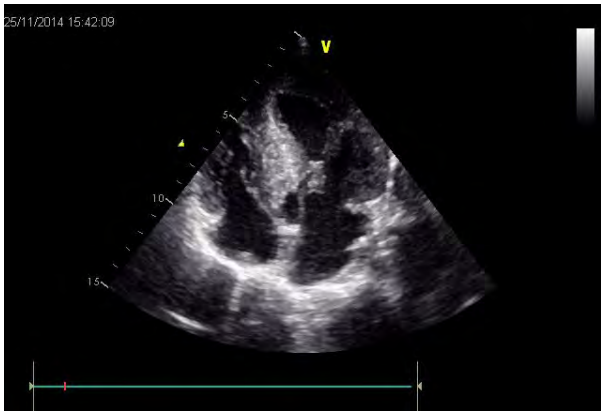


Рис. 3.4а

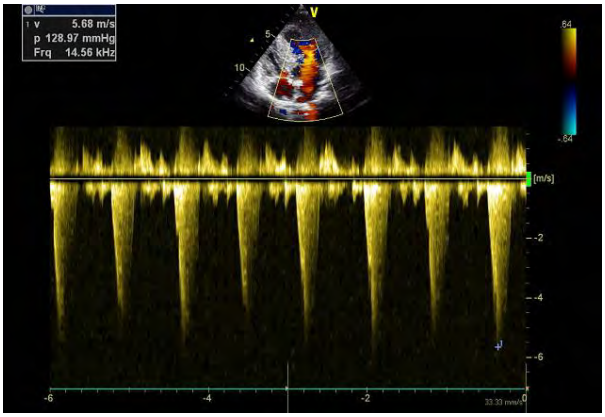


Рис. 3.4б

Рис. 3.4 а: ЭхоКГ ребенка с синдромом LEOPARD: апикальная позиция , В-режим. Определяется выраженное утолщение МЖП. Касание МЖП ЗС МК в систолу предсердий. Рис. 3.4б: ЭхоКГ ребенка с синдромом LEOPARD. Пятикамерная позиция. Импульсно-волновой допплер. Выраженное повышение градиента в ВТЛЖ.

По МРТ сердца: гипертрофия миокарда ЛЖ. Участков замедления перфузии миокарда не определяется. Слабовыраженная неоднородность миокарда ЛЖ на отсроченном контрастировании (может соответствовать минимальным фиброзным изменениям).

Рентгенография органов грудной полости в прямой проекции (рис. 3.5): легочный рисунок не изменен. Сердце расположено обычно, увеличено в поперечнике за счет расширенной левой и правой границы сердца талия сердца сглажена за счет ушка левого предсердия. КТИ = 0,67. Куполы диафрагмы

ровные, четкие. Синусы дифференцируется с двух сторон. Заключение: признаки увеличения правых и левых отделов сердца.



Рис 3.5: Рентгенограммы органов грудной клетки пациента с синдромом LEOPARD в 6 лет. Кардиомегалия. КТИ = 0,67.

В сыворотке крови при наблюдении в динамике отмечалось нарастание уровня NT-proBNPдо 10 557 пг/мл (апрель 2011г - 3 404 пг/мл). При этом, несмотря на проводимую терапию, улучшение самочувствия и состояния, отмечено нарастание гипертрофии миокарда и обструкции, в связи с чем, пациент консультирован кардиохирургами и в возрасте 8 лет проведено оперативное лечение: Иссечение гипертрофированного миокарда выводного отдела левого желудочка в условиях ИК и КХКП. Послеоперационный период без осложнений. В настоящее время наблюдается в кардиохирургическом отделении с положительной динамикой. Клинически повысилась толерантность к физическим нагрузкам, купирован цианоз носогубного треугольника, сохраняется систолический шум, однако, значительно менее выражен, печень у края реберной дуги. По ЭхоКГ: признаки обструкции выходного тракта ЛЖ незначительные. Продолжена терапия бета-блокаторами.

Клинический случай №4. Пациент с болезнью Помпе.

В качестве примера представляется клиническое наблюдение больного В. (24.09.2012г.р.)

Наблюдается с диагнозом: Болезнь Помпе (гликогеноз 2а типа), инфантильная форма (мутация с.875>Т гена GAA). Гипертрофическая кардиомиопатия, вторичная, симметричная, необструктивная форма. Недостаточность митрального и аортального клапанов 1 степени. ХСН 2 А ст. III ФК по Ross. Вторичная миопатия. Задержка моторного и психо-предречевого развития. Гипотрофия 1 степени. Носитель имплантационной порт-системы от 04.03.14 (Model Celsite Babyport. Lot№ M259902T. Max.Pressure 325psi/22.4bars).

Наследственность: брак родителей близкородственный (двоюродные брат и сестра). Девочка от второй беременности (1 – мальчик 2002 г.р. – здоров), протекающей на фоне отеков в 3 триместре, хронической гипоксии плода, фетоплацентарной недостаточности. Роды путем Кесарева сечения (слабость родовой деятельности). Масса при рождении 3400г, длина 53 см. Оценка по шкале Апгар 7/8б. Выписана из родильного дома на 5 сутки с диагнозом церебральная ишемия I ст. Мед. Отвод от профилактических прививок.

Из анамнеза болезни: на УЗИ плода в 3 триместре беременности выявлена гипертрофия миокарда. После рождения в род.доме проведено ЭхоКГ: симметричная гипертрофия миокарда (МЖП и ЗСЛЖ 4,5 мм). Выставлен диагноз постгипоксическая кардиомиопатия. Назначен элькар. В динамике на 16 сутки по ЭхоКГ нарастание гипертрофии миокарда (ЗСЛЖ 5.5 мм, МЖП 5,7 мм). Осмотрена кардиологом ОДКБ: гипертрофическая кардиомиопатия, продолжен прием элькара. Осмотрена неврологом: мышечная дистония в конечностях, тонусные нарушения. Диагноз: перинатальной поражение ЦНС. По ЭхоКГ в динамике в 3 мес нарастание гипертрофии МЖП до 12мм, ЗСЛЖ до 9 мм. Диагноз оставлен прежним. В биохимическом анализе крови: АЛТ 185 Ед/л, АСТ 144 Ед/л, ЩФ 645 Ед/л. По рентгенограмме КТИ 72%. Рекомендовано: фуросемид 15мг/сут, панангин, циннаризин. Осмотрена генетиком. Рекомендован контроль биохимического анализа крови в динамике. В связи с отсутствием положительной

динамики девочка впервые поступила в кардиологическое отделение НЦЗД в январе 2013г (4 месяца).

При поступлении состояние расценено как крайне тяжелое, тяжесть обусловлена проявлениями сердечной недостаточности 2Б-3 ст., IV ФК по Ross. При осмотре: периоральный и периорбитальный цианоз, при беспокойстве мраморность кожных покровов, гиперсаливация, макроглоссия, задержка моторного развития, гипотония (поза лягушки, при тракции за руки не группируется, голову не удерживает, не переворачивается, мышечная сила в ногах и руках снижена) с гипертрофией икроножных мышц и их уплотнением, тахипноэ с втяжением уступчивых мест грудной клетки, выбухание сердечной области, расширение границ относительной тупости сердца перкуторно преимущественно влево до средней аксиллярной линии, приглушенность тонов, систолический шум, тахикардия до 150 – 162 в мин, гепатомегалия. При обследовании: в биохимическом анализе крови: повышение АЛТ до 143 Ед/л, АСТ до 207 Ед/л, ЛДГ 776 Ед/л, КФК 650 Ед/л, КФК-МБ 12.4 нг/мл, NT-proBNP19871 пг/мл. По ЭКГ: резкое отклонение ЭОС влево, граница интервала PQ на нижней границе нормы, признаки перегрузки миокарда обоих предсердий и обоих желудочков, гипертрофия МЖП. Парциальный синдром предвозбуждения желудочков. Выраженные нарушения реполяризации в миокарде желудочков. По ЭхоКГ: выраженная симметричная гипертрофия стенок ЛЖ (МЖП 17мм, ЗСЛЖ 15мм), ПЖ (ПсПЖ 6мм), миокард гиперэхогенный, зернистый, признаков обструкции на выходных трактах желудочков не выявлено, снижение сократительной способности миокарда до 45% по Тейхольцу и до 42% по Симпсону, полость ЛЖ не расширена (КДР/КДС 24/18мм), недостаточность МК и ТК. По рентгенограмме: кардиомегалия с КТИ 69, сердце расширено в поперечнике за счет правых и левых отделов, легочный рисунок усилен. Учитывая выявленный симптомокомплекс (диффузная мышечная гипотония, макроглоссия, уплотнение икроножных мышц, симметричная гипертрофическая кардиомиопатия с утолщением обоих желудочков, гиперферментемия) заподозрена болезнь Помпе. Проведена энзимодиагностика: в образцах

высушенной крови низкий уровень фермента альфа-глюкозидазы (2.2 при норме от 13 до 53,6 нМ/мг/час), выставлен вышеуказанный диагноз, подтвержден молекулярно-генетическим исследование (выявлена мутация с.875>Т гена GAA). Начата терапия направленная на коррекцию сердечной недостаточности, курсы ЛФК, с возраста 5 мес специфическая ферментозаместительная терапия в дозе 20мг/кг/в 14дней. На фоне проводимой терапии положительная динамика как клиническая (девочка стала прибавлять в весе, купировалась гепатомегалия, тахипноэ, тахикардия, улучшились моторные навыки – стала удерживать голову, переворачиваться, активно играть игрушками), по данным Эхо-КГ – повышение ФВ, уменьшение толщины стенок миокарда.

При плановой госпитализации в декабре 2014г: вес 10,7кг. Рост стоя 90см. Состояние питания пониженное. Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника, усиливающийся при крике. Назогастальный зонд. Подкожная клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно, периферических отеков нет. В правой подключичной области контурируется инфузионная порт-система. Сила мышц снижена, тонус снижен. ЧД 36, дыхание через нос не затруднено. Область сердца умеренно выбухает. Верхушечный толчок локализован в V м/р по передней подмышечной линии. Границы относительной сердечной тупости расширены (верхняя - 2 ребро, правая - правый край грудины, левая – по передней подмышечной линии). Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум вдоль левого края грудины. ЧСС 125 в мин. АД 90/50 мм рт.ст. Печень у края реберной дуги. Нервная система: за предметами следит, новыми предметами интересуется, руками хватает, игрушку удерживает, голову держит кратковременно, самостоятельно переворачивается на бок.







Рис. 4.1а Рис. 4.1б Рис. 4.1в

Рис 4.1: Ребенок с болезнью Помпе (младенческая форма) до начала проведения ферментозаместительной терапии (4 мес): а - не удерживает голову при тракции за руки; б - сердечный горб; в – фенотипические особенности, макроглоссия.

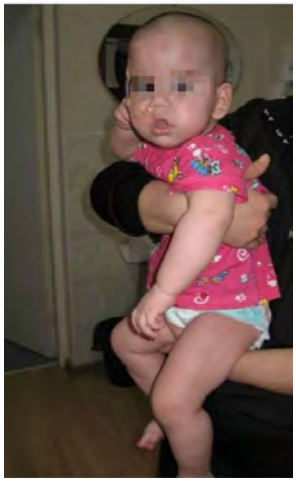
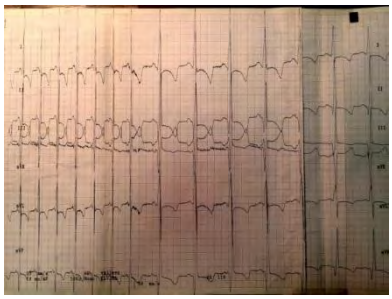
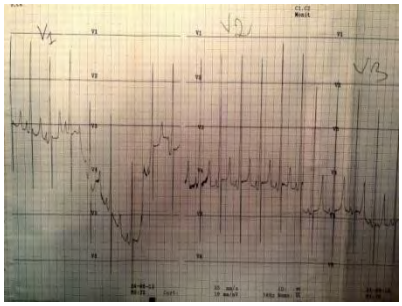


Рис 4.2: Ребенок 1 года с болезнь Помпе, младенческой формой. На фоне ферментозаместительной терапии (20 инфузия) стала удерживать голову.

При обследовании: в биохимическом анализе крови АЛТ до 127 Ед/л, АСТ до 198 Ед/л, ЛДГ 559 Ед/л, КФК 863 Ед/л, NT-proBNP138 пг/мл.





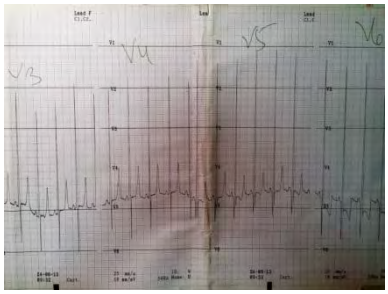


Рис. 4.3а Рис. 4.3б Рис. 4.3в

ЭКГ ребенка с болезнью Помпе, младенческой формой (рис. 4.3 а, б, в): ЧСС 120 ударов в минуту. Положение ЭОС горизонтальное. Легкая синусовая тахикардия. Признаки гипертрофии миокарда обоих предсердий и желудочков. Крайне высоковольтажные комплексы QRS. Выраженное изменение конечной части желудочкового комплекса.

ХМ ЭКГ отмечается ригидная синусовая тахикардия в течение суток: ЧСС средняя ЧСС за сутки 133 удара в минуту (норма 108-115), среднедневная 136 ударов в минуту (норма 116-123), средненочная 130 ударов в минуту (норма 101 –

108). ЦИ – 1,05 (ригидный). Миграция водителя ритма в миокард правого предсердия преимущественно ночью, доминирует синусовый ритм. Феномен преждевременного возбуждения миокарда желудочков. Выраженное вторичное нарушение процесса реполяризации.

ЭхоКГ (рис. 4.4а, б): выраженная симметричная гипертрофия миокарда левого и правого желудочков. Признаков обструкции выходных трактов не выявлено. Полости предсердий, правого желудочка в пределах нормы. Полость ЛЖ уменьшена (КДР/КСР 27/17мм), систолическая способность в норме (ФВ по Тейхольцу 71%). Недостаточность ТК +1.

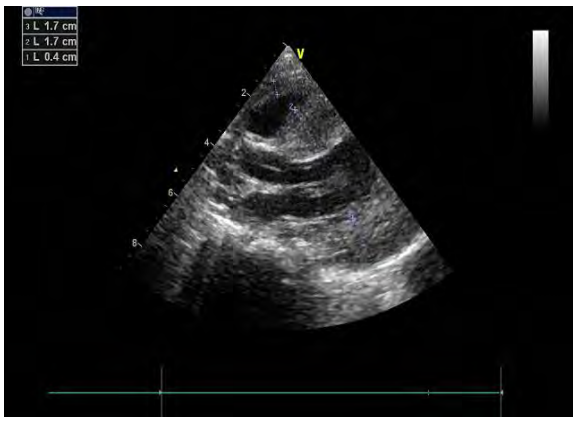


Рис. 4.4а

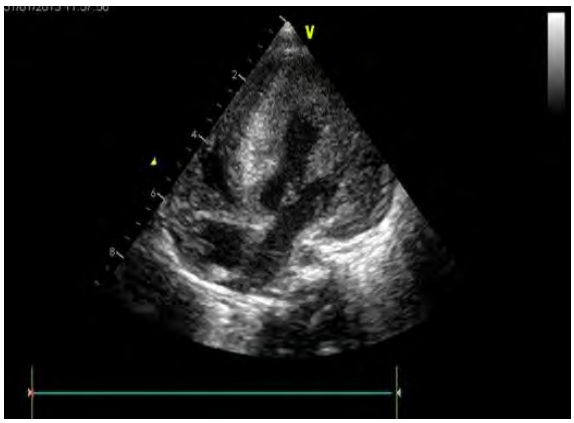


Рис. 4.4б

Рис. 4.4 а, б: ЭхоКГ ребенка с болезнью Помпе, младенческой формой на фоне 10 инфузии ферментозаместительной терапии. Парастернальная (а) и апикальная (б) позиции, В-режим. Выраженное симметричное утолщение миокарда преимущественно ЛЖ.

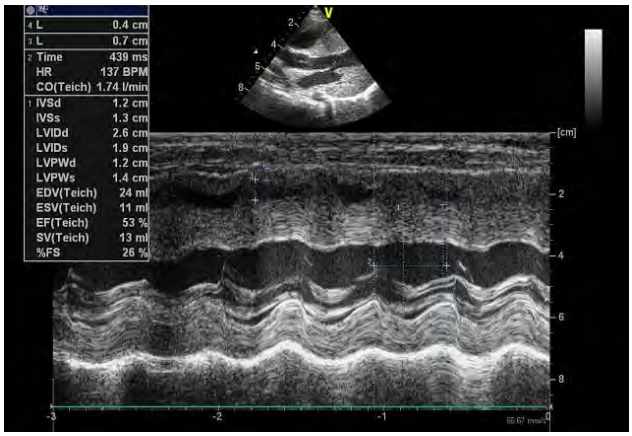


Рис. 4.4в

Рис. 4.4в.: ЭхоКГ ребенка с болезнью Помпе, младенческой формой на фоне 10 инфузии ферментозаместительной терапии. Парастернальная позиция. М –

режим. Определяется уменьшение полости ЛЖ, выраженное утолщение стенок , снижение систолической функции ЛЖ за счет гипокинеза МЖП.

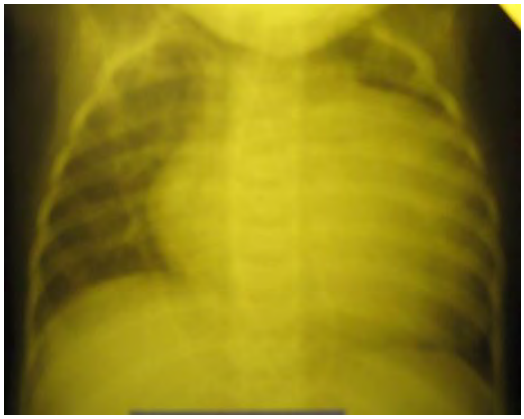


Рис. 4.5а

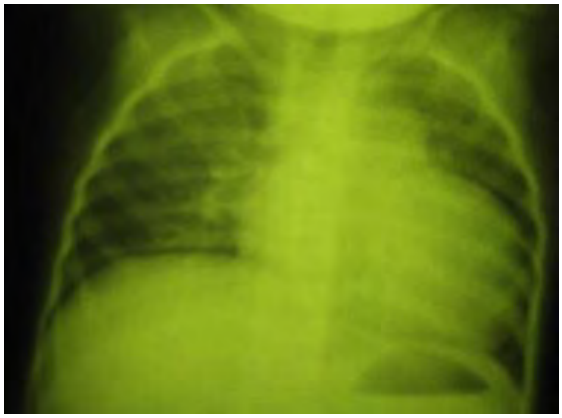


Рис. 4.5б

Рентгенография органов грудной полости в прямой проекции (Рис. 4.5 а, б) ребенка с младенческой формой болезнью Помпе. Выраженная кардиомегалия. Увеличены правые и левые отделы. 5а - исходный КТИ = 78 (январь 2013); 5б – КТИ = 62 после 20 инфузии (ноябрь 2013).

Длительно (до 2лет 3 мес) наблюдалась в кардиологическом отделении НЦЗД. Несмотря на сохранение изменений в биохимическом анализе крови в виде повышения АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, а так же отсутствия динамики по ЭКГ, выявлена положительная динамика как клинически (девочка стала более активной, меньше выражена макроглоссия, стала удерживать тяжелые игрушки, купирована одышка, тахикардия, гепатомегалия, стала переворачиваться самостоятельно на бок, удерживать голову), так и по результатам обследований (по Р-грамме уменьшился КТИ, по ЭхоКГ нормализовалась систолическая функция, уменьшилась гипертрофия миокарда МЖП с 17мм до 11мм, ЗСЛЖ с 15 мм до 12 мм, отмечалось снижение NT-proBNPc 19871 до 138 пг/мл). После выписки из НЦЗД лечение было продолжено по месту жительства. В связи с присоединением пневмонии госпитализирована в ОРИТ и переведена на ИВЛ (2 года 5 мес). За время нахождения в отделении отмечалось нарастание сердечно-легочной недостаточности и привело к летальному исходу в возрасте 2 лет 7 мес.

Клинический случай №5. Пациент с мукополисахаридозом I типа (синдром Гурлер).

В качестве примера представляется клиническое наблюдение больного В. (26.05.2012 г.р.)

Наблюдается с диагнозом: Мукополисахаридоз 1 типа (синдром Гурлер). Кардиомиопатия, вторичная. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. ХСН 2А ст. ФК II по Ross. Хронические субдуральные гематомы, двусторонние.

Анамнез жизни: девочка от здоровых родителей. Роды в срок, самостоятельные. Масса при рождении 3150г, длина 53 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. По месту жительства наблюдалась неврологом с диагнозом спастический тетрапарез. Отмечали неполное выведение в коленных и локтевых суставах, кисти напоминают «когтистую лапу», ограничение разведения в тазобедренных суставах. В ноябре 2012г. дома, со слов родителей, остановка дыхания, госпитализирована в стационар, проводилась ИВЛ. При обследовании выявлена кардиомегалия, дилатация левых отделов сердца с гипертрофией миокарда. НМК +3, НТК +1.5. Снижение сократительной способности миокарда до 25%. С диагнозом кардиомиопатия в 7 месяцев направлена в кардиологическое отделение НЦЗД для уточнения генеза заболевания и подбора терапии. При осмотре: грубые черты лица (широкое плоское переносье, широкий кончик носа, крупные «вывернутые» ноздри, гипертелоризм глаз, гипертрофия десен), «грубая» кожа, гипертрихоз на спине, короткая шея, гиперсаливация, шумное дыхание, контрактуры локтевых, коленных и тазобедренных суставов, гепатоспленомегалия (рис. 5.1 а - г).



Рис. 5.1а



Рис. 5.1б



Рис. 5.1в



Рис. 5.1г

Рис. 5.1а, б: Фенотипические особенности пациентки с мукополисахаридозом I типа (синдром Гурлер). 5.1 в, г: тугоподвижность коленных и локтевых суставов.

По ЭКГ: ЧСС 155 ударов в минуту. Вертикальное положение ЭОС. Легкая синусовая тахикардия. Замедление внутрипредсердного проведения, вероятна его перегрузка. Признаки гипертрофии миокарда обоих желудочков. 1 желудочковая экстрасистола. Выраженные нарушения реполяризации в миокарде желудочков.

По ЭхоКГ (Рис. 5.2а, б): Полости предсердий не расширены (ЛП 15х22мм, ПП 17х21мм)., дилатирована полость ЛЖ (КДР/КСР 42/36), снижена сократительная способность миокарда (ФВ по Тейхольцу до 27%, по Симпсону до 21%). Симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (МЖП 7 мм,

ЗСЛЖ 7 мм), правый желудочек не утолщен. Клапаны: МК – регургитация +1, аортальный клапан – регургитация +1.

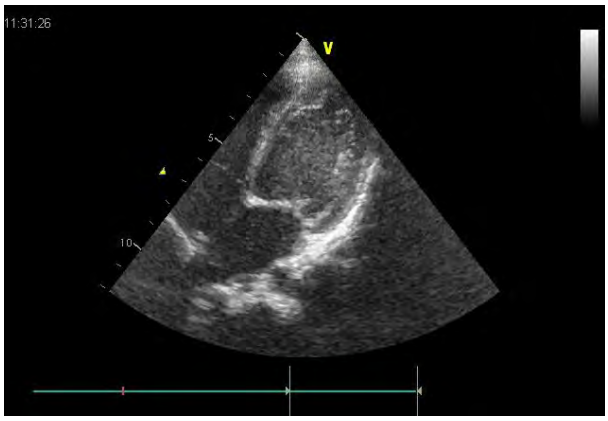


Рис. 5.2а

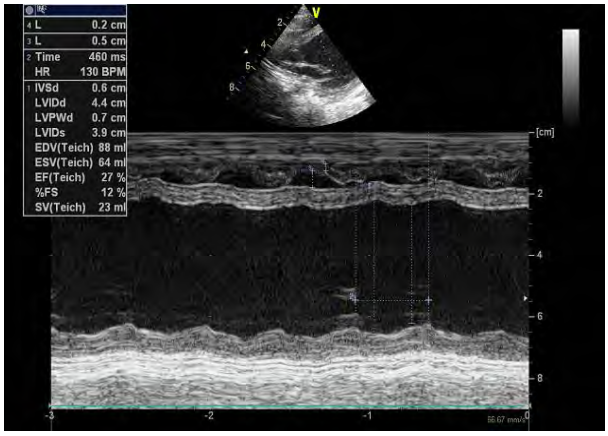


Рис. 5.2б

Рис. 5.2а: ЭхоКГ ребенка с МПС I типа (синдром Гурлер). Апикальная позиция, В-режим. Дилатация полости ЛЖ с умеренным утолщение его стенок. Рис. 5.2б: ЭхоКГ ребенка с МПС I типа (синдром Гурлер). М-режим. Дилатация полости ЛЖ, выраженное снижение систолической функции ЛЖ.

Рентгенография органов грудной полости в прямой проекции (Рис. 5.3). Легочный рисунок: усилен, обогащен за счет сосудистого компонента. Корни легких структурные, не расширены, левый прикрыт тенью сердца. Сердце широко прилежит к диафрагме. Размеры сердца изменены; левая граница расширена на 2 см. КТИ: 0,62. Синусы диафрагмы дифференцируется с двух сторон. Диафрагма на уровне IV ребра.

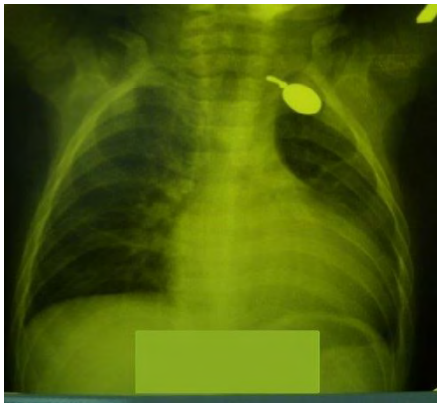


Рис. 5.3: Рентгенография органов грудной клетки пациентки с мукополисахаридозом I типа.

Учитывая выявленный симптомокомплекс у ребенка заподозрен мукополисахаридоз. Взят анализ мочи на ГАГи: выявлено значительное

повышение показателей (ГАГ/креатинин в моче 265.24 мг/ммоль креат при норме 0 – 42), проведено молекулярно-генетическое обследование. Подтвержден диагноз Мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер). Рекомендовано проведение ферментозаместительной терапии и решение вопроса о необходимости трансплантации костного мозга, однако рекомендации не были выполнены. Ребенок терапии по месту жительства не получал, в связи с прогрессированием заболевания по месту жительства зафиксирован летальный исход в возрасте 9 мес.

Клинический случай №6. Пациент с болезнью Danon.

В качестве примера представляется клиническое наблюдение больного К (18.11.1998 г.р.)

Наблюдается с диагнозом: Болезнь Danon. Кардиомиопатия, вторичная. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Легочная гипертензия. Нарушение ритма сердца: синдром слабости синусового узла III вариант (синдром тахикардии-брадикардии), феномен WPW. Состояние после РЧА от 06.2009 и 02.2014. Угрожаем по СВС. Кардиофиброз. ХСН 2А-Б стадии. ФК II по NYHA. Тромбофилия (гомозигота по PAI-1). Ожирение 2 степени. Двусторонняя гинекомастия. Энцефалопатия. Задержка когнитивных функций. Гипоталамический синдром. Миопатия высокой степени. Ангиопатия сетчатки.

Наследственность отягощена по заболеваниям сердечно-сосудистой системы: мать – нарушение ритма сердца; бабушка по линии матери - артериальная гипертензия, нарушение ритма сердца.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне анемии. Роды первые самостоятельные, в срок. Масса при рождении 3200г, длина тела 51 см. Оценка по шкале Апгар. С первых суток жизни судороги, эпизоды апноэ. Начал удерживать голову с 4 месяцев, сидеть с 6 мес. В школе успеваемость плохая, память плохая.

Анамнез заболевания: с первых суток жизни эпизоды апноэ, судороги, в связи с чем получал противосудорожную терапию. Систолический шум с первых месяцев жизни. ЭхоКГ впервые проведено в возрасте 1 года 1 мес, выявлена гипертрофическая кардиомиопатия (миокард ЛЖ 8 мм), необструктивная форма. ФВ по Тейхольцу 79%. Лечение не получал. В 2009г. по данным обследования выявлена брадикардия, неспецифическая внутрижелудочковая блокада, феномен WPW, в связи с чем проводилась РЧА по месту жительства без эффекта По ЭхоКГ отмечалось нарастание гипертрофии миокарда левого желудочка до 14мм (преимущественно за счет МЖП, без признаков обструкции), дилатация полости ЛП.

С 2012 года наблюдался в кардиологическом отделении г.Томска, неоднократно попытки РЧА (ребенку 14 лет). Тогда же впервые по данным лабораторного обследования указаны повышение АЛТ 355 Ед(до 10 норм), АСТ (397 ед -до 8 норм).

С декабря 2013г отмечается нарастание диаметра полости левого желудочка (КДР 67мм) и снижение фракции выброса (ФВ 36-46% наряду с сохранением гипертрофии миокарда.

В феврале 2014г при попытке очередной абляции – проведена биопсия миокарда: в исследованных фрагментах слабо выраженный мелкоочаговый склероз, нерезко выраженный склероз эндокарда, умеренно выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, во многих кардиомиоцитах перинуклеарная зона просветления, в которой при окраске Шиффа местами выявляются ШИК – позитивные включения (гликоген). Полиморфизм ядер слабо выражен, менее 5%. Взаимоориентация мышечных волокон нарушена только вблизи очагов фиброза, расщепления мышечных волокон нет, «вставление» выражено слабо. При окраске Конго красным депозитов амилоида не выявлено. При окраске по Перлсу депозитов железа не выявлено. На основании проведенного обследования заподозрена болезнь Помпе, по результатам молекулярно-генетического исследования – исключена. Тогда же в биохимическом анализе крови АСТ 262 Ед/л, АЛТ 254 Ед/л, ЛДГ 2408 ммоль/л, КФК 1335 Ед/л, КФК-МВ 68 ед. Рекомендована кардиометаболическая терапия.

В мае 2014г нарастает клиника сердечной недостаточности, в июне 2014 окклюзирующий тромбоз передней большеберцовой артерии в верхней трети голени справа. Тромбоз правой задней большеберцовой артерии, уровень – верхняя треть голени, по данным ЭхоКГ тромб в левом желудочке.

Начата терапия хронической сердечной недостаточности, антитромботическая терапия (фраксипарин, варфарин). Выписан с клиническим улучшением. По данным ЭхоКГ снижение ФВ до 28%, нарастание гипертрофии преимущественно межжелудочковой перегородки до 32мм. Консультирован кардиологом НЦЗД в составе выездной бригады в ноябре 2014г, рекомендована госпитализация для

дообследования. 08 января 2015г поступил в кардиологическое отделение НЦЗД. При осмотре: физическое развитие дисгармоничное за счет избытка массы тела. Подкожная клетчатка развита избыточно, распределена по женскому типу. Гипертрофия и уплотнение мышц голеней. Область сердца визуально выбухает. Границы относительной сердечной тупости расширены. ЧСС 42-44 уд/мин, экстрасистолия, приглушенность тонов, систолический шум. Гепатомегалия до +2. Миопия.

В биохимическом анализе крови ЛДГ 753 Ед/л (норма 91-225), АЛТ 184 Ед/л (норма менее 40), АСТ 245 Ед/л (норма менее 42), КФК 945 Ед/л (норма 25 – 194), NT-proBNP6 141 пг/мл.

По ЭКГ (рис. 6.1): Нормальное положение электрической оси сердца. Умеренная синусовая брадикардия с ЧСС 48-52 уд/мин. Гипертрофия миокарда левого предсердия. Высоковольтажные комплексы QRS в стандартных и грудных отведениях. Феномен WPW в сочетании с нарушением внутрижелудочковой проводимости. Выраженное вторичное нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков.

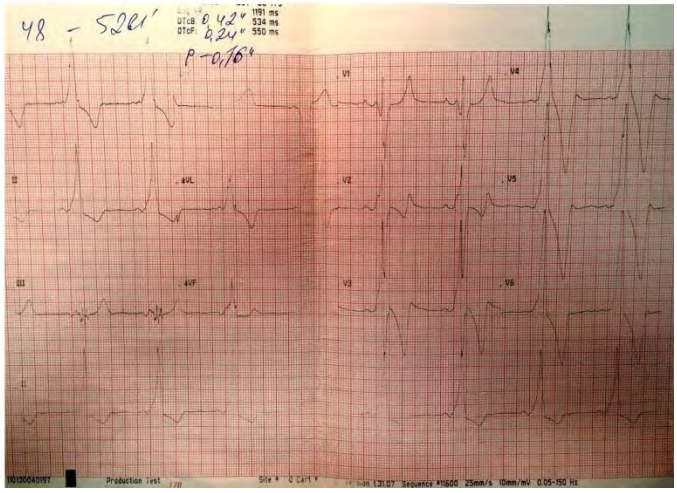


Рис. 6.1: Электрокардиограмма пациента с болезнью Danon.

По ХМ ЭКГ: выраженная брадикардия в течение суток при сохранении правильного циркадного профиля ритма. ЧСС средняя 49 ударов в минуту (норма 70-79), ЧСС средняя день 52 (норма 77-88), ЧСС средняя ночь 42 (норма 54-64). Max 93-97 ударов в минуту. ЦИ 1,24 (норма). Постоянные признаки феномена WPW. За сутки зарегистрированы 165 эпизодов резкой брадикардии (водитель

ритма?) с ЧСС менее 40 уд/мин продолжительностью до 15-22 мин и 230 эпизодов предсердной тахикардии с ЧСС 90-97 уд/мин. Достаточно быстрый (хотя и плавный) переход от брадикардии к тахикардии и внезапное её окончание (периодически через паузу или предсердную экстрасистолу), после чего вновь регистрируется брадикардия. Выявлен один эпизод ускоренного желудочкового ритма из 4 комплексов с ЧСС-80 уд/мин, 5 политопных парных и 187 изолированных политопных желудочковых экстрасистол. Около 40 пароксизмов предсердной тахикардии и ускоренного предсердного ритма продолжительностью от 0,9 сек до 13 сек; ЧСС в пробежках от 90-115 уд/мин до 136-163 уд/мин. Характерна нерегулярность ЧСС внутри каждого пароксизма (при этом мах ЧСС наблюдается как в начале пробежек, так и в середине или в конце). Парные (не менее 70) и изолированные (не менее 2000, в том числе в виде коротких эпизодов би-/тригеминии) предсердные экстрасистолы. Морфология зубцов Р в пароксизмах или при экстрасистолии практически не отличаются от формы з.Р основного ритма. Кроме того, обнаружено 87 пауз ритма продолжительностью 1,3-1,9 сек преимущественно после описанных НРС (после пароксизмов или экстрасистолии). Заключение: синдром слабости синусового узла, вероятно, 3 вариант (синдром тахикардии-брадикардии). Желудочковая экстрасистолия, градация L4a-4b. Феномен WPW, носящий постоянный характер.

Рентгенография органов грудной клетки (рис. 6.2): острых очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани не выявлено. Легочные поля симметричны. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента. Корни легких прикрыты тенью сердца. Тень средостения резко расширена за счет сердечной тени. Сердце широко прилежит к диафрагме. КТИ=0,69. Сердце в поперечнике 22 см, правая граница расширена примерно на 5 см, левая граница расширена на 5, 5 см. Атриовазальный угол < 1/2. Контуры сердечной тени четкие. Куполы диафрагмы ровные, четкие. Синусы дифференцируются. Костная система и мягкие ткани без особенностей.

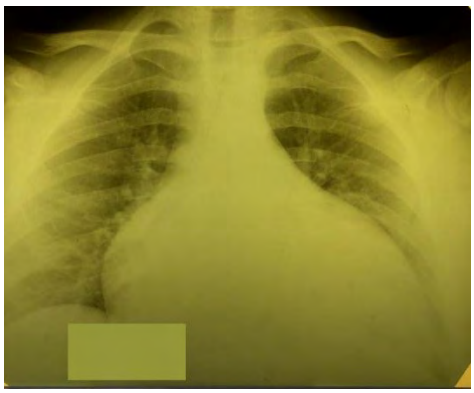


Рис. 6.2: Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции пациента с болезнью Danon.

ЭхоКГ (рис. 6.3): асимметричное выраженное утолщение стенок обоих желудочков. Снижение систолической функции левого желудочка. Выпот в полости перикарда. Нарушение диастолической функции. Недостаточность АВ клапанов 1 ст. УЗ признаки легочной гипертензии.

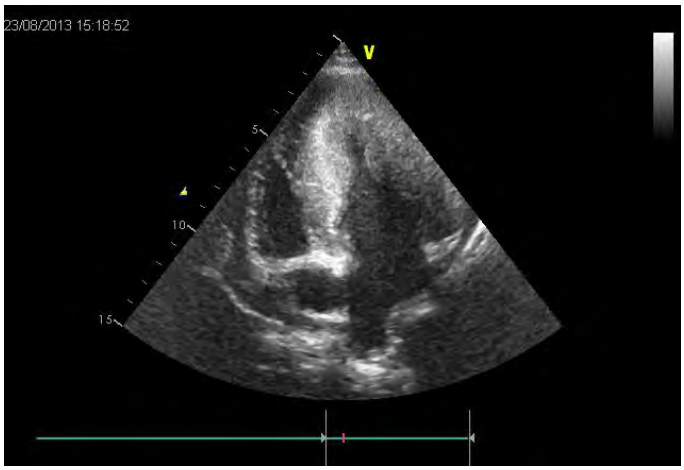


Рис 6.3: ЭхоКГ ребенка с болезнью Danon в апикальной позиции, В-режиме во время систолы желудочков определяется выраженное утолщение стенок обоих желудочков, выпот в полости перикарда.

По МРТ сердца с в/в контрастированием (рис. 6.4): дилатация ЛЖ и ПЖ, неоднородная гипертрофия миокарда ЛЖ и ПЖ, гипо- и асинхрония сокращений миокарда желудочков (более выраженно передняя, нижняя и боковая стенки ЛЖ). Замедление перфузии эндокардиальных отделов миокарда всех отделов ЛЖ (более выраженно передней, нижней и боковой стенок). МР-признаки грубых распространенных структурных изменений

миокарда ЛЖ (более выраженно передней, нижней и боковой стенок) и ПЖ (передняя и боковая стенки).

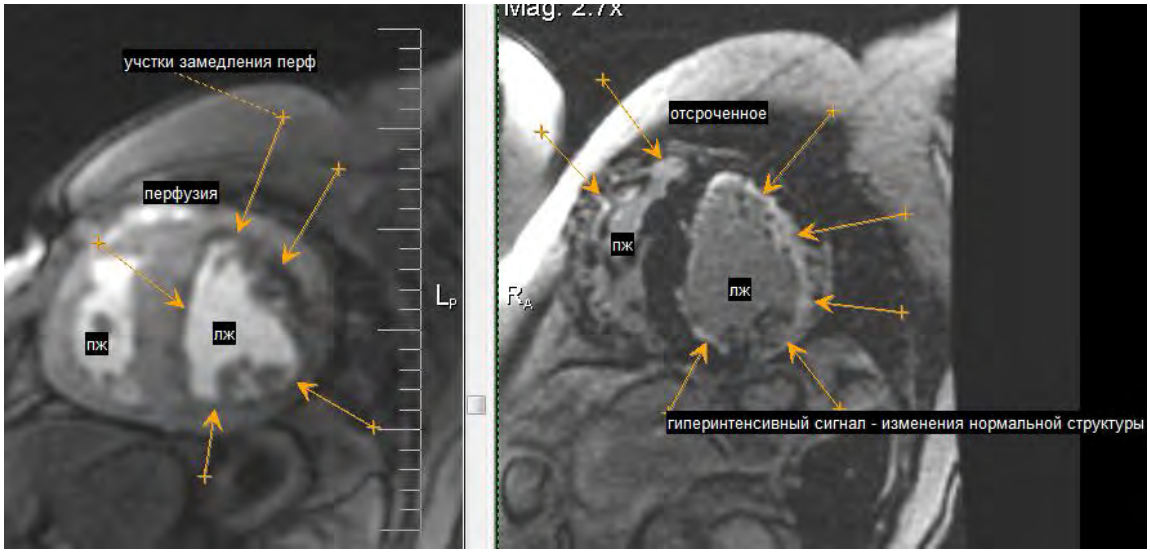


Рис. 6.4: МРТ пациента с болезнью Danon.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (рис. 6.5): на серии сцинтиграмм, выполненных в покое в режиме синхронизации с ЭКГ, визуализируется включение препарата в область миокарда левого желудочка. Сцинтиграфические признаки увеличения в размерах правого желудочка, гипертрофии миокарда ПЖ. Полость левого желудочка значительно расширена, миокард имеет неровные контуры. Включение РФП визуализируется в средне-апикальных отделах МЖП, в остальных отделах накопление препарата снижено до 60%. Сократимость значительно снижена, ФВ=15%. В области верхушки определяется область дискинеза.

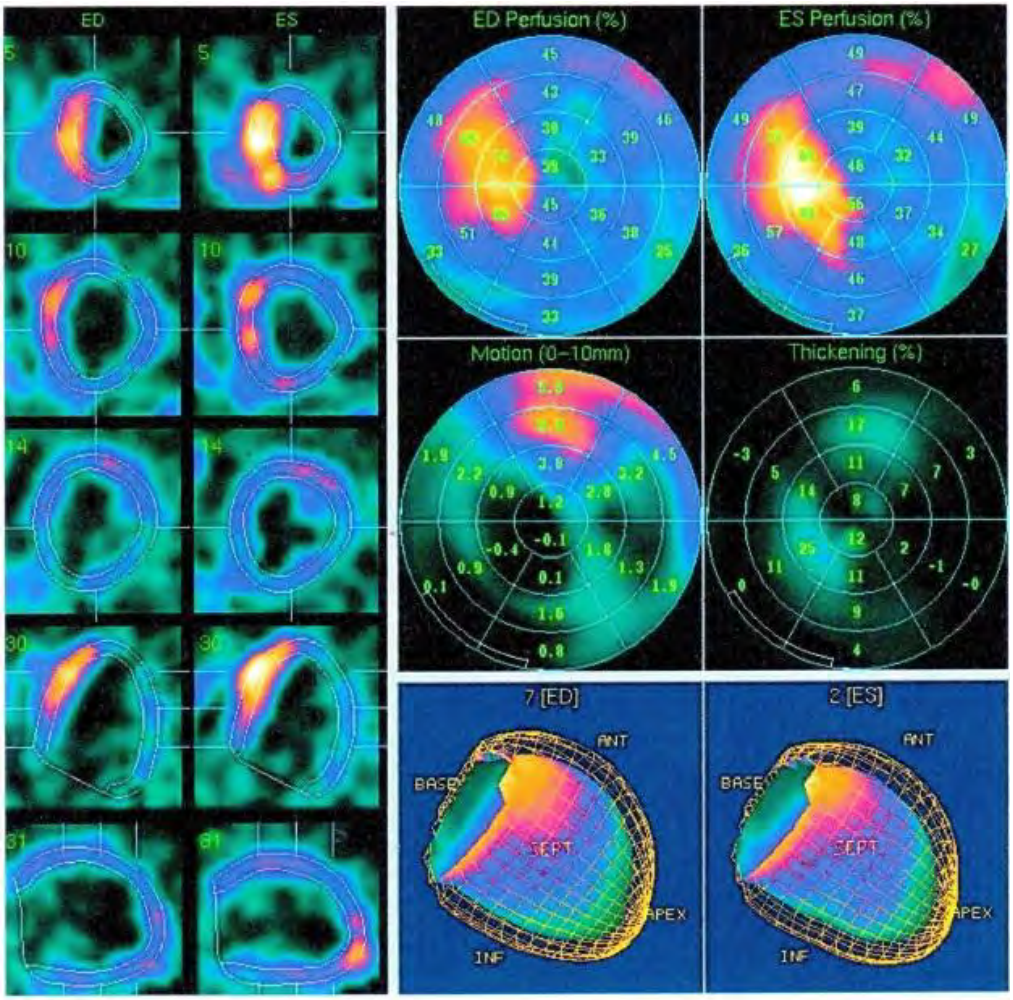


Рис. 6.5: Перфузионная сцинтиграфия миокарда пациента с болезнью Danon.

На основании данных анамнеза, осмотра, результатов лабораторно-инструментального обследования у ребенка заподозрена болезнь Danon. Методом прямого автоматического секвенирования у пациента выявлена мутации c.893_923del в гемизиготном состоянии в экзоне 07 гена LAMP2, приводящая к аминокислотной замене p.Glu298laf*38. Мутация ранее не описана, по данным компьютерного анализа (Alamut Visual) является патогенной.

В отделении подобрана терапия капотеном, варфарином, фросемидом, панагином. После ухудшения состояния в виде снижения АД, в ответ на начало регулярного приёма капотена, доза капотена снижена. На фоне чего состояние ребёнка оставалось стабильным, снижение АД не наблюдалось. В связи с резкой брадикардией, тенденцией к гипотонии, на фоне повышения дозы иАПФ,

проведение коррекции терапии (в т.ч. бета-блокаторами) было затруднено. После выписки из стационара через 5 мес летальный исход.

Клинический случай №7. Пациент с коарктацией аорты.

В качестве примера представляется клиническое наблюдение больного Т. (27.01.2013 г.р.).

Наблюдается с диагнозом: Врожденный порок сердца: коарктация аорты. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. ХСН 2б стадии, ФК III по Ross.

Анамнез жизни: мальчик от второй беременности (первая в 2011г – мальчик, здоров), протекавшей с пневмонией на сроке 4 мес. Роды в срок, самостоятельные. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. На грудном вскармливании до 4 месяцев, отставание в наборе веса. Начал держать голову с 2 мес.

Наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы не отягощена.

Анамнез заболевания: в возрасте 2 месяцев мать стала обращать внимание на утомляемость при кормлении грудным молоком (частые перерывы), потливость, беспокойство, стал засыпать только в вертикальном положении, в 4 мес обратила внимание на деформацию грудной клетки. Проведено Эхо-КГ по м/ж выявлено расширение полостей, снижение сократительной функции сердца. Консультирован в кардиохирургическом центре - исключены ВПС, выявлена гипертрофия миокарда с дилатацией левых отделов сердца и рекомендована госпитализация в кардиологическое отделение НЦЗД РАМН с направляющим диагнозом: Кардиомиопатия.

Впервые госпитализирован в кардиологическое отделение НЦЗД в возрасте 5 месяцев. При поступлении жалобы на одышку, вялость, плохую прибавку в весе, потливость, деформацию грудной клетки.

При поступлении состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, выраженный периоральный цианоз, мраморные при беспокойстве. Пастозность стоп, голеней, век. Аускультативно - дыхание жесткое. В дыхании участвует вспомогательная мускулатура, тахипноэ до 60 в мин. Сердечный горб, расширение границ относительной тупости сердца перкуторно влево до средней аксиллярной линии, тахикардия до 142 в мин. Тоны сердца ритмичные все время

аускультации, значительно приглушены, по левому краю грудины и на верхушке выслушивается систолический шум, проводится в левую аксиллярную область, на спину, крупные сосуды. АД (руки) 140/60, (ноги) 100/50 мм рт.ст.. гепатомегалия до + 2 см от края реберной дуги, плотно-эластической консистенции. Пальпируется край селезенки.

По ЭКГ (Рис. 7.1а, б, в): Вертикальное положение ЭОС. Умеренная синусовая брадикардия с ЧСС 100-115 уд/мин. Признаки перегрузки миокарда левого предсердия и левого желудочка. Выраженное вторичное изменение конечной части желудочкового комплекса в виде инверсии з.Т в отведениях I, avL, V5,V6.

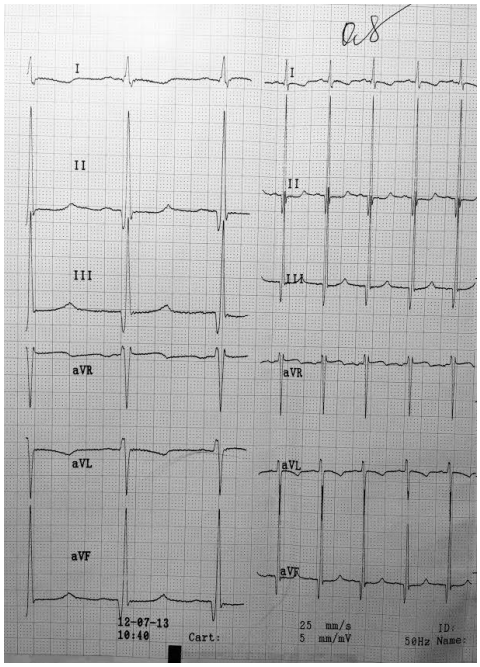


Рис. 7.1а

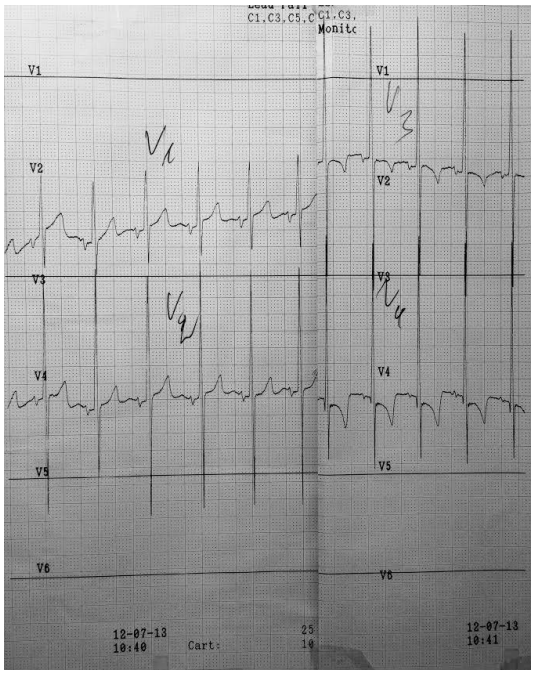


Рис. 7.1б

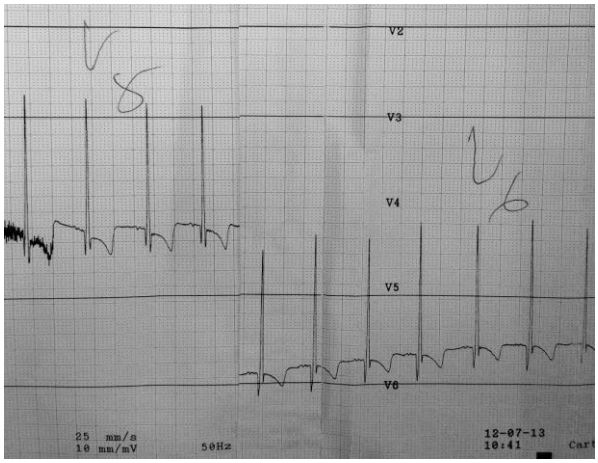


Рис. 7.1в

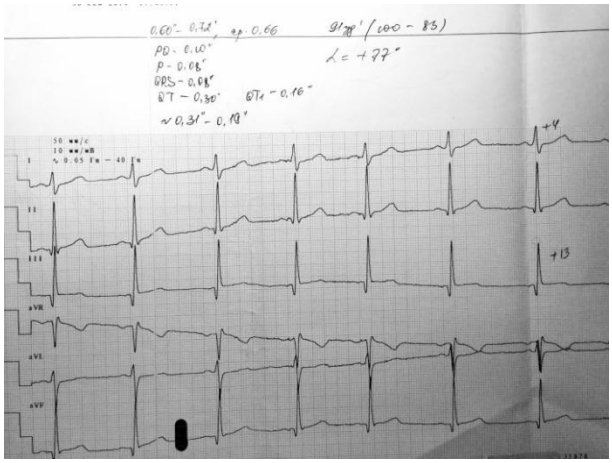


Рис. 7.2а

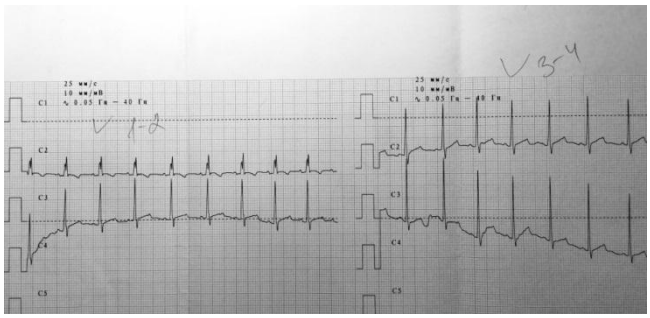


Рис. 7.2б

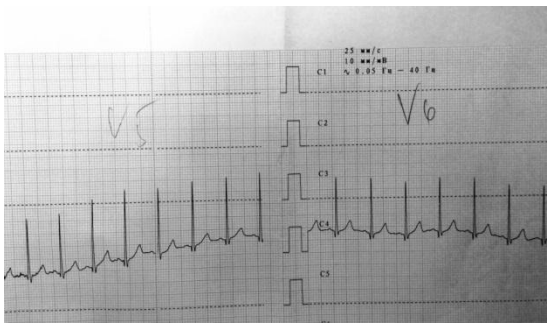


Рис. 7.2в

ЭКГ того же пациента в возрасте 1год 8 мес (Рис. 7.2а, б, в): после оперативного вмешательства. Вертикальное положение ЭОС. Умеренная синусовая брадиаритмия. Исчезают признаки перегрузки миокарда левых отделов сердца. Отмечается значительное улучшение процесса реполяризации в миокарде желудочков.

По ХМ ЭКГ показатели ЧСС в пределах возрастной нормы. Нарушений ритма сердца не выявлено. Нарушение процесса реполяризации в миокарде желудочков.

Рентгенография органов грудной клетки в возрасте 5 мес (Рис. 7.3а): жидкости в плевральных полостях не выявляется. Пневматизация долей и сегментов легких равномерная. Легочный рисунок: усилен, обогащен за счет сосудистого компонента. Тень сердца митральной конфигурации. Сердце широко прилежит к диафрагме. Размеры сердца изменены: левая граница расширена на 1,5 см. Талия сердца сглажена за счет ушка левого предсердия. КТИ: 0,71. Рентгенография органов грудной клетки в возрасте 1 года 8 мес (Рис. 7.3б) с положительной динамикой в виде уменьшения КТИ до 0,59.

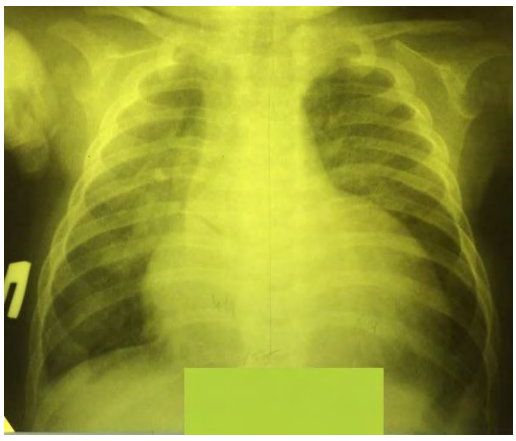




Рис. 7.3а Рис. 7.3б

По ЭхоКГ (Рис. 7.4а, б) в 5 мес: дилатация левых отделов сердца (ЛП 23х32мм, ЛЖ КДР/КСР 47/39мм), форма ЛЖ сферическая. Симметрично утолщены стенки левого желудочка (МЖП=ЗСЛЖ = 7мм), стенки правого желудочка не утолщены. Снижена сократительная способность миокарда (ФВ по Тейхольцу 37%, по Симпсону 30%). Недостаточность МК +2+3ст.



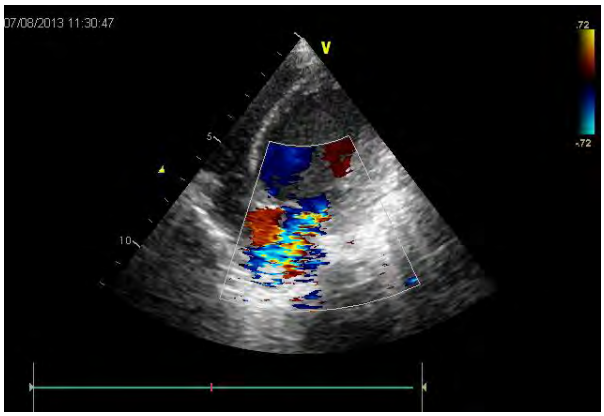


Рис. 7.4а Рис. 7.4б

Рис. 7.4а: ЭхоКГ ребенка с коарктацией аорты в возрасте 5 мес. Модифицированная апикальная позиция, В-режим. Выраженная дилатация полости ЛЖ с утолщением его стенок.

Рис. 7.4б: ЭхоКГ ребенка с коарктацией аорты в возрасте 5 мес. Апикальная позиция, В-режим. Цветовое допплеровское картирование недостаточность митрального клапана вследствие аннулоэктазии ФК на фоне дилатации полости ЛЖ.

Учитывая жалобы, данные анамнеза и клинической картины вероятнее всего имеет место ремоделирование сердца на фоне артериальной гипертензии, в связи с чем проведена КТ – аортография: в нисходящей части дуги аорты определяется выраженное локальное сужение её просвета до 1,8-2 мм. Выше области сужения диаметр аорты – 4.4 мм, ниже сужения калибр её увеличен до 8.2 мм. За время наблюдения в стационаре на фоне терапии, направленной на купирование симптомов хронической сердечной недостаточности, антигипертензивной терапии купировалась одышка, гепатомегалия, отеки, отмечено снижение АД (руки) до 100-94/60-54 мм рт.ст., по ЭхоКГ повышение

ФВ до 33%, снижение NT-proBNP до 12 227 пг/мл. На фоне стабилизации состояния мальчик переведен в кардиохирургический стационар для оперативной коррекции порока. В 6 месяцев проведена резекция коарктации аорты с наложением анастомоза конец – в конец. После оперативной коррекции при наблюдении в динамике через 2 месяца нормализация сократительной способности миокарда, меньше дилатация левых отделов сердца, однако, гипертрофия миокарда без динамики. Через 1 год 2 месяца после оперативной коррекции отмечается нормализация параметров ЭхоКГ, уровня NT-proBNP, улучшение показателей ЭКГ (рис. 2 а, б, в), рентгенограммы органов грудной клетки (рис. 3б) в связи с чем проведена постепенная отмена антигипертензивной терапии, а так же препаратов, направленных на купирование симптомов сердечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гипертрофическая кардиомиопатия — это собирательный термин, объединяющий широкий и неоднородный спектр заболеваний. Принятое морфологическое определение заболевания подразумевает существование значительного количества этиологических факторов, особенно у детей [47]. В настоящее время генетическая природа ГКМП является общепризнанной, также имеется много данных о преимущественно наследственном характере этой патологии миокарда [53,87]. Исторически эта группа заболеваний подразделялась на первичные, при которых сердце является единственным вовлечённым органом, и вторичные, при которых кардиомиопатия манифестирует в составе системного патологического процесса. [47] Примерно у 60% подростков и взрослых ГКМП имеет аутосомно-доминантный тип наследования и вызвано мутациями в генах, кодирующими саркомерные белки миокарда [166,120,27,74]. От 5 до 10% случаев у взрослых кардиомиопатия развивается в результате других генетических причин, включая наследственные метаболические и нервно-мышечные заболевания, хромосомные аномалии и генетические синдромы [167,33]. В педиатрических регистрах точная частота ГКМП неизвестна, но по результатам популяционных исследований имеются данные о заболеваемости у детей от 0,3 до 0,5 на 100 000 в год [81,130]. Несмотря на более чем полувековую историю изучения проблемы ГКМП, до настоящего времени остаются нерешенными вопросы в области этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения данной группы заболеваний у детей. Учитывая, что в последние годы в скрининговую программу обследования детей в возрасте 1 месяца включено эхокардиографическое исследование, проблема точной постановки диагноза при выявлении гипертрофии миокарда становится все более актуальной.

Клиницисты едины во мнении, что оставаясь редкими, многие наследственные заболевания, ассоциированные с гипертрофией миокарда, охватывают более значительную долю ГКМП у детей и подростков, чем у взрослых. Правильная и своевременная диагностика причины гипертрофии

миокарда нередко является трудной клинической задачей. Результаты инструментального обследования зачастую зависят как от технического оснащения, так и от квалификации специалиста. В современной литературе представлены единичные сообщения по итогам исследований заболеваний, протекающих с гипертрофией миокарда у детей, и отсутствуют данные об их сравнительной характеристике. Учитывая многолетний клинический опыт, накопленный в кардиологическом отделении НЦЗД по ведению детей с гипертрофией миокарда различной этиологии, выявленные многочисленные ошибки на этапе диагностики и лечения, становится очевидным необходимость изучения вопросов клинического течения этих заболеваний у детей раннего возраста.

Целью проведенного исследования было выявление особенностей клинических проявлений и течения первичной и вторичной гипертрофической кардиомиопатии у детей раннего возраста для совершенствования диагностики, позволяющей установить диагноз в максимально ранние сроки.

В исследование включено 105 пациентов (65 мальчиков, 40 девочек) в возрасте от 1 мес до 15 лет, находившихся на обследовании и лечении в кардиологическом отделении Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России в период с 2000 по 2015 год. Нами проведен ретроспективный анализ 34 историй болезни и проспективное наблюдение за 71 пациентом. Критерием включения в исследование являлось наличие гипертрофии миокарда, выявленной в течение первых 3 лет жизни. С учетом накопленного клинического опыта, фенотипических особенностей, в соответствии с итогами оценки семейного анамнеза и пересмотренных критериев диагностики, нами были выделены пациенты с первичной ГКМП - 44 (41,9%) ребенка, с вторичной ГКМП – 39 (%), и дети (22 (20,9%), у которых ремоделирование сердца ассоциировалось с артериальной гипертензией на фоне аномалий аорты и ее ветвей.

Диагностика выявленных заболеваний основывалась на анализе анамнестических данных, результатах лабораторно-инструментальных методов

исследования, включая: запись ЭКГ, 24-часовое мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки, оценку биохимических показателей крови (уровень NT-proBNP, АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ). В ряде случаев окончательный диагноз, поставленный на основании полученных данных клинического и инструментального обследования, не совпадал с диагнозом, с которым данный ребенок был направлен в нашу клинику.

Самой многочисленной (44 ребенка) в нашем исследовании оказалась группа детей с первичной ГКМП, что совпадает с эпидемиологическими данными литературы [170] среди них большинство были мальчики (65,9%). Правильная постановка диагноза по месту жительства отмечена у 39 детей (89%). Средний возраст на момент первой госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД составил 43,1±7,9 мес. Критериями отбора, включая гипертрофию миокарда желудочков, служили: отсутствие фенотипических особенностей, указывающих на вероятную вторичную причину гипертрофии, нормальный уровень артериального давления, отсутствие отклонений как биохимических показателей крови, так и содержания органических и аминокислот, определяемых методом тандемной масс-спектрометрии. В условиях отсутствия возможности проведения молекулярно-генетического исследования, особая роль в уточнении природы ГКМП отводится семейному анамнезу, а именно, наличию аналогичных заболеваний у родственников [96,89]. По результатам нашего исследования, на основании изучения предоставленной медицинской документации, наследственность была отягощена в семьях 22 пациентов, у 11 из них - по материнской линии. В части случаев сбор анамнеза был затруднен в связи с тем, что нами наблюдались пациенты из неполных семей и детских домов.

В большинстве случаев (56,8%) первичная ГКМП была диагностирована на первом году жизни. Поводом для проведения обследования сердечно-сосудистой системы у 50% пациентов являлось выявление систолического шума без каких-либо субъективных проявлений. Полученные нами данные по выявлению заболевания схожи с результатами Bruno E. (2002) [29], согласно которым выявление шума над областью сердца, кардиомегалии на рентгенограмме или

электрокардиографических нарушений является поводом для обращения к кардиологу. В 43% случаев гипертрофия миокарда явилась «случайной» находкой при проведении профилактического планового эхокардиографического исследования.

Следует обратить внимание, что выявление специфических жалоб у пациентов, в виду раннего возраста, было затруднительно. При активном опросе родителей у детей с необструктивной формой ГКМП отмечались быстрая утомляемость (52%) и бледность кожных покровов (28%). У пациентов с обструктивной формой заболевания вышеописанные жалобы встречались чаще (87% и 48% соответственно) и в 39% случаев сочетались с одышкой.

Обращало внимание, что при первичной ГКМП в дебюте заболевания симптомы ХСН у большинства больных либо (61,3%) выражены незначительно (соответствует ХСН I (50%)-IIa (11,3%) стадии), либо- отсутствуют.

Систолический шум, являющийся одним из частых симптомов заболевания [47], при необструктивной форме выслушивался в 81% случаев и был слабо или умеренно выраженным, при обструктивной форме у всех пациентов отмечался грубый систолический шум. Симптом «кошачьего мурлыканья» присутствовал у двух пациентов с максимально выраженными признаками обструкции.

Изменения электрокардиограммы у детей раннего возраста с первичной ГКМП крайне разнообразны и неспецифичны. Наиболее характерным нарушением ритма являлась брадикардия, чаще регистрируемая при обструктивной форме заболевания. В большинстве случаев выявлены признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, реже - левых отделов сердца, не сопровождающиеся значительным увеличением вольтажа комплекса QRS. Патологически глубокий з.Q, характерный для детей с ГКМП старшего возраста [8], в данной возрастной группе встречался крайне редко. Неотъемлемой частью диагностики и динамического наблюдения при ГКМП в оценке жизнеугрожающих нарушений ритма сердца является суточное мониторирование ЭКГ. Так известно, что желудочковая тахикардия и/или экстрасистолия высоких градаций у детей старшего возраста с первичной ГКМП встречается часто [8], в то время, как у пациентов раннего возраста мы таких

нарушений не отмечали. Однако, в процессе динамического наблюдения (в течение 5 лет), у 7 пациентов отмечено появление ЖЭС, а в 2 случаях - повышение градации уже имеющейся ЖЭС. Стоит отметить, что согласно данным литературы, отсутствие аритмии у детей с первичной ГКМП не является свидетельством низкого риска внезапной сердечной смерти [113], а наличие непостоянной желудочковой тахикардии расценивается как один из факторов риска внезапной сердечной смерти [49].

Наиболее эффективным и доступным методом диагностики кардиомиопатий является ЭхоКГ в сочетании с цветным допплеровским исследованием кровотока [89]. Как известно, ГКМП определяется наличием увеличения толщины стенки ЛЖ, которая не объясняется исключительно повышением нагрузки давлением [47]. Эхокардиографические критерии диагностики гипертрофии миокарда у детей соответствуют утолщению стенки желудочка более, чем на два стандартных отклонения от предполагаемого среднего (z-фактор >2, где z-фактор определяется как число стандартных отклонений от популяционного среднего [72]. В связи с тем, что гипертрофия преимущественно поражает перегородку желудочков, ранее заболевание носило название асимметричной гипертрофии перегородки [69]. Дальнейшие исследования показали, что гипертрофия может быть симметричной или поражать другие отделы, например, заднюю стенку, верхушку или средний сегмент левого желудочка [118]. По результатам ЭхоКГ, полученным в нашей работе, для пациентов раннего возраста с первичной ГКМП характерна асимметричная гипертрофия ЛЖ преимущественно за счет МЖП. В большинстве случаев (52%) гипертрофия МЖП выраженная (Z-score > 7), при том, что ЗСЛЖ утолщена у 56% детей, но незначительно (Z-score 2-4). По данным литературы, у пациентов с ГКМП редко поражается ПЖ [20]. Критерием вовлечения ПЖ в патологической процесс является превышение толщины его стенки более 4 мм, при отсутствии стеноза клапана лёгочной артерии [130]. В нашем исследовании гипертрофия ПЖ при первичной ГКМП встречалась также редко (6,8%). Важным маркером оценки тяжести состояния пациентов с ГКМП является наличие

обструкции ВТЛЖ, что рассматривается как фактор риска осложнений ГКМП [108]. Наши данные свидетельствуют о том, что в раннем детском возрасте у пациентов с первичной ГКМП превалирует более благоприятная, необструктивная форма заболевания.

В нашем исследовании мы руководствовались пониманием, что ГКМП у детей может быть не только самостоятельным заболеванием, но и являться одним из симптомов какой-либо болезни [167,33,31,171]. Так, недавнее крупное эпидемиологическое исследование педиатрической популяции с ГКМП установило, что почти четверть пациентов с необъяснённой гипертрофией желудочков не имеют саркомерной этиологии [36]. В Австралийском эпидемиологическом исследовании детей с кардиомиопатиями было установлено, что у 28% из 80 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией был диагностирован синдром Нунан [130]. С этой позиции в нашем исследовании проводился дифференцированный подход в поиске причины гипертрофии миокарда, выявленной у детей в раннем возрасте. При исключении первичной ГКМП к диагностическому поиску подключались консультанты (генетики, невропатологи), проводились дополнительные лабораторные тесты. Согласно полученным результатам, нами было выявлено 39 (37%) пациентов с вторичной ГКМП, из них 19 с синдромами мальформаций, 20 больных с метаболическими заболеваниями.

При отборе больных с синдромами мальформаций, внимание было обращено на сочетание гипертрофии миокарда и фенотипических особенностей, таких как: высокий лоб, двустороннее сужение висков, гипертелоризм, эпикант, птоз, низко посаженные ушные раковины, а также на наличие деформации грудной клетки, задержки роста и физического развития, пигментных изменений кожных покровов (плоские черно-коричневые пятна, пятна «кофе с молоком», невусы), которые являются характерными признаками этих заболеваний [60,43,140,144]. На основании вышеупомянутых особенностей нами были диагностированы заболевания из семейства RAS-патий, из них у 12 - синдром Нунан, у 5 - синдром LEOPARD, у 2- кардио-фацио-кожный синдром.

При изучении анамнеза у больных синдромами мальформаций удалось установить, что средний возраст на момент первой госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД составил 38,0 мес ± 11,7 мес. Правильный диагноз по месту жительства был установлен лишь у 3 (15%) пациентов. У 13 (69%) детей направляющим диагнозом была ГКМП. В семьях 5 пациентов были больные с заболеваниями из семейства RAS-патий, причем, в трех случаях они наблюдались по месту жительства с диагнозам ГКМП, в двух остальных патология впервые выявлена при обследовании ближайших родственников ребенка.

Следует отметить, что в отличие от пациентов с первичной ГКМП возраст выявления гипертрофии миокарда был значимо ($p<0,05$) более ранним, что совпадает с данными Австралийского исследования [130] Так, в 21% случаев гипертрофия миокарда была установлена внутриутробно, у остальных детей обследование проводилось на первом году жизни, и было обусловлено либо тяжестью клинических проявлений ХСН, либо определением систолического шума. В двух случаях эхокардиографические изменения были «находкой» скринингового обследования.

Родители в большинстве случаев обращали внимание на быструю утомляемость, бледность кожных покровов, потливость, а так же наличие одышки у ребенка. Отличительным было то, что в достаточно большом проценте случаев, жалобы родителей были связаны с отставанием детей в психо-речевом и моторном развитии (42,1% и 31,5 % соответственно).

Важными отличительными особенностями этих детей явилось наличие множественных стигм дизэмбриогенеза, а так же у детей с синдромом LEOPARD - гиперпигментированных пятен. Отмечались характерные фенотипические особенности: гидроцефальная форма черепа, выступающие лобные бугры, гипертелоризм глазных щелей, птоз, эпикант, низко посаженные ушные раковины, крыловидная шея, широкая грудная клетка [128,13,165].

При осмотре систолический шум отмечался у всех пациентов, при этом у детей с обструктивной формой - более грубый и интенсивный. У половины детей пальпаторно определялась гепатомегалия, у трех – спленомегалия.

Более тяжелое течение заболевания при синдромах мальформаций нашло отражение в более выраженных проявления гемодинамических нарушений, по сравнению с больными с первичной ГКМП. Так, у 74% пациентов с синдромами мальформаций отмечались симптомы ХСН IIa стадии, в 16% - IIb стадии.

Наиболее характерными электрокардиографическими изменениями у этих детей были нарушения внутрижелудочковой проводимости, чаще комбинированные, как у пациентов с обструктивной, так и с необструктивной формой. В отличие от пациентов с первичной ГКМП, ЭКГ признаки гипертрофии миокарда желудочков были более выражены. Отмечались «инфарктоподобные» изменения в виде формирования комплекса типа QS в различных отведениях. Следует отметить, что при отсутствии жизнеугрожающих аритмий в дебюте заболевания, появление желудочковой экстрасистолии различных градаций, в процессе динамического наблюдения (в течение 5 лет), отмечено у половины пациентов синдромами мальформаций.

Обращало внимание, что по результатам эхокардиографического обследования, в отличие от пациентов с первичной ГКМП, у большинства детей с синдромами мальформаций выявлено сочетание гипертрофии миокарда обоих желудочков. В большем числе случаев отмечалась выраженная (более 7 Z-score) гипертрофия МЖП (68%) и умеренная (4-6 Z-score) - ЗСЛЖ (50%). Несмотря на ранний возраст, у 15 из 19 пациентов регистрировалась обструктивная форма заболевания, в том числе у 5 детей с обструкцией выходных трактов обоих желудочков. Характерно уменьшение полости ЛЖ, дилатация ЛП, гемодинамически значимая НМК. Аналогичные результаты были получены в Австралийском эпидемиологическом исследовании [130].

Таким образом, данные инструментальных исследований и клинической картины указывают на более тяжелое течение заболевания у пациентов с синдромами мальформаций по сравнению с детьми с первичной ГКМП. Об этом также свидетельствуют повышенный вольтаж комплексов QRS и выраженность гипертрофии миокарда желудочков, что, согласно данным литературы, является высоким риском по развитию синдрома внезапной смерти (СВС). [134]. В связи с

чем, дети с синдромами мальформаций нуждаются в проведении более интенсивной терапии, включая оперативное лечение (миэктомия). Подтверждением тому были результаты нашего динамического наблюдения, согласно которым у половины пациентов с течением времени развивалась ЖЭС, требующая подключения антиаритмической терапии, в других 8 (42%) случаях прогрессирующая гипертрофия миокарда была причиной направления на миэктомию детей с синдромом Нунан в первой декаде жизни. На момент окончания нашего исследования четверо из восьми детей были успешно прооперированы, в повторном хирургическом вмешательстве никто из них не нуждался. Летальный исход, вследствие осложнения, возникшего при проведении зондирования полостей сердца, зарегистрирован у 1 пациента с синдромом Нунан.

К редким заболеваниям, ассоциированным с ГКМП, также относятся нарушения метаболизма, распространенность которых у детей в России неизвестна. В наше исследование включено 20 пациентов с обменными нарушениями, из них 9 пациентов с болезнью Помпе, по 3 случая с болезнью Danon, с мукополисахаридозом I типа и нарушением бета-окисления жирных кислот, также по одному ребенку с GM-1 ганглиозидозом и карнитиновой недостаточностью. Диагноз в каждом случае подтверждался результатами молекулярно-генетического анализа. Диагностический поиск у этих детей был мотивирован экстракардиальной симптоматикой и нетипичным течением ГКМП. Так, при комбинации клинических проявлений, включая синдром «вялого ребенка», гиперсаливацию, поперхивание, трудности вскармливания, макроглоссию, псевдогипертрофию скелетных мышц, повышение уровня КФК, аминотрансфераз, ЛДГ, снижение содержания и активности кислой альфа-глюкозидазы в плазме крови в плазме крови, в 9 случаях была диагностирована младенческая форма болезни Помпе, которая обносится к болезням накопления гликогена. Согласно данным литературы вышеперечисленные симптомы у пациентов с болезнью Помпе являются результатом выраженной мышечной слабости и быстро прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности в связи с избыточным отложением гликогена в мышечной ткани [16,77].

Другая редкая патология, которая также относится к болезням накопления гликогена, болезнь Danon, была выявлена в нашем исследовании в трех случаях у лиц мужского пола. Согласно данным литературы болезнь Danon диагностируют у 1—5% больных ГКМП, тогда как первичная ГКМП регистрируют с частотой 2 случая на 1000 молодого взрослого населения [9]. В спектре клинических проявлений у этих детей доминировали слабость скелетных мышц, нарушения ритма и проводимости сердца, снижение остроты зрения и когнитивных функций, синдром цитолиза кардиомиоцитов, миоцитов скелетной мускулатуры и гепатоцитов. Было получено лабораторное подтверждение диагноза после проведение молекулярно – генетического обследования и выявления мутаций в гене LAMP-2, ответственной за болезнь Danon.

При выявлении грубых черт лица, выраженных лобных бугров, короткой шеи, густых и жестких волос на голове, густых бровей, запавшей переносице, «вывернутых» ноздрей, толстых губ и языка, низко посаженных ушных раковин, ограничения подвижности в суставах («тугоподвижность») у 3 пациентов диагностирован мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер), что было подтверждено определением повышенного уровня гликозаминогликанов в моче и снижением содержания α-L-идуронидазы. Другая редкая патология, GM-1 ганглиозидоз, была выявлена в одном случае в процессе дифференциального диагноза с синдромом Гурлера. Обращала внимание, кроме фенотипических особенностей, тяжесть состояния ребенка, с первых дней жизни трудности вскармливания, диффузная мышечная гипотония, макроглоссия, регресс психо-моторного развития, появление клонико-тонических судорог. Важным при диагностике GM-1 ганглиозидоза был результат осмотра окулиста и выявление вишнево-красного пятна на глазном дне в области желтого пятна (симптом «вишневой» косточки), образовавшегося в результате отложения ганглиозидов в клетках сетчатки. Подтверждением диагноза являлось определение низкой активности b-галактозидазы в лейкоцитах.

По данным педиатрического американского регистра в 20% случаев ГКМП у детей сочетается с нарушением транспорта карнитина или дефектом окисления

жирных кислот, нарушением окислительного фосфорилирования [36]. В наше исследование также были включены пациенты с данной патологией, три из четырех с нарушением бета окисления жирных кислот и один - с карнитиновой недостаточностью. Для этих пациентов не характерны фенотипические особенности, обращала внимание выраженность экстракардиальной симптоматики, которая представлена прогрессирующей мышечной слабостью, отставанием в физическом и психомоторном развитии, затруднением при кормлении, плохой прибавкой веса. Диагноз был ясен после получения результатов анализа на содержание органических и аминокислот крови методом ТМС.

Средний возраст первой госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД пациентов с нарушением метаболизма составил 25,7 мес ± 8,5 мес, а на момент постановки диагноза - от 3 месяцев до 5 лет. В большинстве случаев (85%) диагноз при направлении в наш центр был ГКМП.

Несмотря на отсутствие случаев ГКМП у родственников, наследственность была отягощена по наличию младенческих смертей в семьях 6 пациентов.

Поводом для обращения к специалистам была выраженная кардиальная и внекардиальная симптоматика в первые месяцы. Родители обращали внимание на быструю утомляемость ребенка, плохую прибавку веса, одышку, периоральный цианоз, частые респираторные заболевания, отставание в психомоторном развитии.

Все пациенты на момент обращения к врачу имели симптомы ХСН, в большинстве (60%) случаев соответствующие ХСН IIа стадии, в 35% – IIb стадии.

При поступлении в кардиологическое отделение НЦЗД обращали внимание такие проявления, как тахикардия у 14 (70%) детей, гепатомегалия у 15 (75%) пациентов, тахипноэ у 13 (65%), отеки в 5 (25%) случаях, выраженная кардиомегалия и сердечный горб у 15 (75%) больных.

По сравнению с пациентами с первичной ГКМП и синдромами мальформаций, у детей с метаболическими заболеваниями чаще выявлялись различные нарушения ритма сердца: суправентрикулярная экстрасистолия 6 (30%) случаях, желудочковая экстрасистолия высоких градаций в 4 (20%),

пароксизмальная бради- и тахикардия в 4 (20%) и 2 (10%) случаях соответственно. Следует отметить электрокардиографические изменения, зарегистрированные у детей при болезни Помпе. Это гигантский вольтаж комплекса QRS и готический заостренный высокоамплитудный зубец Т в грудных отведениях, наличие укороченного интервала PR, что, по данным литературы, обусловлено не истинной гипертрофией кардиомиоцитов, а инфильтративными изменениями сердечной мышцы за счет отложения гликогена[139]. Для всех пациентов с болезнью Danon в нашем исследовании были характерны сильно деформированные комплексы QRS, за счет увеличения скорости проведения (синдрома преждевременного возбуждения желудочков), который по данным литературы наблюдается у 50% больных с болезнью Danon [90] и нередко является причиной обмороков у них [31]. Значимое увеличение вольтажа комплекса QRS было также у больных с нарушением β-окисления жирных кислот.

К особенностям ультразвуковых параметров сердца детей с метаболическими заболеваниями можно отнести наличие гипертрофии миокарда обоих желудочков и ее выраженность как МЖП (55%), так и ЗСЛЖ (40%). При этом чаще (65%) определялась симметричная необструктивная форма вторичной ГКМП. Для пациентов с обструктивной формой была характерна обструкция как левого, так и правого желудочка. Следует отметить наблюдаемое только у детей с метаболическими заболеваниями сочетание гипертрофии миокарда, дилатацией полости желудочков и систолической дисфункции.

Обращала внимание тяжесть состояния и прогрессирующее течение заболевания всех пациентов с нарушением метаболизма, что и согласуется с литературными данными [79] и нашло отражение в самом высоком проценте (55%) случаев летального исхода, по сравнению с детьми с первичной ГКМП и синдромами мальформаций включенных в наше исследование.

Ошибки при интерпретации этиологии гипертрофии миокарда выявленной у ребенка раннего возраста и неправильные диагнозы, с которыми дети направлялись на обследование и лечение в кардиологическое отделение НЦЗД, послужили причиной включения в наше исследование детей с ремоделированием

сердца на фоне артериальной гипертензии. Эту группу составили 22 ребенка, преимущественно мальчики (77,27). По результатам обследования в нашем центре в большинстве (72,3%) случаев диагностировали коарктацию аорты. Данный порок по статистике Abbott является одним из самых частых врожденных порок развития у детей и его частота варьирует от 6,3 до 15% всех ВПС. Средний возраст детей на момент первой госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД был статистически значимо ($p<0,05$) более ранним (19,7±7,5мес) в сравнении с пациентами других групп.

При оценке семейного анамнеза, родственников с диагностированной ГКМП не зафиксировано, однако в семьях 4 (18%) пациентов были отмечены случаи тромбоэмболии легочной артерии, кардиосклероза, застойной сердечной недостаточности в молодом возрасте (до 40 лет).

Причиной раннего (до годовалого возраста) обращения к кардиологу служила тяжесть состояния ребенка за счет выраженности симптомов ХСН: быстрая утомляемость (95,4%), бледность кожных покровов (90,9%), потливость (90,9%), плохая прибавка в весе (68%), одышка (54%). По месту жительства детям диагностировали либо кардиомиопатию (82%), либо кардит (18%), при этом нередко (36,4%) назначались кортикостероиды.

При осмотре в кардиологическом отделении НЦЗД у всех детей определяли артериальную гипертензию. О тяжести состояния свидетельствовало выраженное расширение границ относительной тупости сердца с формированием сердечного горба (82%), учащенное дыхание (73%), гепатомегалия (77%). Систолический шум отличался выраженностью и иррадиацией на крупные сосуды и в межлопаточную область, часто приглушенность тонов.

При оценке электрокардиографических данных не выявлено специфических изменений, отмечались признаки гипертрофии левых отделов сердца, без нарушений ритма и проводимости сердца. Обращало внимание быстрое обратное развитие нарушений в послеоперационном периоде.

По данным эхокардиографии отмечалась симметричная, незначительно выраженная (Z-score 2-4) гипертрофия стенок ЛЖ с систолической дисфункцией

миокарда и дилатацией полостей. Следует отметить, что такое сочетание не характерно для ремоделирования сердца как при гипертрофической (типична асимметричная гипертрофия, уменьшение полости и диастолическая дисфункция), так и при дилатационной КМП (типична дилатация без гипертрофии миокарда, систолическая дисфункция).

Течение заболевания у детей с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии характеризовалось доброкачественностью, быстрым обратным развитием гемодинамических нарушений и клинических проявлений на фоне оперативного и медикаментозного лечения.

Следует отметить, что правильная и своевременная диагностика причины гипертрофии миокарда нередко является трудной клинической задачей. Результаты инструментального обследования зачастую зависят как от квалификации специалиста, так и от технического оснащения. В настоящее время большое внимание уделяется поиску объективных критериев, способствующих более ранней точной диагностике, к числу которых может быть отнесено и количественное определение содержания в крови натрийуретических пептидов. Однако, в детской популяции при ГКМП диагностические возможности данного теста практически не изучены. В связи с чем, при оценке лабораторных показателей в нашем исследовании большое внимание уделено системе натрийуретических пептидов, которые относятся к семейству вазоактивных веществ, обладающих комплексом регуляторных свойств, позволяющих их использовать для диагностики и мониторирования сердечно-сосудистых заболеваний различной природы. В клинической практике используют определение в плазме крови уровня преимущественно В типа мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого фрагмента (NT-proBNP), учитывая, что их содержание точнее коррелирует с тяжестью патологии сердца и более надежно в прогностическом плане.

Многочисленные исследования у взрослых свидетельствуют о способности натрийуретических пептидов реагировать повышением концентрации в плазме крови на развитие дисфункции левого желудочка и коррелировать при этом с

тяжестью гемодинамических нарушений [80,75]. Так же доказана их роль в качестве предикторов заболеваемости и смертности среди пациентов с сердечной недостаточностью (O'Donoghue and Braunwald, 2010). Известно, что при заболеваниях, сопровождающихся гипертрофией миокарда, экспрессия BNP также увеличивается и в качестве маркера гипертрофии ЛЖ принято использовать NT-proBNP. [84]. В ряде работ описана корреляция уровня NT-proBNP с индексом массы миокарда, толщиной МЖП и ЗСЛЖ у взрослых [40,106,136]. У детей с ГКМП в Российской популяции аналогичные исследования ранее не проводились, поэтому в нашей работе было уделено особое внимание изучению содержания натрийуретических пептидов в сыворотке крови у пациентов с гипертрофией миокарда. Согласно полученным результатам, повышение уровня NT-proBNP в сыворотке крови было выявлено у всех детей с ГКМП, включенных в исследование, при этом его динамика имела свои особенности в каждой группе. Так, у пациентов с первичной ГКМП, значения NT-proBNP превышали норму (до 200пг/мл [1], но были ниже, чем в остальных группах составляя 540 пг/мл (321;963 пг/мл) и незначительно менялись на фоне проводимой терапии. При этом, у детей при обструктивной форме заболевания, уровень NT-proBNP в сыворотке крови был выше (1566,5 пг/мл), чем при необструктивной (352 пг/мл). Корреляционный анализ показал значимую положительную взаимосвязь концентрации NT-proBNP в сыворотке крови с признаками обструкции выходного тракта ЛЖ (со V, м/сек ($r=0,72$; $p<0,05$), с PG, мм рт.ст. ($r=0,73$ $p<0,05$), с толщиной миокарда ЛЖ (МЖП ($r=0,71$;$p<0,05$), ЗСЛЖ ($r=0,51$;$p<0,05$) и стадией ХСН. Аналогичные данные описаны в работах ряда авторов[67,106,26,51].

Учитывая тяжесть состояния детей с синдромами мальформаций, ожидаемым у них был повышенный уровень NT-proBNP в сыворотке крови, который в среднем по группе составил 1250 пг/мл, достигая 13000 пг/мл при обструктивной форме КМП. Важно отметить, что у детей, направленных на оперативное лечение (миэктомию) определялись более высокие уровни этого плазменного маркера (от 6800пг/мл до 10558пг/мл). Выявленная положительная корреляция уровня NT-proBNP с толщиной ЗСЛЖ ($r=0,68$; $p<0,05$), ПсПЖ ($r=0,82$;

p<0,05), признаками обструкции ВТЛЖ (V r=0,58; p<0,05; PG; r=0,69; p<0,05), стадией ХСН (r=0,84; p<0,05) и кардио-торакальным индексом (r=0,76; p<0,05), позволяет предположить, что более высокое содержание NT-proBNP в сыворотке крови у детей с синдромами мальформаций, по сравнению с пациентами с первичной ГКМП, вероятнее всего, обусловлено более выраженными структурными и гемодинамическими нарушениями. В литературе описаны лишь единичные случаи измерения концентрации NT-proBNP у детей с синдромами мальформаций, так, в статье Matsushit [112], сообщается о пациентке с синдромом Нунан, у которой, за период с 11 до 16 лет, отмечалось нарастание содержания NT-proBNP с 2000 пг/мл до 12 300пг/мл, что сопровождалось ухудшением состояния, нарастанием гипертрофии миокарда, признаков обструкции выходного тракта и требовало проведения хирургического вмешательства. За время динамического наблюдения за состоянием детей с синдромами мальформаций в нашем исследовании, нормализации концентрации NT-proBNP в плазме крови у них не наблюдалось, хотя, на фоне проводимой комплексной терапии по поводу сердечной недостаточности, отмечено уменьшение жалоб и улучшение самочувствия.

При оценке особенностей течения заболевания у пациентов с нарушениями метаболизма, отмечено, что средний уровень NT-proBNP в сыворотке крови этих детей был выше, чем при первичной ГКМП и у больных с синдромами мальформаций и составлял 2551пг/мл. Согласно результату корреляционного анализа у детей с нарушениями метаболизма выявлена значимая взаимосвязь содержания NT-proBNP с тяжестью гемодинамических нарушений, которые оценивались по стадии ХСН (r=0,6; p<0,05), кардио-торакальному индексу (r=0,43; p<0,05;), степени НМК (r=0,73; p<0,05) и систолической дисфункции левого желудочка (r= -0,58; p<0,05). Особое внимание обращали на себя пациенты с младенческой формой болезни Помпе, тяжесть состояния которых при первой госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД была обусловлена симптомами сердечно-легочной недостаточности и выраженным миопатическим синдромом, свойственными данному заболеванию. Уровень NT-proBNP в

сыворотке крови при этом составлял от 17760 до 25000 пг/мл и значительно превышал показатели пациентов других групп. На фоне комплексного лечения, включающего ферментозаместительную терапию, медикаментозное лечение сердечной недостаточности, лечебную физкультуру, массаж, наблюдалось не только улучшение и стабилизация клинического состояния, но и отмечалось снижение содержания NT-proBNP с последующей его нормализацией, несмотря на сохраняющееся выраженное утолщение стенок обоих желудочков и МЖП. В иностранной литературе лишь единичные исследования, посвящены оценке уровня NT-proBNP у детей с болезнью Помпе, данные которых соответствуют полученным в нашем исследовании. [64], по другим патологиям, включенным в группу с нарушениями метаболизма, данных в иностранной литературы не найдено.

У пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии содержание NT-proBNP в плазме крови соответствовало наблюдаемому у пациентов с ХСН [85,1]. У большинства (77%) пациентов показатели NT-proBNP варьировали в пределах 820 – 6400 пг/мл и зависели от степени выраженности сердечной недостаточности. Так, в стадии декомпенсации, медиана уровня NT-proBNP в плазме крови составляла 1573 пг/мл (621; 5716), а его максимально высокие значения в отдельных случаях достигали 21000-25000пг/мл. В динамике, на фоне как медикаментозного, так и оперативного лечения, отмечалось улучшение параметров гемодинамики и состояния детей, что сопровождалось снижением содержания пептида, параллельно отмечалось уменьшение толщины миокарда у всех пациентов.

Таким образом, у детей с гипертрофией миокарда различного генеза развившейся в раннем возрасте определяется повышенный уровень NT-proBNP в сыворотке крови. Содержание NT-proBNP ассоциируется с выраженностью гипертрофии миокарда и признаками обструкции желудочков у пациентов с первичной ГКМП и с синдромами мальформаций. Наиболее высокий уровень NT-proBNP отмечен на фоне декомпенсации сердечной недостаточности у детей с гипертрофией миокарда, развившейся на фоне артериальной гипертензии и при

болезни Помпе, при этом плазменные концентрации NT-proBNP были сопоставимы с тяжестью гемодинамических нарушений. Определение содержания в сыворотке крови NT-proBNP может быть полезно в качестве дополнительного метода оценки степени тяжести клинического и гемодинамического состояния детей с ГКМП. Однако, механизмы, контролирующие высвобождение мозгового натрийуретического пептида остаются неясными, несмотря на активные исследования и требуют дальнейшего изучения.

Следует отметить, что гипертрофия миокарда у детей может представлять самостоятельное заболевание (ГКМП), так и так и быть составляющей большого спектра различных патологий. Необходимо как можно более раннее проведение дифференциальной диагностики для определения тактики ведения пациентов и прогнозирования заболевания. Выявление гипертрофической кардиомиопатии у детей раннего возраста обязывает врача в диагностическом поиске принимать во внимание внекардиальные проявления (особенности фенотипа, неврологическую симптоматику), данные не только инструментальных (ЭхоКГ, ЭКГ, Рентгенография органов грудной клетки), но и лабораторных обследований (АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК). В последние годы в России появились реальные возможности ранней диагностики и специфического лечения определённого спектра болезней накопления. Подтверждение диагноза, молекулярно-генетическое исследование можно осуществить в генетической лаборатории в кратчайшие сроки с применением минимально инвазивных методик. У врачей появился стимул как можно более ранней постановки диагноза в связи с доступностью проведения ферментозаместительной терапии.

Большой рывок сделан с момента повторного открытия гипертрофической кардиомиопатии в 50-е годы прошлого столетия. Был достигнут важный прогресс в понимании генетики и патофизиологии заболеваний, а также разработаны методы визуализационного обследования. Лечение зависит от фенотипа и стадии заболевания. В нашем исследовании были выделены важные различия между первичной и вторичной гипертрофической кардиомиопатией, а так же описана группа пациентов с гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензии, в

надежде что это поможет врачам в принятии решений для правильной и своевременной диагностики и ведения таких пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У детей раннего возраста гипертрофия миокарда выявляется при первичной гипертрофической кардиомиопатии (42%), вторичной кардиомиопатии, ассоциированной с синдромами мальформаций (18%) и метаболическими заболеваниями (19%), а также при артериальной гипертензии на фоне аномалий аорты и ее ветвей (21%).
2. Первичная гипертрофическая кардиомиопатия в половине случаев диагностирована на первом году жизни; поводом для обследования служит систолический шум при отсутствии жалоб; признаки сердечной недостаточности в 61 % случаев умеренно выражены, у остальных отсутствуют. Характеризуется медленно прогрессирующим течением.
3. Вторичная гипертрофическая кардиомиопатия, ассоциированная с синдромами мальформаций и метаболическими заболеваниями, выявлена в первые месяцы жизни или внутриутробно (84% и 13%); поводом к обследованию служили признаки сердечной недостаточности умеренно (84% и 60%) и значительно (16% и 35%) выраженные; характеризуется прогрессирующим течением; частота летальных исходов по истечении 3-х лет наблюдения составила 5% и 55% соответственно.
4. При первичной гипертрофической кардиомиопатии у детей чаще определяется необструктивная (64%) форма, асимметричная (96%) гипертрофия левого желудочка за счет выраженного утолщения межжелудочковой перегородки (Z-score>7). Данные электрокардиографии неспецифичны.
5. При вторичной гипертрофической кардиомиопатии у детей с синдромами мальформаций в половине случаев наблюдается гипертрофия миокарда обоих желудочков, превалирует обструктивная (79%), асимметричная (74%) форма, с выраженной гипертрофией межжелудочковой перегородки (Z-score>7), требующая проведения миэктомии в первой декаде жизни у 40%

пациентов. Признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости отмечаются у всех пациентов.

6. При вторичной гипертрофической кардиомиопатии у детей с метаболическими заболеваниями в 75% случаев наблюдается гипертрофия миокарда обоих желудочков, превалирует необструктивная (65%), симметричная (65%) форма, с умеренной (Z-score от 4 до 7) и выраженной гипертрофией задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Признаки феномена предвозбуждения желудочков регистрируются у половины пациентов.
7. Повышение уровня N–концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови выявлено у пациентов всех групп и взаимосвязано со стадией хронической сердечной недостаточности ($p<0,05$). У детей с первичной гипертрофической кардиомиопатией и с синдромами мальформаций содержание N – концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида коррелировало с выраженностью гипертрофии миокарда и признаками обструкции выходного тракта левого желудочка ($p<0,05$).
8. При выявлении у ребенка раннего возраста симметричной, умеренно выраженной гипертрофии миокарда, исключительно ЛЖ без признаков обструкции, следует исключить ремоделирование сердца вследствие нагрузки давлением (артериальной гипертензии).

Практические рекомендации

1. Выявление гипертрофии миокарда у детей раннего возраста требует исключения ремоделирования сердца на фоне артериальной гипертензии. Важным диагностическим критерием при этом служит высокое артериальное давление либо на руках, либо на руках и ногах, нередко на фоне признаков сердечной недостаточности и дисфункции миокарда. В первую очередь следует исключить коарктацию аорты, в том числе атипичную (брюшного отдела), патологию почек и почечных артерий.
2. При выявлении гипертрофии миокарда у ребенка внутриутробно или в раннем детском возрасте, отсутствии связи с длительным применением стероидной терапии и рождением от матери с сахарным диабетом, исключении нормального адаптационного ответа на повышенную нагрузку давлением, наиболее вероятным является диагноз гипертрофическая кардиомиопатия.
3. При подозрении на гипертрофическую кардиомиопатию у ребенка раннего возраста помимо тщательного анализа клинико-параклинических проявлений следует принимать во внимание данные анамнеза, при сборе которого необходимо выявить случаи младенческой, внезапной смерти в родословной и наличие аналогичного заболевания у близких родственников больного.
4. Отсутствие особенностей фенотипа, указывающих на вероятную синдромальную патологию, отклонений как биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ), так и содержания органических и аминокислот, определяемых методом тандемной масс-спектрометрии, наличие гипертрофической кардиомиопатии у близких родственников больного свидетельствует в пользу первичной гипертрофической кардиомиопатии.
5. На основании сочетания гипертрофии миокарда и особенностей фенотипа (высокий лоб, двустороннее сужение висков, гипертелоризм, эпикант, птоз, низко посаженные ушные раковины, а также на наличие деформации грудной клетки, задержки роста и физического развития, пигментных изменений кожных покровов), наиболее вероятным следует считать ГКМП вторичной,

ассоциированной с заболеванием из семейства RAS-патий (синдром Нунан, LEOPARD, кардио-фацио-кожный синдром).

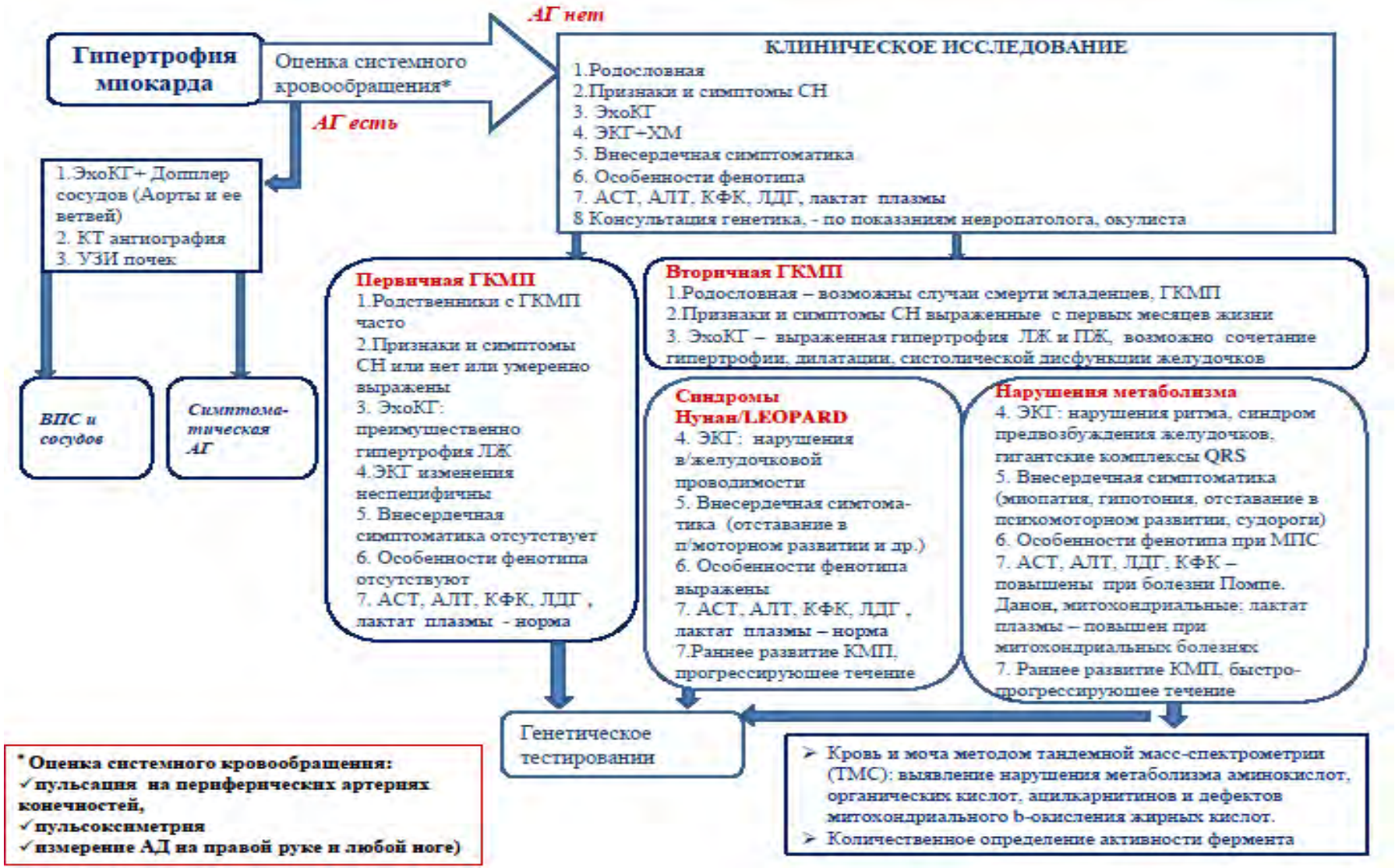
6. При комбинации гипертрофии миокарда с синдром «вялого ребенка», наличием макроглоссии, симптомов сердечной и дыхательной недостаточности, повышения уровня КФК, АСТ, АЛТ, ЛДГ в плазме крови, требуется исключение младенческой формы болезни Помпе. В случае выявления изменений содержания органических и аминокислот крови, вероятно нарушение обмена жирных кислот. При повышении уровня гликозаминогликанов в моче вероятен диагноз мукополисахаридоз I типа.

7. Определение содержания в сыворотке крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида необходимо в качестве дополнительного метода оценки степени тяжести клинического и гемодинамического состояния детей с ГКМП.

8. Дети с выявленной гипертрофией миокарда в раннем возрасте нуждаются в обследовании и динамическом наблюдении в условиях многопрофильного лечебного учреждения, где имеется современная инструментальная, лабораторная техника и возможность взаимодействия в процессе диагностического поиска и дальнейшего ведения пациентов специалистов различных профилей (генетиков, окулистов, эндокринологов, неврологов, кардиологов и др.)

9. Своевременная постановка диагноза необходима для правильного лечения, что поможет избежать в части случаев летального исхода и улучшить качество жизни пациентов.

Алгоритм дифференциальной диагностики различных форм патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда, у детей раннего возраста



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипова Е.Н., Родионова Т.В., Басаргина Е.Н., Маянский Н.А. Закономерности изменения содержания NT-proBNP в крови и их диагностическая значимость у детей с хронической сердечной недостаточностью. Вопросы диагностики в педиатрии. 2012; 4(3): 31-34.
2. Басаргина Е.Н., Леонтьева И.В., Котлукова Н.П. с совать. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков. Методические рекомендации. Ассоциация детских кардиологов России. Москва.- 2010.
3. Каплунов В.Ю., Беленков Ю.Н., Привалов Е.В. Вопросы этиологии, патофизиологии и вариантов течения гипертрофической кардиомиопаити. Журнал Сердечная недостаточность. 2013;14(3): 77.
4. Коровина Е.П., Моисеев В.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинические проявления и диагностика при гипертрофии миокарда различной локализации. Тер. Арх. 1989; 4: 48-51.
5. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14-7(81): 379-472.
6. Попов В.Г., Седов В.П. К вопросу о семейных формах гипертрофической кардиомиопатии // Тер. Арх. 1986; 11: 68-70.
7. Школьникова М.А., Алексеева Е.И. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. 2011; 58: 67.
8. Тихомирова Е.А. Критерии прогнозирования течения и исхода гипертрофической кардиомиопатии у детей: автореферат дис. 2007: 27.
9. Шрейаер Е.В., Базаева Е.В., Стукалова О.В., Саилова М.А., Чалин А.В., Ширинский В.П., и др. Болезнь накопления гликогена: синдром Данона. Кардиология. 2012; 1:41—96.

10. A Report of American Collage of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Eur. Heart J. 2003).

11. Alda L., Moreyra E. (1984). Secondary hypertrophic cardiomyopathy in infancy and childhood. Am Heart J. 1984; 108: 996-1000.

12. Alday L., Bruno E., Moreyra E., et al. Mid term results of dual-chamber pacing in children with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Echocardiography. 1998; 15: 289-295.

13. Allanson J.E. Noonan syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2007; 145C:274–279. [PubMed: 17639592]

14. Arad M., Maron B., Gorham J., et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. N Eng J Med. 2005; 352: 362-72.

15. Arad M., Seidman C.E., Seidman J.G. AMP-activated protein kinase in the heart: role during health and disease Circ. Res. 2007; 100(4): 474–488

16. Baethmann M., Straub V., Reuser A. Pompe Disease. UNI-MED Science, 1st edition. 2008: 104.

17. Bentires-Alj M., Kontaridis M.I., Neel B.G. Stops along the RAS pathway in human genetic disease. Nat Med. 2006;12: 283–285. [PubMed: 16520774]

18. Berger S., Dhala A. & Dearani J. State-of-the-art management of hypertrophic cardiomyopathy in children. Cardio Young. 2009; 19(2): 66-73.

19. Bergey P.D., Axel L. Focal hypertrophic cardiomyopathy simulating a mass: MR tagging for correct diagnosis. AJR Am J Roentgen. 2000; 174: 242–244.

20. Biagini E., Coccolo F., Ferlito M., et al. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy. Prevalence, incidence, risk factors, and prognostic implications in pediatric and adult patients. J Am Coll Cardiol. 2005; 46: 1543-50.

21. Bobkowski W., Sobieszczańska M., Turska-Kmieć A., et al. Mutation of the MYH7 gene in a child with hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome. J Appl Genet. 2007; 48: 185-8.

22. Bos J.M., Ackerman M.J. Z-disc genes in hypertrophic cardiomyopathy: stretching the cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2010; 55: 1136–1138.
23. Bos J.M., Towbin J., Ackerman M. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2010; 54: 201-11.
24. Braunwald E., Lambrew C.T., Rockoff S.D., Ross J., et al. Idiopathic hypertrophic sub aortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. Circulation. 1964; 30: SUPPL 4:3-119.
25. Brigen W. Uncommon myocardial disease. The non-coronary cardiomyopathies. Lancet 1957; 2: 1179.
26. Briguori C., Betocchi S., Manganelli F., et al. Determinants and clinical significance of natriuretic peptides in hypertrophic cardiomyopathy. Eur, Heart J. 2001; 22: 1328-1336.
27. Brito D., Miltenberger-Miltenyi G., Vale P.S., Silva D., Diogo A.N., Madeira H. Sarco meric hypertrophic cardiomyopathy: genetic profile in a Portuguese population. Rev Port Cardiol. 2012; 31: 577–587.
28. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. Guys Hosp Rep. 1957; 106: 221–238. [PubMed: 13480570])
29. Bruno E., Maisuls H., Juaneda E., et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in the young. Cardiol Young. 2002; 12: 147-52.
30. Cannavale A., Ordovas K.G., Higgins C.B. Magnetic Resonance Imaging of Hypertrophic Cardiomyopathy. J Thorac Imaging. 2010
31. Charron P., Villard E., Sebilon P., et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. Heart. 2004; 90: 842-6.
32. Chimenti C., Pieroni M., Morgante E., et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2004; 110: 1047-53.
33. Coats C.J., Elliott P.M. Genetic biomarkers inhypertrophic cardiomyopathy. Biomark Med. 2013; 7: 505–516.
34. Coats C.J., Gallagher M.J., Foley M., O'Mahony C., Critoph C., et al. Relation

between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal. 2013; 34: 2529–2537.

35. Codd M.B., Sugrue D.D., Gersh B.J., Melton L.J. III. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. Circulation. 1989; 80:564–572.
36. Colan S., Lipshultz S., Lowe A., et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children. Findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Circulation. 2007; 115: 773-81.
37. Corrado D., Basso C., Schiavon M., Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomy- opathy in young athletes. N Engl J Med. 1998; 339: 364–369.
38. Dahlen J.R. B–Type Natriuretic Peptide: Biochemistry and Measurement Cardiac Markers Ed. by A.Wu. Totowa New Jersey. 2003; 23: 369–377.
39. Davies M.J., McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy-pathology and pathogenesis. Histopathology. 1995; 26 :493–500. doi: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00267.x
40. de Lemos J.A., McGuire D.K., Khera A. et al. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. Am Heart J. 2009; 157: 746-753.
41. Decker J,. Rossano J,. O'Brian Smith E., et al. Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic cardiomyopathy in children. J Am Coll Cardiol. 2009; 54: 250-4.
42. Digilio M.C., Conti E., Sarkozy A., et al. Grouping of Multiple-Lentigines: LEOPARD and Noonan Syndromes on the PTPN 11 Gene. Am J Hum Genet. 2002; 71: 389–394. [PubMed: 12058348].
43. Digilio M.C., Sarkozy A., de Zorzi A., et al. LEOPARD syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. Am J Med Genet A. 2006; 140A: 740–674. [PubMed: 16523510]

44. Efthimiadis G.K., Pagourelias E.D., Gossios T., Zegkos T. Hypertrophic cardiomyopathy in 2013: current speculations and future perspectives. World J Cardiol. 2014; 6: 26–37.
45. Eidem B., Jones C. Cetta F. Unusual association of hypertrophic cardiomyopathy with complete atrioventricular canal defect and Down syndrome. Tex Heart Inst J.2000; 27: 289-91.
46. Elliott P., McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet. 2004; 363: 1881–1891. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16358-7.
47. Elliott P., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal. 2014; 35: 2733-2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
48. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008; 29(2): 270-14.
49. Elliott P., Poloniecki J., Dickie S., et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. J Am Coll Cardiol. 2000; 36: 2212-8.
50. Eng C., Guffon N., Wilcox W., et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase. A replacement therapy in Fabry's disease. N Eng J Med. 2001; 345: 9-16.
51. Esteban M., Thaman R., Barnes S., et al. Clinical and morphological determinants of N terminal pro-brain natriuretic peptide levels in hypertrophic cardiomyopathy. Eur. Heart. 2003; 24: 560.
52. Falicov R., Resnekov L. Mid ventricular obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. New diagnostic and therapeutic challenge. Brit Heart J. 1977; 39: 701.
53. Fananapazir L. Advances in molecular genetics and management of hypertrophic cardiomyopathy (clinical conference) (published erratum appears in JAMA. 1999; 281(18): 1746-1752.

54. Fayssoil A. Cardiomyopathy in Pompe's disease. European Journal of Internal Medicine&.2008; 19: 57-9.
55. Ferrans V., Morrow A., Roberts W. Myocardial ultrastructure in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: a study of operatively excised left ventricular outflow tract muscle in 14 patients. Circulation. 1972; 45: 769-92.
56. Franklin R., Anderson R., Elliot M., et al. The European pediatric cardiac code. Cardiol Young. 1999; 9: 633-57.
57. Gajendrarao P., Krishnamoorthy N., Kassem H.S., et al. Molecular mod- eling of disease causing mutations in domain C1 of cMyBP-C. PLoS One. 2013; 8: e59206.
58. Galve E., Sambola A., Saldaca G., et al. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. Heart. 2010; 96: 352-6.
59. Gersh J.B., Maron B.J., Bonow R.O., et al. Guigline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. 2011;8.
60. Gorlin R.J., Anderson R.C., Moller J.H. The leopard (multiple lentigines) syndrome revisited. Birth Defects Orig Artic Ser. 1971; 7: 110–115. [PubMed: 5173334]
61. Gottdiener J., Hawley R., Maro B., et al. Characteristics of the cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. Am Heart J 1982; 103: 525-31.
62. Grenier M., Osganian S., Cox G., et al. Design and implementation of the North American Pediatric Cardiomyopathy Registry. Am Heart J. 2000; 139: 586-95.
63. Hada Y., Sakamoto T., Amano K., Yamaguchi T., Takenaka K., Takahashi H., Takikawa R., Hasegawa I., Takahashi T., Suzuki J. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. Am J Cardiol. 1987; 59: 183–184.
64. Hahn A., Schmidt D., Hagel K.J., Neubauer B.A., Katz N. Monitoring cardiac function by B-type natriuretic peptide (BNP) in patients with infantile Pompe's disease treated with recombinant alpha-glucosidase. Clin Lab. 2006; 52(11-12): 615-9.

65. Hansen M.W., Merchant N. MRI of hypertrophic cardiomyopathy: part I, MRI appearances. AJR Am J Roentgenol. 2007; 189: 1335–1343. doi: 10.2214/AJR.07.2286.
66. Harris K., Spirito P., Maron M., et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2006; 114: 216-25.
67. Hasegawa K., Fujiwara H., Doyama K., et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1993; 88: 372–80.
68. Henry J.P., Pearce J.W. The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. J. Physiol. 1956; 131: 572–585.
69. Henry W., Clark C., Epstein S. Asymmetric septal hypertrophy (ASH): a unifyimg link in the IHSS disease spectrum. Observations regarding its pathogenesis, pathophysiology, and course. Circulation. 1973; 47: 827-32.
70. Hughes S.E. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. Histopathology. 2004; 44: 412–427. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01835.x.
71. Jensen M., Almaas V., Jacobsson L., et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A Scandinavian multicenter study. Circ Cardiovasc Interv. 2011; 4: 256-265.
72. Kampmann C., Wiethoff C.M., Wenzel A., Stolz G., Betancor M., Wippermann C.F., Huth R.G., Habermehl P., Knuf M., Emschermann T., Stopfkuchen H. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. Heart 2000; 83: 667 – 672.
73. Kaski J., Syrris P., Esteban M., et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2009; 2: 436-41.
74. Kassem H.S., Azer R.S., Saber-Ayad M., Moharem-Elgamal S., Magdy G., Elguindy A., Cecchi F., Olivotto I., Yacoub M.H. Early results of sarcomeric gene screening from the Egyptian National BA-HCM Program. J Cardiovasc Transl Res. 2013; 6: 65–80.
75. Kim H., Januzzi J.L. Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. Circulation.

2011; 123: 2015-2019.

76. Kishnani P., Austin S., Arn P., et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. Genet Med.2010; 12: 446-63.
77. Kishnani P., Steiner R.D., Bali D., et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006; 8(5): 267–288.
78. Legius E., Schrander-Stumpel C., Schollen E., et al. PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. J Med Genet. 2002; 39: 571–574. [PubMed: 12161596]
79. Leung A.K., Robson W.L. Mongolian spots and GM1 gangliosidosis type one. J-R-Soc-Med. 1993 Feb; 86(2): 120-1.
80. Li X., Chen C., Gan F., Wang Y., Ding L., Hua W. Plasma NT pro-BNP, hs-CRP and big-ET levels at admission as prognostic markers of survival in hospitalized patients with dilated cardiomyopathy: a single-center cohort study. BMC Cardiovascular Disorders 2014; 14: 67.
81. Lipshultz S.E., Sleeper L.A., Towbin J.A., Lowe A.M., Orav E.J., Cox G.F., Lurie P.R., McCoy K.L., McDonald M.A., Messere J.E., Colan S.D. The incidence of pediatric car- diomyopathy in two regions of the United States. N Engl J Med. 2003; 348: 1647 – 1655.
82. Lopes L.R., Zekavati A., Syrris P., Hubank M., Giambartolomei C., Dalageorgou C., Jenkins S., McKenna W., Plagnol V., Elliott PM. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughputsequencing. J Med Genet. 2013; 50: 228 – 239.
83. Louie E., Maron B. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical and two dimensional echocardiographic assessment. Ann Intern Med. 1987; 106: 663-70.
84. Luchner A., Burnett J., Jougasaki M., et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as a marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. J.Hypertens. 2000; 18: 1121-1128.
85. Mangat J., Carter C., Riley G., Foo Y., Burch M. The clinical utility of brain natriuretic peptide in paediatric left ventricular failure. Eur J Heart Fail. 2009; 11: 48-52.
86. Marian A., Roberts R., The molecular genetic basis for hypertrophic

cardiomyopathy. J Mol Cell Card. 2001; 33: 655-670.

87. Marian A., Roberts R. Recent advances in molecular genetics and management of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1995;92 (5): 1336-1347.
88. Maro E.E., Janabi M., Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. Trop Doct. 2006; 36: 225 – 227.
89. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K., et al. American Collage of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document of hypertrophic cardiomyopathy. A Report of American Collage of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Eur. J. Am Coll Cardiol. 2003; 42 (9): 1687-1713.
90. Maron B.J. A phenocopy of sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: LAMP2 cardiomyopathy (Danon disease) from China. Eur Heart J. 2012; 33: 570–2.
91. Maron B.J., Pelliccia A., Spirito P. Cardiac disease in young trained athletes: insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1995; 91: 1596-1601.
92. Maron B.J., Mathenge R., Casey S.A., Poliac L.C., Longe T.F. Clinical profile of hyper- trophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. J Am Coll Cardiol. 1999; 33: 1590 – 1595.
93. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D., Moss A.J., Seidman C.E., Young J.B. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006;113:1807–1816. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.106.174287.

94. Maron B.J., Spirito P., Wesley Y., et al. Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. New Engl J Med. 1986; 315: 610-4.

95. Maron B.J., Seidman C.E., Ackerman M.J., et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified? Whats in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. Circ Cardiovasc Genet. 2009; 2 (1): 81-85.

96. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. JAMA 2002; 287(10): 1308-1320.

97. Maron B.J., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet. 2013; 381: 242–255.

98. Maron B.J., Epstein S.E. Hypertrophic cardiomyopathy. Recent observations regarding the specificity of three hallmarks of the disease: asymmetric septal hypertrophy, septal disorganization and systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet. Am J Cardiol. 1980; 45: 141-154.

99. Maron B.J., Estes N. III, Maron M.S., et al. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2003; 107: 2872-75.

100. Maron B.J., Peterson E.E., Maron M.S., et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. Am J Cardiol. 1994; 73: 577-80.

101. Maron B.J., Spirito P., Roman M.J., Paranicas M., Okin P.M., Best L.G., Lee E.T., Devereux R.B. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). Am J Cardiol. 2004; 93: 1510 – 1514.

102. Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M., Gidding S.S., Kurosaki T.T., Bild D.E. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardio- graphic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation. 1995; 92: 785 – 789.

103. Maron B.J., Pelliccia A., Spataro A., et al. Reduction in left ventricular wall thickness after decondinioning in highly trained Olimpic athletes. Br Heart J. 1993; 69: 125-128.

104. Maron B.J., Roberts W., Epstein S. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy : a profile of 78 patients. Circulatio. 1982; 65: 1388-94.

105. Maron B.J., Maron M.S., Wigle E., et al. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2009; 54 (3): 191-200.

106. Maron B.J., Venkatakrishna N., Zenovich A.G., et al. Usefulness of B-Type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2004; 109: 984-989.

107. Maron M.S, Appelbaum E., Harrigan C., et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2008; 1: 184-91.

108. Maron M.S., Olivotto J., Bettochi S., et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. New Eng J Med. 2003; 348: 295-303.

109. Maron M.S., Olivotto I., Zenovich A.G., et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation. 2006; 114 (21): 2232-2239.

110. Maron M.S., Maron B.J., Harrigan C., Buros J., Gibson C.M., Olivotto I., Biller L., Lesser J.R., Udelson J.E., Manning W.J., Appelbaum E. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol. 2009; 54: 220–228. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.006.

111. Maron M.S., Olivotto I., Harrigan C., Appelbaum E., Gibson C.M., Lesser J.R., Haas T.S., Udelson J.E., Manning W.J., Maron B.J. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2011; 124: 40-47.

112. Matsushita T., Kawase T., Tsuda E., Kawazoe K. Apicaortic conduit for the dilated phase of hypertrophic obstructive cardiomyopathy as an alternative to heart transplantation. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2009; 8: 232-234.

113. McKenna W., Franklin R., Nihoyannopoulos P., et al. Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. J.Am Coll Cardiol. 1988; 11: 147-53.

114. McKenna W., Deanfield J. Hypertrophic cardiomyopathy. An important cause of sudden death. Arch Dis Childhood. 1984; 59: 971-75.

115. McMahon C., Nagueh S., Pignatelli R., et al. (2004). Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2004; 109: 1756-62.

116. Michael S., Petrocine S., Qian J., et al. Iron and iron-responding proteins in the cardiomyopathy of Friedreich's ataxia. Cerebellum. 2006; 5: 257-67.

117. Minakata K., Dearani J., O'Leary P., et al. Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: early and late results. Ann Thorac Surg. 2005; 80: 1424-30.

118. Minami Y., Kajimoto K., Terajima Y., et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 2346-55.

119. Moon J.C., Fisher N.G., McKenna W.J., Pennell D.J. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. Heart. 2004; 90: 645–649. doi: 10.1136/hrt.2003.014969.

120. Morita H., Rehm H.L., Menesses A., McDonough B., Roberts A.E., Kucherlapati R., Towbin J.A., Seidman J.G., Seidman C.E. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. N Engl J Med. 2008; 358: 1899–1908.

121. Morita H., Larson M.G., Barr S.C., et al. Single-gene mutations and increased left ventricular wall thickness in the community: the Framingham Heart Study. Circulation. 2006; 113: 2697-705.

122. Nagueh S., McFalls J., Meyer D., et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. Circulation. 2003; 108: 395-8.

123. Ng C.T., Chee T.S., Ling .LF., Lee Y.P., Ching C.K., Chua T.S., Cheok C., Ong H.Y. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy on an electrocardiogram-based pre-participation screening programme in a young male South-East Asian population: results from the Singapore Armed Forces Electrocardiogram and Echocardiogram screening protocol. Europace. 2011; 13: 883 – 888.

124. Niihori T., Aoki Y., Narumi Y., et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio- cutaneous syndrome. Nat Genet. 2006; 38: 294–296. [PubMed: 16474404].

125. Nishigaki K., Tomita M., Kagawa K., et al. Marker expression of plasma brain natriuretic peptide is a special feature of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1996; 28: 1234–42.

126. Nishimura R.A., Ommen S.R. Hypertrophic cardiomyopathy:the search for obstruction. Circulation. 2006; 114: 2200–2202.

127. Nistri S., Thiene G., Basso C., Corrado D., Vitolo A., Maron B.J. Screening for hyper- trophic cardiomyopathy in a young male military population. Am J Cardiol. 2003; 91:1021–1023.

128. Noonan J.A. Noonan syndrome. An update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila). 1994; 33: 548–555. [PubMed: 8001324].

129. Nora J., Nora A., Sinha A., et al. The Ulrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). Am J Dis Child. 1974; 127: 48-55.

130. Nugent A.W., Daubeney P.E., Chondros P., Carlin J.B., Colan S.D., Cheung M., Davis A.M., Chow C.W., Weintraub R.G. Clinical features and outcomes of childhood hyper- trophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. Circulation. 2005; 112: 1332 – 1338.

131. Okada S., O'Brien J.S. Generalized gangliosidosis: β-gangliosidase deficiency. Science. 1968; 160: 1002–1004.

132. Olivotto I., Maron M.S., Autore C., Lesser J.R., Rega L., Casolo G., De Santis M., Quarta G., Nistri S., Cecchi F., et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 559–566. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.047.

133. Osman N.F., Kerwin W.S., McVeigh E.R., Prince J.L. Cardiac motion tracking using CINE harmonic phase (HARP) magnetic resonance imaging. Magn Reson Med. 1999; 42: 1048–1060.

134. Ostman-Smith I., Wettrell G., Keeton B., et al. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. Cardiol Young. 2005; 15: 632-42.

135. Panza J., Maron B. Relation of electrocardiographic abnormalities to evolving left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy during childhood. Am J Cardiol, 1989; 63: 1258-65.

136. Park J.R., Choi J.O., Han H.J., Chang S.A., Park S.J., Lee S.C., et al. Degree and distribution of left ventricular hypertrophy as a determining factor for elevated natriuretic peptide levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy: insights from cardiac magnetic resonance imaging. Int J Cardiovasc Imaging. 2012; 28: 763-772.

137. Peirone A., Bruno E., Rossi N. et al. Woolly hair and palmoplantar hyperkeratosis may present with hypertrophic cardiomyopathy. Pediatr Cardiol. 2005; 26: 470-2.

138. Pollick C., Morgan C.D., Gilbert B.W., Rakowski H., et al. Muscular subaortic stenosis: The temporal relationship between systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet and the pressure gradient. Circulation. 1982; 66(5): 1087-1094.

139. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L., Charron P., Gimeno-Blanes J., Helio T., Linhart A., Mogensen J., Pinto Y., Ristic A., Seggewiss H., Sinagra G., Tavazzi L., Elliott P.M. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013; 34: 1448 – 1458.

140. Reynolds J.F., Neri G., Herrmann J.P., et al. New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement--the CFC syndrome. Am J Med Genet. 1986; 25: 413–427. [PubMed: 3789005].

141. Richard P., Charron P., Carrier L., et al. hypertrophic cardiomyopathy distribution of disease genes, spectrum of mutations and implication for molecular diagnosis strategy. Circulation. 2003; 107: 2227-2232.

142. Richardson P., Mc Kenna W., Bristow M et al. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomayopathies Circulation.1996; 93: 841 – 842.

143. Rickers C., Wilke N.M., Jerosch-Herold M., Casey S.A., Panse P., Panse N., Weil J., Zenovich A.G., Maron B.J. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2005; 112: 855–861.

144. Roberts A., Allanson J., Jadico S., et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. J Med Genet. 2006; 43: 833-842.

145. Rodriguez-Viciana P., Tetsu O., Tidyman WE., et al. Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. Science 2006; 311: 1287–1290. [PubMed: 16439621].

146. Roma-Rodriges C., Fernandes A.R. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy. Dove Press journal. 2014; 195: 208.

147. Rosen K., Cameron R., Bigham P. Hypertrophic cardiomyopathy presenting with 3rd-degree atrioventricular block. Texas Heart J. 1997; 24: 372-5.

148. Sachdev B., Takenaka T., Teraguchi H., et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2002; 105: 1407-11.

149. Schoendube F.A., Klues H.G., Reith S., Flachskampf F.A., et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. Circulation 1995; 92(9 Suppl): 122-127.

150. Seidman C., Seidman J. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Res. 2011; 108: 743-50.

151. Seidman J.G., Seidman, C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. Cell 2001; 104: 557-67.

152. Sherrid M., Barac I., McKenna W., et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol.2005; 45: 1251-8.

153. Shirani J., Pick R., Roberts W.C., Maron B.J. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 2000; 35: 36–44. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00492-1.

154. Simma B., Sperl W., Hammerer I. GM1 Gangliosidose und dilatative Cardiomyopathie. Klin Padiatr. 1990; 202 (3): 183-185.

155. Sperling R.T., Parker J.A., Manning W.J., Danias P.G. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical, electrocardiographic, scintigraphic, echocardiographic, and magnetic resonance imaging findings of a case. J Cardiovasc Magn Reson. 2002; 4: 291–295. doi: 10.1081/JCMR-120003956.

156. Spirito P., Maron B.J., Bonow R.O., Epstein S.E. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1987; 60: 123–129. doi: 10.1016/0002-9149(87)90998-2.

157. Sudoh T., Kangava K., Minamino N., Matsuo H. A new natriuretic pep tide in porcine brain. Nature 1988; 332 (6159): 78—81.

158. Suzuki J., Shimamoto R., Nishikawa J., Yamazaki T., Tsuji T., Nakamura F., Shin W.S., Nakajima T., Toyo-Oka T., Ohotomo K. Morphological onset and early diagnosis in apical hypertrophic cardiomyopathy: a long term analysis with nuclear magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 1999; 33: 146–151. doi: 10.1016/S0735-1097(98)00527-0.

159. Sznajer Y., Keren B., Baumann C., et al. The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the PTPN11 gene. Pediatrics. 2007; 119: 1325-31.

160. Tartaglia M., Mehler E., Goldberg R., et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. Nat Genet. 2001; 29: 465-8.

161. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. Br Heart J. 1958; 20:1–8. [PubMed: 13499764]

162. Tidyman W.E., Rauen K.A. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. Curr Opin Genet Dev 2009; 19: 230–236. PubMed: 19467855.

163. Tikanoja T., Jaaskelainen P., Laakso M., et al. Simultaneous hypertrophic cardiomyopathy and ventricular septal defect in children. Am J Cardiol. 1999; 84: 485-6.

164. Towbin J.A. Hypertrophic cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol. 2009; 32(Suppl 2): S23–31.

165. Van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis/ 2007; 2: 4. [PubMed: 17222357]

166. Van Driest S.L., Ommen S.R., Tajik A.J., Gersh B.J., Ackerman M.J. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. Mayo Clin Proc. 2005; 80: 739–744.

167. Watkins H., Ashrafian H., Redwood C. Inherited cardiomyopathies. N Engl J Med. 2011; 364: 1643 – 1656.

168. Weber M., Hamm C. Role of B–type natriuretic peptide (BNP) and NT–probing in clinical routine. Heart. 2006; 92: 843–849.

169. Wigle E.D. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2001; 86: 709–714. doi: 10.1136/heart.86.6.709.

170. Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Alvarez J.A., Bublik N., Lipshultz S.E. The Pediatric Cardiomyopathy Study Group. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995-2007. Prog Pediatr Cardiol. 2008 April ; 25(1): 31–36.

171. Wilkinson J.D., Lowe A.M., Salbert B.A., Sleeper L.A., Colan S.D., Cox G.F., Towbin J.A., Connuck D.M., Messere J.E., Lipshultz S.E. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Am Heart J. 2012; 164: 442 – 448.

172. Yamaguchi H., Ishimura T., Nishiyama S., et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. Am J Cardiol. 1979; 44: 401-12.

173. Zou Y., Song L., Wang Z., Ma A., Liu T., Gu H., Lu S., Wu P., Zhang Y., Shen L., Cai Y., Zhen Y., Liu Y., Hui R. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. Am J Med. 2004; 116: 14 – 18.