

ЧЕРНЫХ НАДЕЖДА ЮРЬЕВНА

**ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У ДЕТЕЙ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Грознова Ольга Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор

Тарасова Алла Алексеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Басаргина Елена Николаевна

главный научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Павлюкова Елена Николаевна

заведующий отделом лучевой и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В последнее десятилетие отмечается значимый рост числа зарегистрированных случаев гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) у детей. Частота составляет 3-5:1000000 с тенденцией к увеличению, что связано с усовершенствованием диагностики и доступным молекулярно-генетическим, иммуноферментным обследованием членов семей, в которых выявлены случаи ГКМП. Заболевание имеет крайне непредсказуемое течение, особенно в детской популяции, так как отсутствуют характерные клинические проявления (Леонтьева И.В. и соавт., 2020; Плотникова И.В. и соавт., 2022; Резник Е.В. и соавт., 2023; Maron B.J. et al., 2016; Iwai S., 2019). Внезапная сердечная смерть составляет 2-8% и зависит от уровня здравоохранения в конкретной стране, что обуславливает более ранние сроки проведения комплексного клиничко-лабораторного, генетического, эхокардиографического обследования у детей с ГКМП (Леонтьева И.В. и соавт., 2020, 2024; Lafreniere-Roula M. et al., 2019; Wang S. et al., 2022; Yu W.C., 2024).

Основным методом диагностики ГКМП является ультразвуковое исследование сердца (Леонтьева И.В., 2017; Габрусенко С. А. и соавт., 2020; Gersh B.J. et al., 2020; Abou Alaiwi S. et al., 2023; Flint G. et al., 2024). Традиционно для оценки систолической функции левого желудочка используются показатели фракции выброса и укорочения, которые играют заметную роль в принятии диагностических решений, но остаются зависимыми от качества изображения и геометрии левого желудочка (Отто К.М. и соавт., 2019; Рыбакова М.К. и соавт., 2023; Armstrong W.F. et al., 2019; Klaeboe L.G. et al., 2019; Haland T.F. et al., 2020).

Среди новых методов визуализации кинетики сердца наибольшее распространение в клинической практике получила технология 2D speckle tracking, позволяющая определять показатели систолической функции левого желудочка – глобальную и сегментарную деформацию миокарда (strain) и ее скорость (strain rate) в продольном, радиальном и циркулярном направлениях (Алехин М.Н., 2022; Павлюкова Е.Н. и соавт., 2021; Brady V. et al., 2023; Gherbesi E. et al., 2024; Litti, R. et al., 2023; Voigt J.U. et al., 2015).

Изменения показателей деформации миокарда левого желудочка при ГКМП в основном изучены у взрослой когорты пациентов (Алехин М.Н., 2022; Павлюкова Е.Н. и соавт., 2024; Reant P. et al., 2016; Huang X. et al., 2018; Zegkos T. et al., 2018; Caseoso I. et al., 2023; Ferkh A. et al., 2023; Korosoglou G. et al., 2023; Gjergjindrea M. et al., 2024). В детской популяции данные аспекты остаются изученными в меньшей степени (Levy P.T. et al., 2016, Mazurkiewicz L., et al., 2017, Wang, S., 2022). В тоже время у детей с ГКМП диагностика изменений деформации миокарда как раннего маркера нарушений систолической функции левого желудочка является приоритетной задачей на пути профилактики жизнеугрожающих состояний, внезапной сердечной смерти и разработки стратегии своевременной терапии. Исследование этих вопросов является актуальным для педиатров, детских кардиологов и врачей ультразвуковой диагностики, что и послужило основой для проведения данной работы.

Степень разработанности темы

В исследованиях было показано, что около трети пациентов с диагнозом ГКМП не предъявляли жалоб. Жизнеугрожающие аритмии, приводящие к внезапной сердечной смерти, могли быть первым и единственным проявлением ГКМП (Леонтьева И.В., 2020, 2024; Gersh V.J., 2020).

В качестве лабораторной диагностики для определения биохимических маркеров ишемии у пациентов с ГКМП в последние десятилетие широко изучались маркеры повреждения миокарда – сердечные тропонины, наиболее специфичными среди которых являются тропонины I, T. (Замараева Д.В., 2022). Показано, что сердечные тропонины определяются на поздних стадиях ГКМП, когда ишемия приобретает необратимый характер (Clerico, A., 2022)

На ранних стадиях ГКМП у взрослых пациентов широко применяется современный метод визуализации 2D speckle-tracking, который позволяет выявлять миокардиальную дисфункцию (Алехин М.Н. 2022).

В детской популяции ввиду анатомо-физиологических особенностей детского сердца применение метода 2D speckle-tracking является ограниченным. Имеются единичные работы оценки деформации миокарда ЛЖ у детей с ГКМП, в которых говорится, что при нормальных эхокардиографических показателях глобальной систолической функции ЛЖ, отмечается снижение показателей сегментарной деформации. Нарушения сегментарной деформации миокарда ЛЖ коррелировали со снижением переносимости физической нагрузки и были более заметны у пациентов с желудочковой аритмией и выраженной степенью сердечной недостаточности (Ganame J., 2007, Marshall M., 2024).

В основном исследуется глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка. Радиальная и циркулярная деформации изучены в меньшей степени вследствие малой толщины стенки миокарда (в среднем до 6 мм) и большого количества получаемых артефактов (Павлюкова Е.Н. и соавт., 2022, 2023; Li Y. et al., 2015; Cantinotti M. et al., 2018; Levy P.T. et al., 2018; Khan U. et al., 2020; Cheng Z., 2023).

Большой интерес представляет изучение деформации миокарда в режиме 2D speckle tracking у детей с ГКМП, так как использование данного метода позволяет адекватно оценить не только показатели глобальной продольной, радиальной, циркулярной деформации, но сегментарной деформации и выявить нарушения локальной сократимости на ранней стадии заболевания.

Цель исследования

Усовершенствовать методику обследования детей с ГКМП с определением показателей деформации миокарда левого желудочка для оптимизации ранней диагностики кардиальных нарушений.

Задачи исследования

1. Выявить клиничко-anamnesticheskie особенности у детей с ГКМП в зависимости от степени гипертрофии миокарда левого желудочка.

2. Изучить характер изменений деформации миокарда левого желудочка в сопоставлении со степенью сердечной недостаточности у детей с ГКМП.
3. Установить зависимость между гипертрофией и нарушением деформации миокарда левого желудочка у детей с ГКМП.
4. Провести анализ взаимосвязи биохимических маркеров ишемии миокарда, сердечной недостаточности в сыворотке крови и показателей деформации миокарда левого желудочка у детей с ГКМП.
5. Определить характер взаимосвязи между электрокардиографическими изменениями и показателями деформации миокарда левого желудочка у детей с ГКМП.

Научная новизна

Впервые показано, что у детей с ГКМП в зависимости от степени гипертрофии миокарда левого желудочка различались выраженность клинических симптомов, возраст дебюта и стаж заболевания, семейный анамнез.

Впервые у детей с ГКМП применен мультифакторный подход к оценке клинического значения показателей как глобальной, так и сегментарной продольной, радиальной, циркулярной деформации миокарда левого желудочка в сопоставлении со степенью гипертрофии и сердечной недостаточности, что позволяет диагностировать изменения систолической функции левого желудочка на ранних стадиях заболевания.

Впервые проанализированы корреляционные взаимосвязи между биохимическими маркерами ишемии миокарда (тропонины I и T, КФК-МВ, ЛДГ, миоглобин), хронической сердечной недостаточности (НУП В-типа), электрокардиографическими признаками гипертрофии и ишемии миокарда, нарушений проводимости и показателями глобальной деформации миокарда левого желудочка у детей с ГКМП.

В работе изучены показатели глобальной и сегментарной деформации миокарда левого желудочка и их скоростей у здоровых детей и подростков в зависимости от возраста, которые были использованы в качестве нормативных в сопоставлении с показателями у детей с ГКМП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены статистически значимые корреляционные связи между показателями деформации и гипертрофии миокарда левого желудочка, степенью сердечной недостаточности и биохимическими маркерами ишемии миокарда, электрокардиографическими изменениями.

Полученные результаты имеют важное значение в детской кардиологии и педиатрии для выявления группы повышенного риска внезапной сердечной смерти у детей с ГКМП с целью последующего раннего назначения кардиопротективной терапии.

Изученные показатели глобальной и сегментарной деформации миокарда левого желудочка у детей с ГКМП, а также у здоровых детей и подростков могут быть рекомендованы для практического применения в эхокардиографии детского возраста.

Применение предложенных в работе практических рекомендаций позволит повысить

эффективность и информативность кардиологического обследования детей с ГКМП, выполняемого как в рамках первичной диагностики заболевания, так и в процессе динамического наблюдения.

Методология и методы исследования

Проспективное открытое нерандомизированное контролируемое исследование проводилось на базе кардиологического отделения научного отдела кардиологии и аритмологии Обособленного структурного предприятия «Институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 2015 по 2019 гг; в период с 22.02. по 13.07.2018 г. – на базе Педиатрического отдела Университетского Медицинского Центра Марибора, Словения. В исследование были включены 128 детей в возрасте от 7 до 17 лет, из них 61 ребенок с ранее диагностированной и генетически подтвержденной асимметричной формой ГКМП, 67 здоровых детей контрольной группы. Всем детям было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Для оценки показателей деформации миокарда левого желудочка применялся ультразвуковой метод визуализации 2D speckle-tracking. Для подтверждения достоверности результатов использованы современные методы математической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей с ГКМП в зависимости от степени гипертрофии миокарда ЛЖ различалась выраженность клинических симптомов, возраст дебюта, стаж заболевания.
2. У детей с ГКМП изменения показателей деформации миокарда ЛЖ наиболее выражены при экстремальной степени гипертрофии с ФК II сердечной недостаточности по сравнению со слабовыраженной и умеренной степенью гипертрофии с ФК I сердечной недостаточности.
3. Показатели деформации миокарда ЛЖ у детей с ГКМП являются более чувствительными в оценке систолической функции ЛЖ по сравнению с традиционными фракциями выброса и укорочения, в оценке кардиальных нарушений по сравнению с биохимическими маркерами ишемии миокарда в сыворотке крови, электрокардиографическими признаками гипертрофии, ишемии миокарда.
4. У детей с ГКМП изменения показателей деформации миокарда ЛЖ могут служить ранними маркерами нарушения систолической функции.

Степень достоверности результатов и апробация результатов исследования

Достоверность результатов проведенной работы подтверждается достаточным количеством обследованных детей, использованием современных методик исследования и методов статистической обработки. Полученные выводы соответствуют цели и задачам исследования, их обоснованность подтверждается успешным применением на практике.

Основные положения доложены и обсуждены на IV съезде специалистов ультразвуковой диагностики в медицине Приволжского Федерального округа (Чебоксары, октябрь 2017); XVI

Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, октябрь 2017); научной конференции Педиатрического отдела Университетского Медицинского Центра Марибора (Словения) (Марибор, март 2018); VI съезде специалистов ультразвуковой диагностики в медицине Юга России (Геленджик, октябрь 2018); LXI Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, апрель 2019); IX съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, ноябрь 2023); XIII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2024» (Москва, декабрь 2024).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику детского кардиологического отделения, консультативно-диагностического отделения, центра нарушений сердечного ритма, отделения функциональной и лучевой диагностики ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в практическую работу педиатрического и диагностического отделений Клиники Университетского Медицинского Центра Марибора (Словения).

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе для студентов, клинических ординаторов в научном отделе детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; на циклах тематического усовершенствования по эхокардиографии детского возраста на кафедре лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; на программах образовательных элективных курсов педиатрического и лучевого отделов Университетского Медицинского Центра Марибора, Словения (Univerza v Mariboru, Slovenija).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей: 3.1.21. Педиатрия, а именно п. № 1, 3, 5 паспорта научной специальности; 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки), а именно п. № 1, 2, 3 паспорта научной специальности.

Личный вклад автора

Автором подготовлен обзор данных, опубликованных в отечественных и зарубежных медицинских изданиях по теме исследования, сформулированы цели и задачи работы, разработан дизайн исследования. Автор лично принимал участие в обследовании детей, включенных в настоящее исследование. Автором составлена база данных пациентов, проведена их аналитическая и статистическая обработка, научный анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 28 работ, в том числе 9 статей в журналах, соответствующих критериям и перечню рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ (7 в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или Web of Science), 2 статьи в европейском англоязычном международном журнале. 15 тезисов.

Получено 2 патента РФ на изобретения. «Способ ранней диагностики миокардиальной дисфункции у детей при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии» (№ 2613085 от 15.03.2017); «Способ ранней диагностики миокардиальной дисфункции у детей при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии» (№ 2631641 от 25.09.2017).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 151 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы с клинической характеристикой пациентов и описанием методов исследования, главы с описанием результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Текст иллюстрирован 50 таблицами и 13 рисунками. Библиографический указатель содержит 183 источника литературы, в том числе 71 отечественных и 112 иностранных авторов.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Когортное, проспективное, открытое нерандомизированное контролируемое клиническое исследование выполнялось на базе кардиологического отделения (зав. отделением – к.м.н. И.М. Миклошевич) научного отдела кардиологии и аритмологии (зав. отделом – д.м.н., профессор И.А. Ковалев) ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (директор – д.м.н., профессор Д.А. Морозов) с 2015 по 2019 гг. в период с 22.02. по 13.07.2018 г. – на базе Педиатрического отдела Университетского Медицинского Центра Марибора, Словения. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрено комитетом по биомедицинской этике при РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (заседание от 30.10.2015 г). Информированное согласие получено от всех родителей детей.

В работе обследованы 128 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет, которые были разделены на основную и контрольную группы. Основную группу составили 61 пациент с ранее диагностированной и генетически подтвержденной асимметричной формой ГКМП (медиана возраста 12 лет, верхний квартиль – 7,6 лет, нижний квартиль – 13,2 лет), контрольную группу – 67 здоровых детей и подростков (средний возраст $11,4 \pm 0,12$ лет) (Рисунок 1).

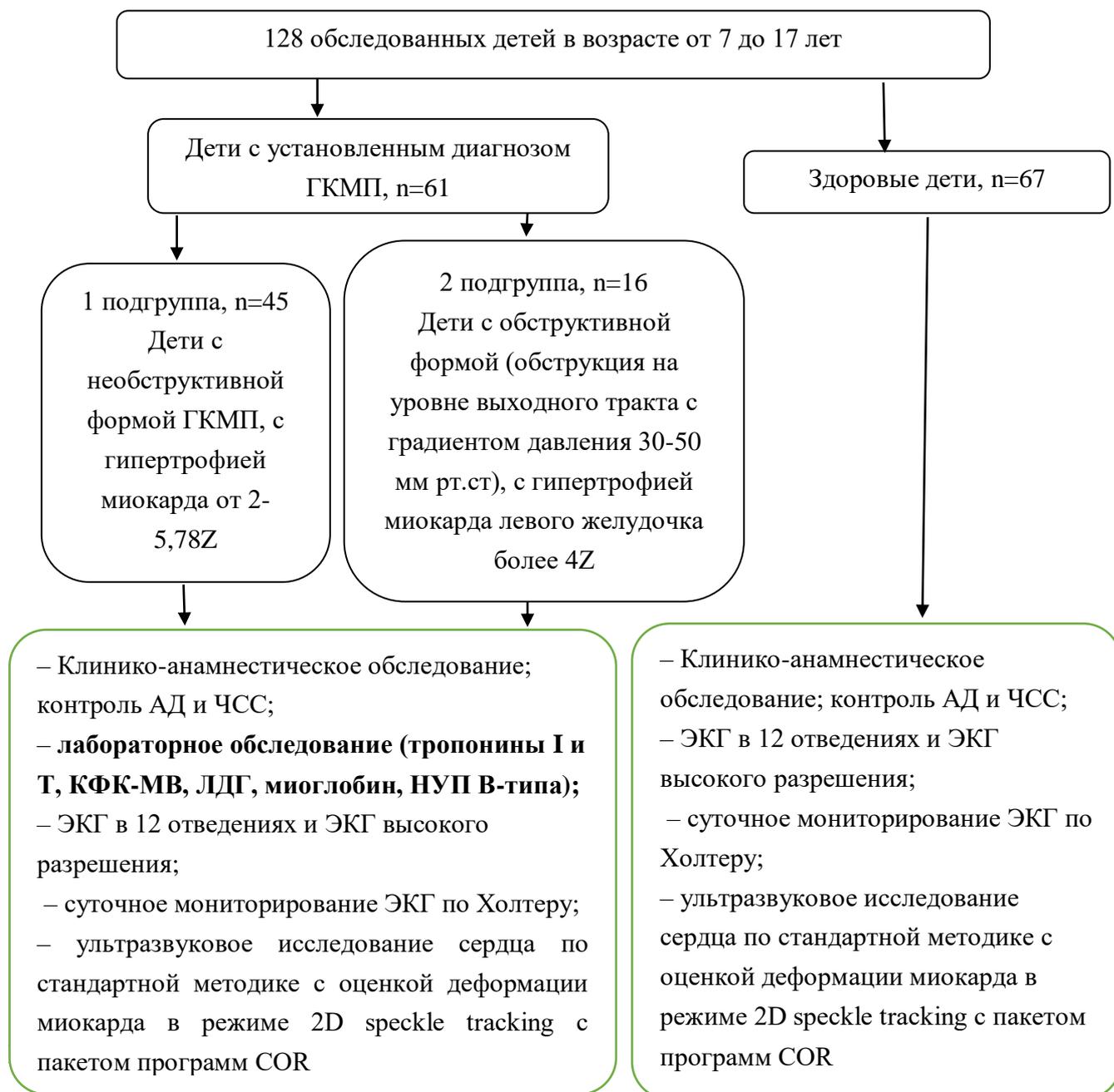


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Основная группа была подразделена на две подгруппы: первая подгруппа, n=45 – дети с неструктивной формой ГКМП, с гипертрофией миокарда от 2-5,78Z; вторая подгруппа, n=16 – дети с обструктивной формой (обструкция на уровне выходного тракта с градиентом давления 30-50 мм рт.ст), с гипертрофией миокарда левого желудочка более 4Z. Обструкция определялась на уровне выходного тракта левого желудочка с градиентом давления 30-50 мм рт. ст. как в покое, так и при нагрузочном тесте.

К критериям включения в основную группу относились: дети от 7 до 17 лет обоих полов с впервые или ранее установленным генетически подтвержденным диагнозом: гипертрофическая

кардиомиопатия, при которой отмечалась гипертрофия сегментов миокарда левого желудочка в перерасчете на относительные единицы стандартного отклонения в популяции ($Z\text{-score} > 2$); подписанное информированное согласие родителей, в том числе на проведение диагностического ультразвукового исследования сердца; умственная и физическая способность пациентов к участию в исследовании.

В критерии исключения входили: возраст младше 3 лет и старше 18 лет; врожденные пороки сердца в анамнезе; гипертрофия миокарда на фоне длительно существующей артериальной гипертензии; вторичные формы ГКМП на фоне генетических синдромов (мукополисахаридоз, муколипидоз, гликогеноз, болезнь Данон), некомпактный миокард левого желудочка; спортсмены, имеющие стаж занятий спортом не менее 4-х лет, с интенсивностью тренировок более 3 часов в день, не реже 3 раз в неделю, с диагностированной по данным эхокардиографии гипертрофией миокарда левого желудочка; часто болеющие дети; дети с длительными жалобами на нарушение носового дыхания различной этиологии (аллергический ринит, гипертрофия аденоидов, искривление носовой перегородки); дети с отсутствием социальной адаптации и с психологическими поведенческими особенностями.

Группу контроля составили 67 здоровых детей с отсутствием заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболеваний вирусного генеза за последние 3 месяца к моменту исследования, занятий профессиональным спортом.

Всем детям проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включающее физикальный осмотр, контроль артериального давления и ЧСС, тест с 6-ти минутной ходьбой, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением маркеров ишемии миокарда (тропонины I и T, КФК-МВ, ЛДГ, миоглобин) и сердечной недостаточности (НУП В-типа), ЭКГ в 12 отведениях, ЭКГ высокого разрешения, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ультразвуковое исследование сердца.

Ультразвуковое исследование сердца выполняли на аппарате Toshiba Artida фирмы Canon (Япония) по стандартной методике с использованием матричного датчика с диапазоном частот 4-6 МГц с определением показателей фракции выброса по методу Симпсона и фракции укорочения левого желудочка. Оценку деформации производили *of-line* в режиме 2D speckle tracking в 12 сегментах базального и срединного отделов левого желудочка, в субэндокардиальных и субэпикардиальных слоях миокарда. Для измерения продольной деформации, ее скорости использовали апикальные двух- трех- и четырехкамерные позиции, для оценки радиальной и циркулярной деформации и их скоростей применяли парастеральные позиции по короткой оси левого желудочка на уровне створок и папиллярных мышц митрального клапана. Векторный анализ интегральных кривых проводился программным обеспечением COR в автоматическом и полуавтоматическом режимах в трех сердечных циклах с получением среднего результата.

Статистический анализ выполняли в программной среде статистического модуля R – версия 3.6.3 (Окленд, Новая Зеландия) в интеграции SPSS Statistics 21.0 (SPSS, Chicago, USA). В работе применялись параметрические и непараметрические методы, дисперсионный, корреляционный анализ. Для основной группы гипотеза о гауссовском распределении по

критериям Колмогорова – Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk) была отвергнута. Для контрольной группы гипотеза о гауссовском распределении (нормальном распределении признака) по тем же критериям была подтверждена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали $\leq 0,05$ (Ланг Т.А., 2016).

Результаты исследования и их обсуждение

Исходя из целей исследования, мы оценили гендерные особенности детей с ГКМП. Среди пациентов основной группы было 14 (23%) девочек и 47 (77%) мальчиков, что свидетельствовало о преобладании мальчиков при ГКМП и совпадало с данными литературы (Maron, B.J., 2018) (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение детей с ГКМП по полу и возрасту (n=61), n (%)

ГКМП	Мальчики		Девочки	
	7-11 лет	12-17 лет	7-11 лет	12-17 лет
Первая подгруппа (n=45)	14 (31)	19 (42)	7 (16)	5 (11)
Вторая подгруппа (n=16)	6 (38)	6 (38)	1 (6)	3 (19)

Мы оценили длительность течения заболевания и возраст появления первых клинических симптомов. Для детей без признаков обструкции выходного тракта ЛЖ, а также с умеренной и слабовыраженной степенями гипертрофии миокарда ЛЖ было характерно позднее начало (старше 7 лет) и короткий стаж заболевания (менее 5 лет) ($p \leq 0,05$). Для них особое значение имела ранняя диагностика и последующая профилактика нарушений сократительной функции миокарда ЛЖ с целью профилактики развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти (Таблица 2).

Таблица 2 – Дебют и стаж заболевания у детей с ГКМП (n=61), n (%)

	Первая подгруппа n=45	Вторая подгруппа n=16
Дебют заболевания (лет)		
До 7	5 (11,1)	16 (100) *
7-12	34 (75,6)	-
13-17	6 (13,3)	-
Стаж заболевания (лет)		
До 1	6 (13,3)	-
До 5	39 (86,7) *	1 (6,3)
Более 5	-	15 (93,7)

Примечание: * – статистически значимые различия между группами при $p \leq 0,05$

Дальнейшее исследование включало в себя сбор жалоб и их сравнительную оценку между подгруппами (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика жалоб у детей с ГКМП (n=61), n (%)

Жалобы	Первая подгруппа, n=45	Вторая подгруппа, n=16	p
Снижение толерантности к физической нагрузке	39 (86,6)	16 (100)	0,410
Одышка при физической нагрузке	38 (84,4)	16 (100)	0,421
Головные боли	17 (37,7)	8 (50,0)	0,470
Одышка в покое	5 (11,1)	12 (75,0) *	0,0068
Загрудинные боли	5 (11,1)	12 (75,0) *	0,0068
Головокружения, связанные с коронарной недостаточностью	5 (11,1)	12 (75,0) *	0,0068
Субъективное ощущение аритмии	2 (4,4)	12 (75,0) *	0,006
Предсинкопальные состояния	2 (4,4)	4 (25,0) *	0,0285

Примечание: * – статистически значимые различия между группами при $p \leq 0,05$

У детей с необструктивной формой при слабовыраженной и умеренной гипертрофии значимо реже по сравнению с детьми с обструкцией и экстремальной гипертрофией встречались одышка в покое, загрудинные боли, головокружения, связанные с коронарной недостаточностью, субъективное ощущение аритмии, предсинкопальные состояния.

По результатам теста с 6-ти минутной ходьбой была выполнена оценка функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA (New York Heart Association) (Таблица 4).

Таблица 4 – Степень сердечной недостаточности у детей с ГКМП (n=61), n (%)

Функциональный класс	Первая подгруппа, n=45	Вторая подгруппа, n=16
ФК I	40 (88,9) *	-
ФК II	5 (11,1)	16 (100) **

Примечание: * – статистически значимые различия между классами; ** – статистически значимые различия между группами, $p \leq 0,05$

У большинства детей (86,6%) с необструктивной формой ГКМП при слабовыраженной и умеренной степенях гипертрофии определялся ФК I (88,9%) сердечной недостаточности, у 11,1% детей с экстремальной гипертрофией и у всех детей с обструктивной формой заболевания и экстремальной гипертрофией миокарда ЛЖ отмечался ФК II сердечной недостаточности. У всех обследованных детей семейный анамнез был отягощен (различия статистически не значимы) по ГКМП, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда.

Были проанализированы данные семейного анамнеза детей с ГКМП (Таблица 5).

Таблица 5 – Структура семейного анамнеза у детей с ГКМП (n=61), n (%)

Нозология	Первая подгруппа, n=45	Вторая подгруппа, n=16
ГКМП	39 (86,6)	12 (75,0)
АГ	36 (80,0)	14 (87,5)
ИБС	29 (64,4)	15 (93,8)
Внезапная сердечная смерть	24 (53,3)	9 (56,3) *
ИМ	18 (40,0)	11 (68,8)
ППС	17 (37,7)	7 (43,8)
Ранняя смерть (до 40 лет)	14 (31,1)	8 (50,0) *
ХПН	7 (15,5)	6 (37,5)
ВПС	5 (11,1)	2 (12,5)
Сахарный диабет	5 (11,1)	4 (25,0)
Ожирение	4 (8,8)	9 (56,3) *

Примечание: * – статистически значимые различия между группами при $p \leq 0,05$

Частота внезапной сердечной смерти, ранней смерти и ожирения у родственников детей с обструктивной формой заболевания и экстремальной гипертрофией миокарда ЛЖ была статистически значимо выше по сравнению с необструктивной формой при слабовыраженной и умеренной гипертрофии.

В исследуемую когорту, согласно протоколу исследования, вошли дети, наблюдавшиеся в Институте Вельтищева с подтвержденным генетически диагнозом ГКМП и имеющие мутации генов, кодирующих синтез белков саркомерного комплекса (Таблица 6).

Таблица 6 – Представленность генов саркомерного комплекса, вовлеченных в патологический процесс у детей с ГКМП (n=61), n (%), $p \geq 0,05$

Гены саркомерного комплекса	Первая подгруппа n=45	Вторая подгруппа n=16
MYBPC 3	42 (93,3)	11 (68,6)
MYH 7	3 (6,7)	2 (12,5)
Сочетанные мутации	-	3 (18,9)

Большинство детей имели семейные генетические формы ГКМП, мутации «de novo» (DNM) были у 6 (13,3%) детей с необструктивной формой при слабовыраженной и умеренной гипертрофии. Несмотря на единый генетический субстрат ГКМП у большинства исследуемых детей, отмечалась разность фенотипического проявления заболевания от слабовыраженных клинических проявлений, без признаков сердечной недостаточности до ярко выраженных клинических проявлений и признаков сердечной недостаточности.

Согласно полученным данным у детей с необструктивной формой при слабовыраженной

и умеренной гипертрофии такие сопутствующие заболевания как ожирение, вторичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита, поллиноз, аллергический дерматит встречались статистически значимо реже, чем у детей с обструктивной формой заболевания и экстремальной гипертрофией миокарда ЛЖ. В то же время расстройства вегетативной нервной системы диагностировались статистически значимо чаще у детей с необструктивной формой при слабовыраженной и умеренной гипертрофии.

Ожирение среди сопутствующих заболеваний статистически значимо чаще встречалось у детей второй подгруппы. Можно предположить, что значительное увеличение постнагрузки и нейроэндокринная активация могут дополнительно увеличить массу левого желудочка и неблагоприятно влиять на клинические проявления заболевания и на степень выраженности обструкции у детей с ГКМП.

Следующим этапом явилось изучение показателей глобальной деформации миокарда левого желудочка (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели глобальной деформации миокарда ЛЖ у здоровых детей (n=67), M±SD, Me, (min-max)

Показатели	Дети 7-11 лет (n=30)			Дети 12-17 лет (n=37)		
	M±SD	Me	min-max	M±SD	Me	min-max
Продольная деформация, %	-20,7±2,2	-21,4	-19,7 -26,5	-23,7±2,7 * *p=0,0001	-22,4	-19,4-29,4
Скорость продольной деформации, с ⁻¹	-0,71±0,14	-0,72	-0,69-0,73	-0,74±0,19	-0,75	-0,68-0,77
Радиальная деформация, %	33,9±5,6 **p=0,0001 ***p=0,003	31,9	22-34	36,1±11,0 **p=0,0001 ***p=0,019	32,4	20,4-42,2
Скорость радиальной деформации, с ⁻¹	2,18±0,12 **p=0,0001 ***p=0,0001	2,15	1,08-2,24	2,35±0,35 * *p=0,014 **p=0,0001 ***p=0,0001	2,64	1,09-2,69
Циркулярная деформация, %	-30,4±2,4 **p=0,0001	-31	-21,3-32,8	-30,9±7,2 **p=0,0001	-33	-20,4-39,1
Скорость циркулярной деформации, с ⁻¹	-1,4±0,13 **p=0,0001	-1,43	-0,74-1,81	-1,54±0,33 * *p=0,032 **p=0,0001	-1,69	-0,74-1,98

Примечание: *- статистически значимые различия между группами; ** - статистически значимые различия по сравнению с продольной деформацией и скоростью продольной деформации в группе; *** - статистически значимые различия по сравнению с циркулярной деформацией и скоростью циркулярной деформации в группе, p≤0,05

В процессе исследования было установлено, что у здоровых подростков 12-17 лет по сравнению с детьми 7-11 лет отмечается статистически значимое преобладание глобальной и сегментарной продольной деформации, скорости радиальной и циркулярной глобальной и сегментарной деформации миокарда левого желудочка.

Для оценки кинетики сердца послойно были построены гистограммы плотности распределения значений деформаций субэндокардиального и субэпикардиального слоев миокарда (Рисунок 2).

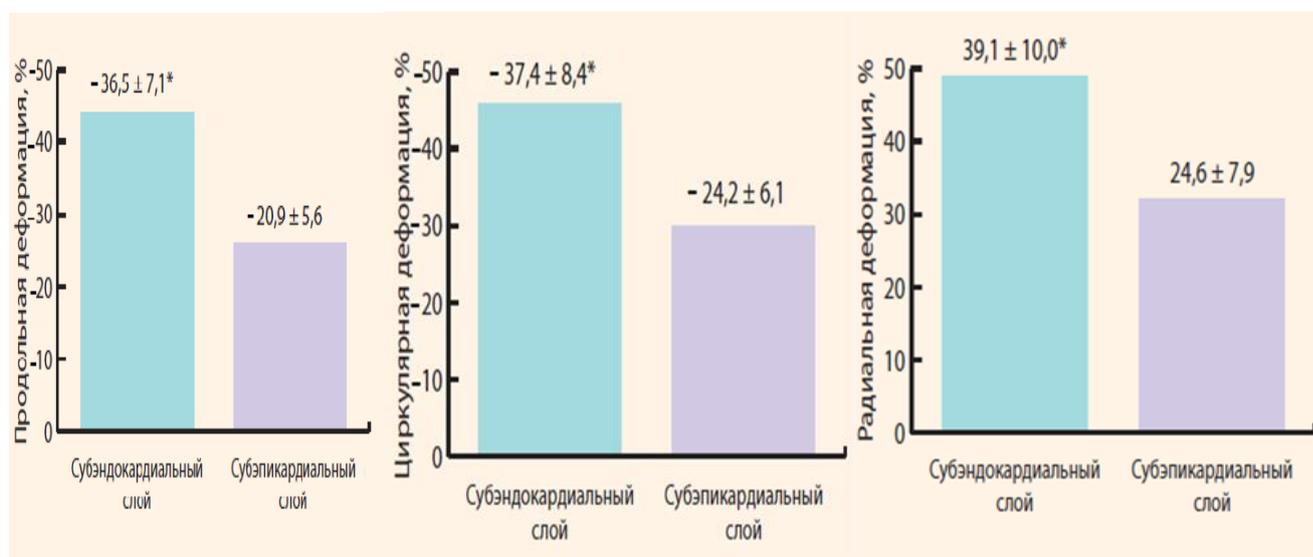


Рисунок 2 – Гистограммы распределения значений показателей глобальных продольной, радиальной и циркулярной деформаций субэндокардиальных, субэпикардиальных слоев миокарда у здоровых детей

Примечание: * – статистически значимые различия при $p \leq 0,05$

У здоровых детей и подростков наблюдались статистически значимые более высокие показатели деформации в субэндокардиальном слое по сравнению с субэпикардиальным слоем миокарда, что, по-видимому, связано с особенностями кинетики сердца (движение миокарда начинается в субэндокардиальных слоях и поступательно завершается в субэпикардиальных). При дисперсионном анализе было выявлено увеличение дисперсии с возрастом. Наиболее однородное распределение в диапазонах доверительных интервалов отмечалось при оценке глобальной радиальной деформации миокарда, а также скорости циркулярной деформации.

Для выявления ранних нарушений сократительной функции у детей с ГКМП мы оценили показатели глобальной систолической функции левого желудочка (Рисунок 3, Таблица 8).

Фракции выброса и укорочения левого желудочка были ниже нормативных значений у 5 (11,1%) детей без обструкции, но с экстремальной гипертрофией и у всех пациентов во второй подгруппе, что явилось статистически значимым различием ($p=0,0001$).

Показатели глобальной продольной деформации и ее скорости были снижены вследствие нарушения сократимости гипертрофированных сегментов миокарда в обеих группах у всех пациентов. Снижение глобальной радиальной и циркулярной деформации, их скоростей наблюдалось у всех детей во второй подгруппе и у 39 (86,6%) пациентов первой подгруппы.

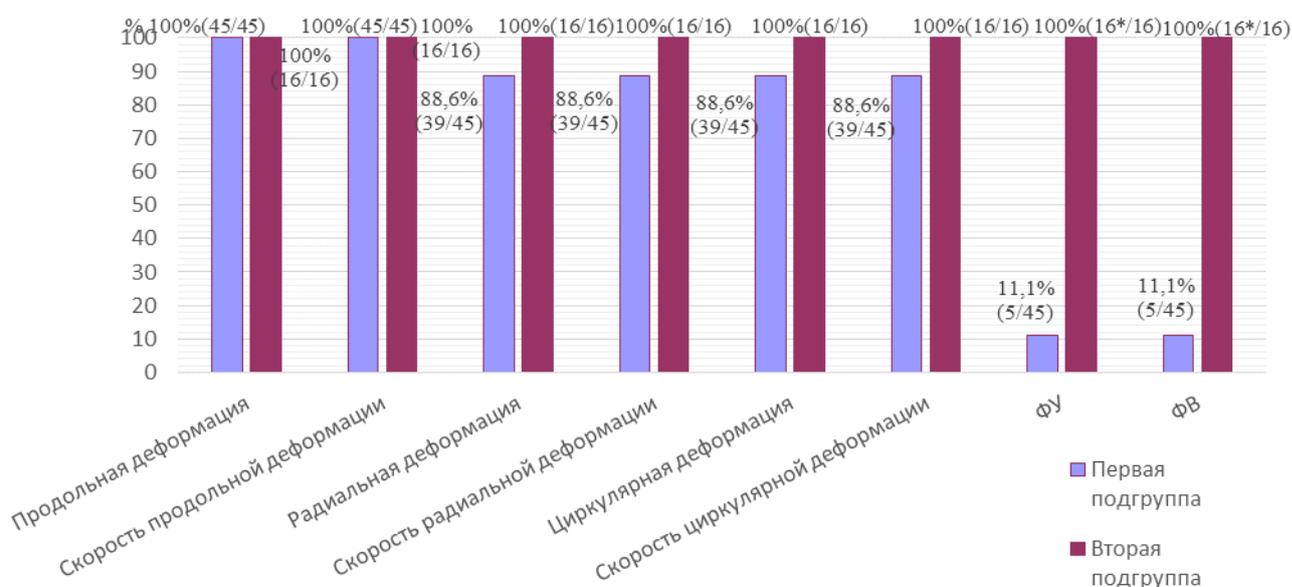


Рисунок 3 – Частота изменений показателей глобальной систолической функции у детей с ГКМП

Примечание: * – статистически значимые различия при $p \leq 0,05$

Таблица 8 – Показатели глобальной систолической функции левого желудочка у детей с ГКМП (n=61), Me [Q25; Q75], (min-max), значение p, по Mann-Whitney, U Test

Показатели	Первая подгруппа, (n=45)		Вторая подгруппа, (n=16)	
	Me [Q25; Q75]	min-max	Me [Q25; Q75]	min-max
Продольная деформация, %	-10,44* [-10; -16]	-9,33 - 18,4	-8,24 [-5; -10]	-0,49 - 14,42
Скорость продольной деформации, с ⁻¹	-10,44* [-10; -16]	-0,46 - 0,66	-0,35 [-0,32; -0,49]	-0,22 - 0,61
Радиальная деформация, %	-0,61* [-0,50; -0,63]	8,44 - 39,6	13,42 [9; -15]	0,89 - 18,1
Скорость радиальной деформации, с ⁻¹	19,14* [18; 32]	0,82 - 2,77	0,87 [0,86; 0,98]	0,65 - 1,02
Циркулярная деформация, %	1,02* [0,99; 1,89]	-8,9 - 33,5	-12,29 [-7; -12]	-0,69 - 16,2
Скорость циркулярной деформации, с ⁻¹	-18,11* [-15; -28]	-0,12 - 1,4	-0,48 [-0,42; -0,63]	-0,32 - 0,71
Фракция укорочения, %	-0,56* [-0,49; -1,01]	26 - 36	22 [21; 24]	20 - 26
Фракция выброса, %	30* [27; 32]	58 - 68	52 [50; 54]	48 - 58

Примечание: * – статистически значимые различия при $p \leq 0,05$

При анализе глобальной деформации отмечалось статистически значимое отличие показателей деформации и их скоростей у детей в первой подгруппе по сравнению со второй. Степень снижения показателей деформации во второй подгруппе была более выражена по сравнению со степенью снижения фракций выброса и укорочения левого желудочка. Были выявлены статистически значимые отличия показателей продольной деформации и ее скорости во всех исследуемых сегментах в первой подгруппе по сравнению со второй.

Проведен анализ деформации в каждом исследуемом сегменте. Отмечалось снижение продольной деформации в передне-и ниже-перегородочных, передних, передне-боковых сегментах у детей в первой подгруппе при компенсаторном увеличении значений деформации в контралатеральных сегментах (нижне-боковых и нижних). В аналогичных сегментах у детей во второй подгруппе определялось статистически значимое снижение деформации, при этом в контралатеральных сегментах было менее выраженное компенсаторное увеличение деформации, а также резкое снижение минимальных значений показателей деформации.

При анализе сегментарной радиальной и циркулярной деформаций было выявлено статистически значимое преобладание показателей во всех сегментах, кроме передне-боковых, в первой подгруппе по сравнению со второй. Отмечалось снижение деформаций в передне-и ниже-перегородочных, передних, передне-боковых сегментах, но менее выраженное по сравнению с показателями продольной деформации, компенсаторное увеличение значений деформации в контралатеральных сегментах (нижне-боковых и нижних).

Оценка диаграмм размаха значений сегментарной продольной, радиальной и циркулярной деформации субэндокардиального и субэпикардиального слоев миокарда у детей с ГКМП показала более высокие значения в субэндокардиальном слое миокарда по сравнению с субэпикардиальным слоем, что, по-видимому, связано с укорочением субэндокардиальных и одновременным растяжением субэпикардиальных волокон, в результате чего степень деформации увеличивается по направлению к субэндокарду, и, как следствие, более высокие значения наблюдаются в субэндокарде по сравнению с субэпикардом.

При оценке скорости сегментарной радиальной деформации определялось статистически значимое преобладание показателей во всех сегментах, кроме ниже-боковых, а при анализе скорости циркулярной деформации – в передне-перегородочных, передне-боковых и передних в первой подгруппе по сравнению со второй. Было выявлено снижение скорости деформаций в передне-перегородочных, передних, передне-боковых сегментах, но менее выраженное по сравнению с показателями скорости продольной деформации, а также компенсаторное увеличение значений скорости деформации в контралатеральных сегментах (нижне-боковых и нижних), что может свидетельствовать о более стабильном характере изменений скоростей сегментарной радиальной и циркулярной деформации.

Дальнейшим этапом нашей работы явилось изучение гипертрофии и ее связи с показателями деформации миокарда левого желудочка. При анализе показателей толщины сегментов миокарда левого желудочка в систолу и диастолу в зависимости от возраста были получены статистически значимые отличия у детей с обструктивной формой ГКМП по сравнению с необструктивной формой. Это свидетельствовало о преобладании степени

гипертрофии при обструктивной форме по сравнению с необструктивной формой заболевания. При этом наибольшие значения показателей толщины миокарда колебались в пределах в систолу 46-53 мм и диастолу 45-50 мм (6,02-6,13 Z) у детей с обструктивной формой ГКМП. При необструктивной форме преобладала умеренная степень гипертрофии миокарда (3-4 Z) левого желудочка (75,6%) по сравнению со слабовыраженной (2-3 Z) степенью (13,3%) и экстремальной степенью (11,1%). Экстремальная степень гипертрофии миокарда (более 4 Z) наблюдалась у всех детей во второй подгруппе.

Гипертрофия миокарда в 100% случаев у детей обеих групп наблюдалась в передних, передне-и ниже-перегородочных базальных и срединных сегментах левого желудочка. Гипертрофия нижних и срединных сегментов, ниже-боковых базальных и срединных сегментов (4% и 4%; 7% и 11% соответственно) миокарда левого желудочка у детей первой подгруппы встречалась статистически значимо реже по сравнению со второй подгруппой (63% и 88%; 100% и 100% соответственно, $p \leq 0,05$).

По результатам анализа взаимосвязи толщины миокарда и показателей деформации миокарда был построен трехмерный график зависимости деформации миокарда от толщины миокарда на протяжении одного сердечного цикла (Рисунок 4).

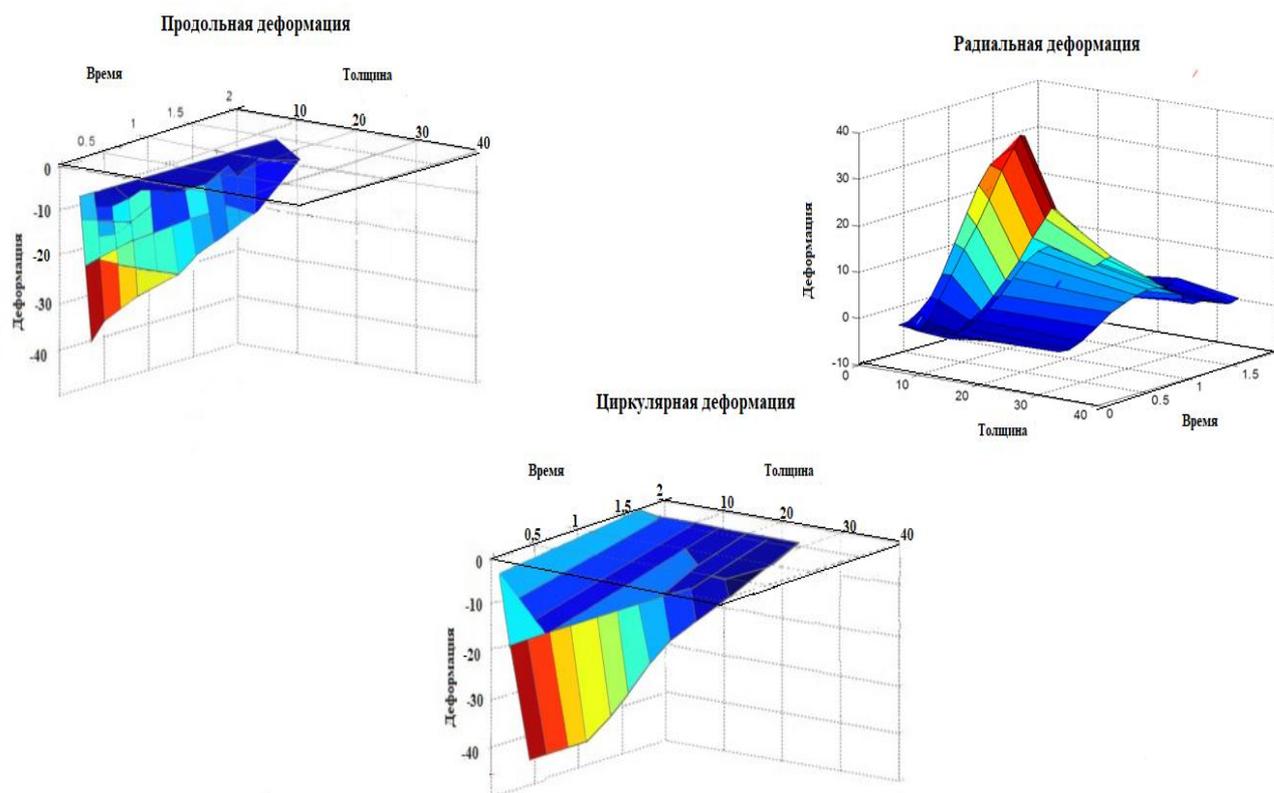


Рисунок 4 – Зависимость продольной, радиальной, циркулярной деформации миокарда левого желудочка от толщины миокарда на протяжении одного сердечного цикла

Установлено, что у детей с ГКМП при увеличении толщины миокарда левого желудочка более 2,48Z отмечается снижение продольной деформации ниже нормативных значений, нарастание радиальной и отсутствие изменений циркулярной деформаций. Дальнейшее

снижение радиальной деформации наблюдается при толщине миокарда более 4,24Z, циркулярной деформации – более 3,16Z. Взаимосвязь гипертрофии миокарда и продольной деформации имеет обратную линейную зависимость: чем меньше показатели деформации, тем больше толщина миокарда. Радиальная деформация при увеличении толщины миокарда сначала имеет тенденцию к компенсаторному нарастанию, затем при увеличении толщины миокарда более 4,24Z снижается ниже нормативных значений. Циркулярная деформация также, как и продольная имеет обратную линейную зависимость, но с более длительным сохранением нормальных значений при нарастании гипертрофии миокарда.

Следующей задачей нашей работы явилось исследование взаимосвязи между биохимическими маркерами ишемии, сердечной недостаточности и деформацией миокарда у детей с ГКМП. При биохимическом исследовании сыворотки крови отмечалось увеличение уровня биохимических маркеров ишемии миокарда (миоглобина, ЛДГ, КФК-МВ, тропонинов I и T) и хронической сердечной недостаточности (НУП В-типа) выше референтных значений у детей во второй подгруппе. Полученные показатели статистически значимо отличались от аналогичных показателей у пациентов первой подгруппы.

Анализ взаимосвязи между параметрами глобальной деформации миокарда и биохимическими маркерами ишемии миокарда и хронической сердечной недостаточности показал, что у детей во второй подгруппе были выявлены статистически значимые средние обратные связи между продольной, радиальной и циркулярной деформациями миокарда левого желудочка и тропонинами I ($r=-0,67$; $-0,59$; $-0,62$) и T ($r=-0,62$; $-0,60$; $-0,61$) сыворотки крови. Отмечалась средняя обратная связь между продольной деформацией и менее выраженные умеренные обратные связи между радиальной и циркулярной деформацией и КФК-МВ ($r=-0,62$; $-0,48$; $-0,49$). Наблюдались умеренные обратные связи всех параметров деформации с миоглобином и слабые обратные связи с ЛДГ. Аналогичные корреляционные связи были получены при оценке скоростей деформации миокарда левого желудочка.

Кроме того, у данной когорты пациентов была установлена статистически значимая сильная обратная связь между фракцией укорочения ЛЖ и тропонином I ($r=-0,75$), средняя связь с тропонином T ($r=-0,66$), умеренная связь с КФК-МВ ($r=-0,48$) и миоглобином ($r=-0,36$), слабая связь с ЛДГ ($r=-0,28$). Оценка взаимосвязи фракции выброса с биохимическими маркерами ишемии миокарда показала статистически значимую умеренную отрицательную корреляционную связь с КФК-МВ ($r=-0,48$), тропонинами I ($r=-0,40$) и T ($r=-0,40$), миоглобином ($r=-0,32$), слабую связь с ЛДГ ($r=-0,29$). Были выявлены статистически значимые средние обратные связи между продольной деформацией ($r=-0,61$), ее скоростью ($r=-0,58$), фракцией укорочения ($r=-0,62$) и фракцией выброса ($r=-0,54$), умеренные обратные связи между радиальной ($r=-0,43$), циркулярной ($r=-0,48$) деформациями, их скоростями ($r=-0,41$; $-0,45$) и НУП В-типа. У детей в первой подгруппе в отличие от второй теснота связей между показателями была менее выражена и колебалась от слабой до умеренной.

В ходе работы были проанализированы результаты ЭКГ и изучена связь между показателями деформации миокарда и электрографическими признаками ишемии миокарда у детей с ГКМП. У детей во второй подгруппе по сравнению с первой были получены

статистически значимые отличия брадикардии ($p=0,034$), ЭКГ признаков гипертрофии миокарда таких, как отклонение электрической оси влево ($p=0,019$), преобладание зубца R в отведении I, V₆ над зубцом S ($p=0,0397$), преобладание зубца S в отведении V₁ над зубцом R ($p=0,0397$); признаков ишемии миокарда – инверсия зубца T ($p=0,01$) и снижение сегмента ST ($p=0,018$) в отведениях I, II, V₅, V₆, а также различных нарушений ритма и проводимости, к которым относились желудочковая экстрасистолия ($p=0,024$), атриовентрикулярная блокада I степени ($p=0,05$), расширение комплекса QRS в отведениях V₁-V₃ ($p=0,01$), неполная блокада передней левой ветви пучка Гиса ($p=0,033$), увеличение продолжительности терминальной активации ($p=0,029$). Такие нарушения, как глубокий зубец Q в отведениях V₁-V₃, атриовентрикулярная блокада II степени, феномен WPW, выявление эпсилон волны (eW) в отведениях V₁-V₃ были отмечены только у детей во второй подгруппе.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру у детей во второй подгруппе по сравнению с первой показало статистически значимые отличия нарушений ритма и проводимости, таких как желудочковая экстрасистолия ($p=0,024$), атриовентрикулярная блокада I степени ($p=0,05$); повышение вариабельности ритма сердца ($p=0,034$) и снижение циркадного профиля ($p=0,034$). Статистически значимых различий между изменением интервала QT в двух группах не было. Вторичное удлинение интервала отмечалось у детей с выраженной гипертрофией миокарда (в 3-7 сегментах) на фоне приема β -адреноблокаторов. Атриовентрикулярная блокада II степени, феномен WPW, паузы ритма ≥ 3000 мсек были отмечены только у детей с обструктивной формой ГКМП и экстремальной степенью гипертрофии.

Корреляционный анализ показал, что у детей во второй подгруппе по сравнению с первой к наиболее статистически значимым относились умеренные обратные связи между ЭКГ признаками гипертрофии (преобладание зубца R в отведении I, V₆ над зубцом S; зубца S в отведении V₁ над зубцом R) и продольной ($r=-0,51$; $-0,50$) и радиальной деформацией ($r=-0,54$; $-0,49$), а также между ЭКГ признаками ишемии миокарда (снижение сегмента ST в отведениях I, II, V₅, V₆) и продольной ($r=-0,61$), радиальной ($r=-0,59$), циркулярной ($r=-0,56$) деформацией и их скоростями ($r=-0,60$; $-0,63$; $-0,58$); нарушениями проводимости (неполная блокада передней левой ветви пучка Гиса) и продольной деформацией ($r=-0,53$) и ее скоростью ($r=-0,53$).

Между показателями радиальной деформации и такими ЭКГ-признаками гипертрофии миокарда, как преобладание зубца R над S в отведениях I, V₆ и преобладание зубца S над зубцом R в отведении V₁ у детей в первой подгруппе были выявлены прямые умеренные корреляционные связи ($r=0,42$; $0,42$), у пациентов во второй подгруппе – обратные связи.

Таким образом, кардиологическое обследование детей с ГКМП должно включать не только общепринятые клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования сердца, но и ультразвуковую оценку деформации миокарда в сопоставлении с данными ЭКГ, степенью гипертрофии миокарда, биохимическими маркерами ишемии миокарда, хронической сердечной недостаточности. Это будет способствовать ранней диагностике нарушений систолической функции миокарда, что является приоритетной задачей на пути профилактики прогрессирования заболевания, предотвращения жизнеугрожающих состояний и внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией.

ВЫВОДЫ

1. У большинства детей с необструктивной формой ГКМП при слабовыраженной и умеренной степени гипертрофии миокарда ЛЖ отмечались неспецифические клинические симптомы, дебют заболевания пришёлся на возраст старше 7 лет ($p \leq 0,05$), стаж заболевания составил не более 5 лет ($p \leq 0,05$) по сравнению с детьми с обструктивной формой ГКМП и экстремальной гипертрофией миокарда ЛЖ. Частота ранней смерти и ожирения в семьях детей с обструктивной формой ГКМП и экстремальной гипертрофией миокарда ЛЖ была статистически значимо выше (50,0% vs 31,1%; 56,3% vs 8,8%) по сравнению с семьями детей с необструктивной формой ГКМП.

2. У всех детей с ГКМП наблюдалось снижение глобальной продольной деформации ЛЖ ($< -19\%$) и ее скорости ($< -0,68\text{с}^{-1}$). У большинства детей (86,6%) с необструктивной формой ГКМП при различных степенях гипертрофии с преобладанием ФК I (88,9%) сердечной недостаточности и у всех детей с обструктивной формой заболевания и экстремальной гипертрофией миокарда ЛЖ с ФК II сердечной недостаточности отмечалось снижение глобальной радиальной ($< 20\%$) и циркулярной деформации ($< -20\%$), их скоростей ($< 1,08\text{с}^{-1}$ и $< -0,74\text{с}^{-1}$).

3. Изменения показателей сегментарной деформации миокарда ЛЖ у детей с ГКМП отражали ранние нарушения систолической функции, имели неоднородный характер: снижение в гипертрофированных сегментах, наиболее выраженное при экстремальной гипертрофии миокарда, и компенсаторное преобладание в контралатеральных интактных сегментах.

4. У детей с ГКМП отмечалась обратная линейная зависимость гипертрофии и продольной и циркулярной деформации миокарда ЛЖ: чем больше толщина миокарда ($> 2,48Z$ для продольной и $> 3,16Z$ для циркулярной деформации), тем меньше показатели деформации. Радиальная деформация при увеличении толщины миокарда ($> 2Z$) сначала имела тенденцию к компенсаторному нарастанию, затем при увеличении толщины $> 4,24Z$ снижалась ниже нормативных значений.

5. У детей с обструктивной формой ГКМП и экстремальной гипертрофией ЛЖ выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи между КФК-МВ, тропонинами I, T и показателями глобальной продольной ($r = -0,62$; $-0,67$; $-0,62$), радиальной ($r = -0,48$; $-0,59$; $-0,60$) и циркулярной деформации ($r = -0,49$; $-0,62$; $-0,61$), между НУП-В типа и продольной деформацией ($r = -0,61$) и ее скоростью ($r = -0,58$) по сравнению с необструктивной формой и преобладанием слабовыраженной и умеренной гипертрофией ЛЖ.

6. У детей с обструктивной формой ГКМП и экстремальной гипертрофией при сравнении с необструктивной формой с преобладанием слабовыраженной и умеренной гипертрофии определялись статистически значимые обратные корреляционные связи между ЭКГ признаками гипертрофии (преобладание зубца R в отведении I, V_6 над зубцом S; зубца S в отведении V_1 над зубцом R) и продольной ($r = -0,51$; $-0,50$) и радиальной деформацией ($r = -0,54$; $-0,49$); ЭКГ признаками ишемии миокарда (снижение сегмента ST в отведениях I, II, V_5 , V_6) и продольной ($r = -0,61$), радиальной ($r = -0,59$), циркулярной ($r = -0,56$) деформацией и их

скоростями ($r=-0,60$; $-0,63$; $-0,58$); нарушениями проводимости (неполная блокада передней левой ветви пучка Гиса) и продольной деформацией ($r=-0,53$) и ее скоростью ($r=-0,53$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с установленным диагнозом ГКМП или с подозрением на ГКМП необходимо проводить расширенное кардиологическое обследование, учитывая маловыраженность клинических симптомов, возраст дебюта и стаж заболевания, данные семейного анамнеза.

2. При проведении кардиологического обследования детей с ГКМП целесообразно определение биохимических маркеров ишемии миокарда (тропонины Т и I, КФК МВ, ЛДГ, миоглобин), хронической сердечной недостаточности (НУП-В типа) в сыворотке крови.

3. В кардиологическое обследование детей с ГКМП необходимо включать ультразвуковую оценку показателей как глобальной, так и сегментарной деформации миокарда левого желудочка и их скоростей, которые могут быть использованы в качестве ранних маркеров нарушения систолической функции.

4. Для определения тактики ведения детей с ГКМП детским кардиологам и педиатрам целесообразно учитывать взаимосвязь между гипертрофией и показателями глобальной деформации миокарда левого желудочка, полученными при ультразвуковом исследовании сердца, а также степень гипертрофии миокарда с использованием Z score factor.

5. У детей с ГКМП при анализе ЭКГ признаков гипертрофии и ишемии миокарда следует обращать внимание на показатели глобальной и сегментарной деформации миокарда левого желудочка, снижение которых является более чувствительным в оценке ранних кардиальных нарушений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С., Довгань М.И. Исследование кинетики миокарда в клинической практике: нормативные показатели деформации, ротации, скручивания // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 32-36.

2. **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С., Довгань М.И., Подольский В.А. Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 5. – С. 70-74.

3. **Черных Н.Ю.** Новые технологии эхокардиографии в диагностике ранних признаков миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей // Тезисы XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых. М., 2017. – С. – 237.

4. **Черных Н.Ю.** Способ ранней диагностики миокардиальной дисфункции у детей при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии / **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С. // Патент РФ № 2613085 от 15.03.2017. Заявка № 2016110872 от 25.03.2016.

5. **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С., Тарасова А.А., Шигабеев И.М. Взаимосвязь радиальной деформации миокарда левого желудочка и тропонинов I, М сыворотки крови у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Тезисы XVI Российского конгресса «Инновационные

технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение к журналу. – 2017. – Т.62. – № 4.– С. 164-165.

6. **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С., Тарасова А.А., Шигабеев И.М. Оценка радиальной деформации миокарда левого желудочка у детей с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией // Тезисы 4-го съезда специалистов ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа. Ультразвуковая и функциональная диагностика. Приложение к журналу. – 2017. – № 4 – С. 34.

7. Olga Groznova , **Nadegda Chernykh** , Mikhail Dovgan , Vladislav Podolsky Change of myocardial deformation as an early marker of myocardial dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy in children // Materials of 7-th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Barcelona. – 2017.– P. 507.

8. **Черных Н.Ю.** Способ ранней диагностики миокардиальной дисфункции у детей при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии / **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С., Подольский В.А. // Патент РФ № 2631641 РФ от 25.09.2017. Заявка № 2016143148 от 02.11.2016.

9. Грознова О.С., **Черных Н.Ю.**, Тарасова А.А. Диагностика систолической миокардиальной дисфункции: анализ деформации миокарда // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 2. – С. 53-57.

10. **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С., Тарасова А.А., Шигабеев И.М. Показатели радиальной деформации сегментов миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Тезисы VIII съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири. Ультразвуковая и функциональная диагностика. Приложение к журналу. – 2018. – № 1. – С. 109.

11. **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С., Тарасова А.А., Шигабеев И.М. Анализ взаимосвязи радиальной деформации миокарда левого желудочка и биохимических маркеров ишемии миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Тезисы VIII съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири. Ультразвуковая и функциональная диагностика. Приложение к журналу. – 2018. – № 1. – С. 109.

12. **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С., Тарасова А.А. Взаимосвязь натрийуретического пептида В-типа и деформации миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Сборник научных трудов XXXX Юбилейной итоговой научной конференции молодых ученых. МГМСУ им. А. И. Евдокимова. М., 2018. – С. 194-195.

13. **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С., Тарасова А.А., Шигабеев И.М. Биохимические маркеры ишемии, сердечной недостаточности и деформация миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. – № 10. – С. 80-84.

14. **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С., Тарасова А.А. Деформация миокарда и хроническая сердечная недостаточность у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Материалы XVII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение к журналу. – 2018. – Т. 63. – № 4. – С. 200-201.

15. **Черных Н.Ю.**, Тарасова А.А., Грознова О.С. Деформация миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Тезисы 6-го съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России. Ультразвуковая и функциональная диагностика. Приложение к журналу. – 2018. – № 3. – С. 101.

16. **Черных Н.Ю.** Сравнительный анализ методов магнитно-резонансной томографии и 2D speckle tracking в оценке локальной сократимости миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Сборник научных трудов XLI итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ имени А. И. Евдокимова. М., 2019. – С. 233-235.

17. Тарасова А.А., **Черных Н.Ю.**, Грознова О.С., Шигабеев И.М. Показатели деформации миокарда левого желудочка у здоровых детей и подростков // Тезисы VIII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине с

международным участием. Часть II. Ультразвуковая и функциональная диагностика. Приложение к журналу. – 2019. – № 3. – С. 88.

18. **Черных Н.Ю.**, Тарасова А.А., Грознова О.С., Шигабеев И.М. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда левого желудочка у здоровых детей и подростков // Тезисы XVIII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение к журналу. – 2019. – Т.64. – № 4. – С. 213.

19. **Nadezhda Chernykh**, Alla Tarasova, Olga Groznova. Strain indicators in the assessment of systolic myocardial function in a boy with hypertrophic cardiomyopathy: a case report // ACTA MEDICO-BIOTECNICA. – 2020. – Vol.13. – № 1. – P. 21-25.

20. **Черных Н.Ю.**, Тарасова А.А., Грознова О.С. Оценка деформации миокарда левого желудочка в режиме 2D – speckle – tracking у здоровых детей и подростков // Медицинский совет. Педиатрия. – 2020. – № 18. – С. 152-161.

21. **Черных Н.Ю.**, Тарасова А.А., Грознова О.С., Шигабеев И.М. Деформация миокарда левого желудочка и электрокардиографические изменения у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Медицинский совет. Педиатрия. – 2021. – № 11. – С. 124-132.

22. **Черных Н.Ю.**, Тарасова А.А., Грознова О.С., Шигабеев И.М. Оценка показателей сегментарной деформации миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 5. – С. 46-52.

23. **Черных Н.Ю.**, Тарасова А.А., Грознова О.С., Шигабеев И.М. Оценка связи деформации миокарда левого желудочка и электрокардиографических изменений у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Тезисы XX Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение к журналу. – 2021. – Т. 66. – № 4. – С. 236-237.

24. **Nadezhda Chernykh**, Alla Tarasova, Olga Groznova. 2D speckle-tracking in assessment of myocardial strain in children with hypertrophic cardiomyopathy // ACTA MEDICO-BIOTECNICA. – 2021. Vol.14. – № 1. – P. 11–19.

25. **Черных Н.Ю.**, Тарасова А.А., Грознова О.С. Оценка взаимосвязи гипертрофии и деформации миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Тезисы XXI Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67. – № 4. – С. 257.

26. **Черных Н.Ю.**, Тарасова А.А., Грознова О.С. Гипертрофия и деформация миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Медицинский совет. Кардиология. – 2023. – Т.17. – № 16. – С. 154-161.

27. Тарасова А.А., Грознова О.С., **Черных Н.Ю.** Клиническое значение деформации миокарда левого желудочка у детей с гипертрофической кардиомиопатией // Медицинский алфавит. – 2024. – № 30. – Серия «Современная функциональная диагностика». – № 4. – С. 36–41.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ

ЛЖ – левый желудочек

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

НУП В-типа – натрийуретический пептид В-типа

ФК – функциональный класс

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография