

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК:616.127:615.2:616.155.194.8-053.2

Хаджиева ЗИЛОЛА УЛУГБЕК КИЗИ

**Клиническое значение тканевых ферментов и кардиомаркеров в течении
кардиомиопатий у детей**

по специальности 5А 510201-Педиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА**

**Научный руководитель:
к.м.н. Ахмедова Н.Р.**

Ташкент -2018

АННОТАЦИЯ

Кардиомиопатии (КМП) — тяжелые заболевания, которые характеризуется снижением сократительной функции миокарда, обусловленной первичным внутренним дефектом поврежденных кардиомиоцитов и кардиомегалией. Это сопровождается прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью, часто рефрактерной к проводимой терапии (Шматкова Ю.В. и со авт., 2006, Линяева В.В. и соавт., 2014;)

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности данной проблемы и предопределяет цели настоящей работы.

Целью исследования явилось изучение клиническое значение тканевых ферментов и кардиомаркеров в течении кардиомиопатий у детей.

В результате проведенных нами исследований выявлена, что клиническая симптоматика у детей с кардиомиопатиями характеризуется кардиомегалией, хроническим прогрессирующим течением и прогрессирующей сердечной недостаточностью, выраженность которых зависит от формы кардиомиопатии. Установлено, что уровень тропонина у детей с кардиомиопатиями независимо от формы заболевания соответствует допустимым значениям ($p > 0,05$), что свидетельствует о не чувствительности и неспецифичности этого биохимического маркера при данном заболевании и является наиболее характерным для некроза миокарда. Выявлено, что у детей с кардиомиопатиями отмечается достоверное повышение показателей тканевых ферментов ЛДГ, КФК и МВ-фракции КФК, которые ассоциируется со степенью дисфункции миокарда и не зависят от формы заболевания. Данные ферменты можно расценивать высокоспецифичными биохимическими маркерами, а возрастание их активности — критериями развития КМП.

ANNOTATION

Cardiomyopathies (CMP) - severe disease which is characterized by decreased contractile function of the myocardium caused by primary internal defect damaged cardiomyocytes and cardiomegaly. This is followed by progressive chronic heart failure, often refractory to treatment (Shmatkova JV and with the author, 2006 Linyaeva VV et al, 2014;..)

All of the above indicates the relevance of this problem and predetermines the objectives of this work.

The aim of the study was to study the clinical significance of tissue enzymes and cardiomarkers during cardiomyopathy in children.

As a result of our studies, it was found that clinical symptoms in children with cardiomyopathies are characterized by cardiomegaly, chronic progressive progression and progressive heart failure, the severity of which depends on the form of cardiomyopathy. It was found that the level of troponin in children with cardiomyopathies, regardless of the form of the disease, corresponds to the permissible values ($p > 0.05$), which indicates that this biochemical marker is not sensitive and nonspecific in this disease and is most characteristic for myocardial necrosis. It was revealed that in children with cardiomyopathies there was a significant increase in the tissue enzymes LDH, CPK and MB fraction of CPK, which are associated with the degree of myocardial dysfunction and do not depend on the form of the disease. These enzymes can be considered highly specific biochemical markers, and the increase in their activity - the criteria for the development of CMP.

АННОТАЦИЯ

Кардиомиопатия (КМП) – зарарланган кардиомиоцитларнинг бирламчи ички дефекти ва кардиомегалия натижасида миокарднинг кискариш функциясининг пасайиши билан характерланадиган оғир касаллик. Бу прогрессив сурункали юрак етишмовчилиги билан кечади, купинча ўтказилаётган даволашга рефрактор хисобланади. (Шматкова Ю.В. ва со авт., 2006, Линяева В.В. ва соавт., 2014;)

Юқорида келтирилганларнинг барчаси қўйилган муаммонинг долзарблигини кўрсатади ва бу ишнинг мақсадини белгилайди.

Тадқиқотнинг мақсади болалардаги кардиомиопатиянинг кечишида тўқима ферментлари ва кардиомаркерларнинг клиник ахамиятини ўрганиш. Биз ўтказган тадқиқотлар натижасида кардиомиопатияли болаларда клиник симптоматика кардиомегалия, сурункали прогредиент ва прогрессивланиб боровчи юрак етишмовчилиги билан кечиши кардиомиопатиянинг формасига боғлиқ эканлиги аниқланди. Аниқланишича кардиомиопатияли болаларда тропонин миқдори касалликнинг турига боғлиқ бўлмаган ҳолда ихтиёрий кўрсаткичлар ($p > 0,05$) га мос келади, бу эса қуйидаги биохимик маркерни шу касалликка сезгир ва специфик эмаслигидан, бу маркер кўпроқ миокард некрозига характерлигидан далолат беради. Кардиомиопатияли болаларда тўқима ферментлари ЛДГ, КФК ва КФК нинг МВ-фракцияси кўрсаткичларининг етарли даражада ошганлиги аниқланди, бу эса миокард дисфункциясининг даражаси билан тавсифланади ва касалликнинг турига боғлиқ эмас. Бу ферментларни юқори специфик биохимик маркер деб, фаоллигининг ошишини эса КМП ривожнаши критерияси деб баҳолаш мумкин.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ОСНОВНЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1. Реформы в сфере медицины способствуют удовлетворенности жизнью населения и развитию страны.....	7
1.2. Современный взгляд на течение КМП у детей.....	14
Выводы к главе 1	35
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Общая характеристика обследованных больных	34
2.2. Методы исследования	38
Выводы к главе 2	46
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	47
3.1. Основные факторы, способствующие развитию КМП у детей.....	47
3.2. Клинико-инструментальные особенности течения КМП у детей в зависимости от формы заболевания	54
3.3. Биохимические критерии диагностики КМП у детей	73
Выводы к главе 3	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	76
ВЫВОДЫ	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	83
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	86-108

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТФ – аденозинтрифосфат
БЭНП – белково-энергетическая недостаточность питания
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ГЛЖ – гипертрофии левого желудочка
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ИМ – инфаркт миокарда
КМП- кардиомиопатия
КФК – креатинфосфокиназа
КТИ-кардиоторакальный индекс
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЖ – левый желудочек
НК – недостаточность кровообращения
НРС - нарушения ритма сердца
ОРИ – острая респираторная инфекция
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
РКМП – рестриктивная кардиомиопатия
СН – сердечная недостаточность
ССС – сердечно-сосудистая система
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний является одной из наиболее значимых в педиатрии, что обусловлено многообразием клинических форм, трудностями диагностики и лечения и склонностью к формированию хронической сердечной недостаточности (Шматкова Ю.В., 2006,).

В последнее десятилетие многие авторы отмечают увеличение частоты КМП у детей. Кардиомиопатии (КМП) — тяжелые заболевания, которые характеризуется снижением сократительной функции миокарда, обусловленной первичным внутренним дефектом поврежденных кардиомиоцитов и кардиомегалией. Это сопровождается прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью, часто рефрактерной к проводимой терапии (McKenna W. J., 2002, Шматкова Ю.В. и со авт., 2006, Линяева В.В. и соавт., 2014;)

Изучение биохимических механизмов сердечной недостаточности является одной из актуальных проблем детской кардиологии. В основе патофизиологических процессов, влекущих за собой развитие синдрома ХСН, лежат нарушения насосной функции сердца, систолическая и диастолическая дисфункция миокарда желудочков (Малая Л.Т., Горб Ю.Г., 2002; Cox G.F., 2002; Das A.M., 2010).

В последние годы в кардиологии все большее значение придается определению компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов как наиболее чувствительному и специфичному биохимическому маркеру некроза миокарда. В сердечной мышце регуляция сократительной функции осуществляется специальным белковым тропомиозиновым комплексом. В патологических условиях механизм функционирования тропонин-

тропомиозинового компонента в значительной мере определяется степенью гипоксического повреждения сердца. К биохимическим маркерам повреждения миокарда относят среди прочих кардиоспецифические белки – тропонин I и миоглобин. Вопросы прогнозирования поражения миокарда в большой степени изучены у взрослых при инфарктах миокарда и ишемической болезни сердца. Существуют лишь единичные публикации по прогнозированию гипоксически-ишемических состояний у детей (Шматкова Ю.В., 2006; Леонтьева И.В., 2004).

В этой связи вопросы изучения роли кардимаркеров и тканевых ферментов в регуляцию отдельных звеньев как вне-, так и внутриклеточного метаболизма, влияние их на деструкцию ткани миокарда, на нарушение систолической и диастолической функции сердца являются особенно актуальными.

Целью исследования явилось определить клиническое значение тканевых ферментов и кардиомаркеров в течении кардиомиопатий у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические значения кардиомаркеров при кардиомиопатиях у детей.
2. Изучить клиническое значение тканевых ферментов при кардиомиопатиях у детей.
3. Определить роль кардиомаркеров и тканевых ферментов в течение кардиомиопатий у детей.

Научная новизна

Выявлено, что клиническое течение у детей с кардиомиопатиями характеризуется кардиомегалией, хроническим прогрессирующим течением и прогрессирующей сердечной недостаточностью, выраженность которых зависит от формы кардиомиопатии. Установлено, что уровень тропонина у детей с кардиомиопатиями независимо от формы заболевания соответствует

допустимым значениям ($p > 0,05$), что свидетельствует о не чувствительности и неспецифичности этого биохимического маркера при данном заболевании и является наиболее характерным для некроза миокарда. Выявлено, что у детей с кардиомиопатиями отмечается достоверное повышение показателей тканевых ферментов ЛДГ, КФК и МВ-фракции КФК, которые ассоциируются со степенью дисфункции миокарда и не зависят от формы заболевания. Данные ферменты можно расценивать высокоспецифичными биохимическими маркерами, а возрастание их активности – критериями развития КМП.

Практическая значимость работы

Практическому здравоохранению представлены данные об особенностях клинического течения и диагностическом значении тканевых ферментов и кардиомаркеров в клиническом течении кардиомиопатий у детей. В дальнейшем полученные результаты послужат предпосылкой для разработки методов ранней диагностики и прогнозирования КМП у детей.

Опубликованность результатов исследований.

По теме магистерской диссертации опубликовано 1 статья и 8 тезиса, из них зарубежных 4.

Структура и объем магистерской диссертации. Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация изложена на 109 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 11 диаграммами, библиографический источник содержит 170 источника, в том числе 98 зарубежных.

Внедрение результатов исследования.

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику детского кардиоревматологического отделений клиники ТашПМИ и РСНПМЦП и могут быть использованы в отделениях, занимающихся проблемой обследования и лечения больных с КМП.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации получен, обработан, проанализирован и описан лично автором. Автором самостоятельно разработан план обследования пациентов. Принимала активное участие в сборе материала (клиническое обследования больных с КМП). Провела научный и статистический анализ полученных данных.

Апробация магистерской диссертации. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 3-ем годовом саммите по клинической педиатрии и кардиологии «3rd Annual Summit on Clinical Pediatrics and Cardiology» (Нью-Йорк, США, 16-18 октябрь 2017 года), на XV – Международной конференции кафедральной по Педиатрии и детской кардиологии (Париж, Франция, 9-20 февраля 2018 года), на апробации при участии сотрудников и студентов магистратуры 1, 2, 3 курсов кафедры «Госпитальной педиатрии № 2 с нетрадиционными методами лечения» (15 апрел 2018 года), заседании Проблемной комиссии ТашПМИ (7 май 2018 года) и научном с семинаре при Специализированном Совете 14.00.09- Педиатрия (7 мая 2015 года).

ГЛАВА I ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Реформы в сфере медицины способствуют удовлетворенности жизнью населения и развитию страны.

В последние годы в нашей стране уделяется огромное внимание широкомасштабным реформам в социальной сфере, в том числе в здравоохранении, образовании и воспитании, спорте, защите материнства и детства, повышению уровня, качества и культуры жизни народа, усилению социальной защиты, и в результате такого комплексного подхода достигаются весомые успехи в укреплении здоровья людей, особенно детей. В Узбекистане придается большое значение возрождению и дальнейшему развитию великой духовности, совершенствованию системы национального образования, укреплению его национальной основы, повышению их до уровня мировых стандартов в гармонии с требованиями времени. Исходя из этого, были приняты Национальная программа по подготовке кадров и Государственная программа развития школьного образования. Отличительной особенностью Национальной модели подготовки кадров является введение, как самостоятельных и обязательных ступеней, 9-летнего общего среднего и 3-летнего среднего специального и профессионального образования. 6 декабря 2013 года Президентом Ислам Каримовым 2014 год был провозглашен Годом здорового ребенка. Целью Государственной программы являлось осуществление широкого комплекса мер по формированию физически здорового, духовно зрелого и гармонично развитого подрастающего поколения, обладающего самостоятельным мышлением, развитым интеллектуальным потенциалом, глубокими знаниями

и современным мировоззрением, способного взять на себя ответственность за судьбу и будущее страны, мобилизации для этого всех сил и возможностей государства и общества.

Социальные заболевания являются одной из актуальных проблем мировой медицины. Постановлением главы нашего государства Шавката Мирзиёева сроки обучения в бакалавриате медицинских вузов сокращены с 7 до 6 лет, по направлению "Медицинская профилактика" - с 6 до 5 лет. Это служит важным фактором приведения отечественной системы медицинского образования в соответствие с международными стандартами, улучшения кадрового обеспечения на местах и целевому расходованию средств Государственного бюджета. В соответствии с распоряжением Президента нашей страны о совершенствовании системы государственной поддержки инвалидов 8,4 тысячи инвалидов бесплатно обеспечены протезно-ортопедическими изделиями, свыше 9,3 тысячи нуждающихся - техническими средствами реабилитации. Было уделено особое внимание вопросам дальнейшего совершенствования службы скорой медицинской помощи, укрепления материально-технической базы скрининговых центров и улучшения качества производимых протезно-ортопедических изделий, технических реабилитационных средств. Предусматривается разработка Государственной программы на 2018-2022 годы в целях полного охвата населения патронажем и системной диспансеризацией, дальнейшего совершенствования и повышения доступности для населения услуг скрининга матери и ребенка и медико-генетических услуг.

Декабря 2017 Обсуждены актуальные вопросы медицинской сферы Под председательством Президента Республики Узбекистан Шавката Мирзиёева 12 декабря 2017 года состоялось совещание, посвященное актуальным вопросам сферы здравоохранения нашей страны. Сегодня наши соотечественники в своей повседневной жизни ощущают результаты

осуществляемых во всех сферах реформ, в том числе кардинальное улучшение качества и повышение уровня жизни населения. В системе здравоохранения осуществляется широкомасштабная работа. Был принят ряд указов и постановлений Президента по развитию и кардинальному реформированию этой сферы. Приоритетными направлениями проводимой работы определены деятельность первичного звена медицинского обслуживания, экстренной и скорой медицинской помощи, специализированной медицинской службы, частная медицина, охрана репродуктивного здоровья и другие. По сравнению с 2016 годом наблюдаются явные изменения. В текущем году количество семейных поликлиник увеличилось на 793. Двукратно увеличилось обеспечение инвалидными колясками, слуховыми аппаратами и другими средствами. На строительство и реконструкцию медико-социальных учреждений выделено 49,3 миллиарда сумов, то есть в 2 раза больше. Ширится масштаб работы по подготовке кадров для сферы. Количество квот приема для подготовки врачей с высшим образованием доведено до 3445, из которых 1180 – целевые региональные квоты. Увеличены квоты для подготовки в клинической ординатуре. В результате мер по развитию частного сектора здравоохранения количество оказываемых его субъектами медицинских услуг увеличено с 50 до 126, налоговые и таможенные льготы продлены до 2022 года, при банке "Асака" создан Фонд развития негосударственных медицинских учреждений, количество частных медицинских учреждений увеличено до 400. Также отмечена важность образования в недельный срок рабочих групп по каждому региону из руководящих работников и организации их эффективной деятельности. Для решения проблемы нехватки кадров Министерству здравоохранения поручено совместно с хокимиятами на местах определить потребность в медицинских специалистах в разрезе регионов, районов и учреждений, увеличить в 2018 году целевые квоты приема в бакалавриат на

20 процентов, в магистратуру – на 10 процентов и в клиническую ординатуру – на 15 процентов по сравнению с 2017 годом. Поручено увеличить в 2018 году объем выделяемых средств на приобретение лекарственных препаратов для скорой медицинской помощи минимум в два раза и принять меры по сбалансированному финансированию в разрезе регионов. Также поставлена задача по разработке плана комплексных мер по охране материнства и детства с учетом совершенствования оказания перинатальных услуг беременным женщинам, снижения смертности матерей, новорожденных и детей, предотвращения рождения детей с врожденными пороками и наследственными заболеваниями, укрепления материально-технической базы родильных комплексов и детских больниц, оснащения их современным оборудованием, внедрения системы полноценного медицинского осмотра женщин в целях профилактики, раннего выявления и лечения онкологических заболеваний у них. Даны поручения по системному развитию частной медицины. Так, поставлены задачи организации на базе открывшегося в Ташкенте частного медицинского центра “Akfa Medline” учебно-практического центра для развития частной медицины в стране и подготовки квалифицированных кадров для сферы, а также организации в столице совместно с этим медицинским центром высшего медицинского учебного заведения Республики Корея и его территориальных филиалов. Жокаргы Кенесу Республики Каракалпакстан, хокимиятам областей, районов и города Ташкента поручено совместно с Министерством здравоохранения организовать больше частных медицинских учреждений узкой специализации с собственными стационарами с учетом показателей заболеваемости населения и потребностей регионов. В Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии более чем 350 детям с проблемами слуха были сделаны операции по кохлеарной имплантации. Осуществлена вакцинация 700 тысяч детей от

пневмококковой инфекции и других инфекционных заболеваний. На встрече была также рассмотрена работа по исполнению постановления Президента "О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" от 31 октября 2016 года. В сфере здравоохранения коренным образом пересмотрена деятельность сельских врачебных пунктов, осуществлены меры по дальнейшей оптимизации их численности, оснащению современным диагностическим и лечебным оборудованием, укреплению штата их работников квалифицированными медицинскими кадрами и усилению стимулирования их труда. Важнейшим приоритетом остается укрепление здоровья женщин, рождение и воспитание здорового поколения. Особое внимание уделяется оснащению скрининг-центров, областных детских многопрофильных медицинских центров, а также специализированных педиатрических медицинских центров современным медицинским оборудованием и расходными материалами. На системной основе проводятся диагностические обследования матерей и детей. Только в 2014 году проведен углубленный медицинский осмотр 6,5 миллиона воспитанников дошкольных учреждений и учащихся школ, профессиональных колледжей и лицеев, что позволяет на ранней стадии выявлять заболевания и успешно бороться с ними. В результате за последние десять лет количество детей, родившихся с аномалиями развития, уменьшилось в 1,3 раза. Среди детей в возрасте 6–15 лет заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями снизилась на 34,4 процента, пневмонией – на 49,7, бронхитом – на 32,8, сколиозом – на 32,7 процента. В 2014 году вновь построено и реконструировано 133 медицинских учреждения, включая областной онкологический диспансер в Гулистане, республиканский специализированный научно-практический центр педиатрии в Ташкенте, областной многопрофильный медицинский центр в Андижане,

республиканский противотуберкулезный диспансер в Нукусе и другие.. Только за счет средств Фонда развития детского спорта в течение 2014 года построено 18 типовых спортивных объектов и 73 школьных спортивных зала, осуществлена реконструкция и капитальный ремонт на 24 объектах на общую сумму около 100 миллиардов сумов. Сегодня в Узбекистане около 2 миллионов детей, в том числе свыше 840 тысяч девочек, регулярно занимаются более чем 30 видами спорта. Спортсмены нашей страны все чаще становятся победителями на престижных международных соревнованиях. Эти дела были начаты Исламом Каримовым... Законом Республики Узбекистан "Об охране здоровья граждан" гарантировано предоставление населению качественных медицинских услуг. Особое внимание уделяется уважению представителей этой профессии, достойному стимулированию их самоотверженного труда. Принятый 10 ноября 1998 года Указ Первого Президента нашей страны "О Государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан" послужил важным фактором создания соответствующей современным требованиям и обеспечивающей оказание населению во всех регионах страны квалифицированной медицинской помощи, в частности, единой системы охраны материнства и детства. Согласно этому документу в стране создана современная система медицинской службы по оказанию первой медицинской помощи, которая охватила сельские врачебные пункты и городские семейные поликлиники. В настоящее время высококачественные медицинские услуги оказываются в специализированных научно-практических медицинских центрах в направлениях кардиологии, хирургии, микрохирургии глаза, урологии, терапии и медицинской реабилитации, эндокринологии, пульмонологии и фтизиатрии, акушерства и гинекологии, дерматологии и венерологии, педиатрии и других. В этих медицинских учреждениях каждый год проводится около 50 тысяч высокотехнологичных

сложных операций, более 600 тысячам пациентов оказываются амбулаторные услуги.

1.2. Современный взгляд на течение и исходы кардиомиопатий у детей

Многие указывают на возраст-зависимый характер частоты, которая существенно ниже среди пациентов, диагностированных в возрасте моложе 25 лет [170]. Популяционные исследования сообщают о заболеваемости от 0,3 до 0,5 на 100000 в год [142].

Кардиомиопатии (КМП) — гетерогенная группа заболеваний сердечной мышцы, связанная с систолической и диастолической дисфункцией и нарушением структуры миокарда. Частота КМП у детей в России остается неизвестной, что во многом связано с отсутствием соответствующих знаний у широкого круга как патологоанатомов, так и педиатров. Между тем КМП могут быть причиной смерти не только новорожденных, грудных и детей более старшего возраста, но и приводить к внутриутробной гибели плода. [17].

Гипертрофическая кардиомиопатия является тяжелым инвалидизирующим заболеванием и имеет неблагоприятный для жизни прогноз [23]. Подавляющее большинство гипертрофических кардиомиопатий имеют генетическую этиологию — это самая часто встречающаяся наследственная кардиомиопатия [103]. Развиваясь в детском возрасте, гипертрофическая кардиомиопатия и сопутствующие ей сердечно-сосудистые нарушения длительное время протекают субклинически и часто приводят к летальному исходу у больных в молодом возрасте. Нередко первым и единственным проявлением гипертрофической кардиомиопатии является внезапная сердечная смерть. Согласно Концепции развития

здравоохранения Российской Федерации до 2020 г., вторичная профилактика кардиомиопатий как тяжелых неинфекционных заболеваний и их возможно более раннее обнаружение являются одним из приоритетов национальной системы здравоохранения России [23].

Гипертрофия миокарда — частая патология: ее распространенность составляет 1:500 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [79,37]. Гипертрофия миокарда наблюдается при гипертрофической кардиомиопатии, когда имеется структурная неполноценность кардиомиоцита вследствие дефицита или полного отсутствия синтеза определенного белка, а также бывает вторичной, т.е. развивающейся на фоне структурно нормального миокарда, например, при артериальной гипертензии или вследствие занятий спортом. Гипертрофическую кардиомиопатию отличает выраженная генетическая и фенотипическая гетерогенность, что создает большие трудности в диагностике и определении тактики ведения больных. Проблема ранней диагностики гипертрофической кардиомиопатии, а также дифференцирования с другими видами гипертрофии миокарда особенно актуальна вследствие высокого риска развития жизнеугрожающих состояний именно у больных гипертрофической кардиомиопатией [23].

Дилатационная КМП. Синоним: конгестивная КМП. Морфологически характеризуется двусторонним расширением камер сердца, при этом нередко всех 4 камер. Масса сердца при ДКМП увеличивается на 25—50% и более. Полости имеют округлую форму. Из-за расширения желудочков стенка их дряблая, не выглядит утолщенной и может быть даже истонченной. Папиллярные мышцы расположены хаотично, что приводит к нарушению сократительной функции миокарда и, видимо, является одной из причин сердечной недостаточности [17].

Проблема распространения сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время остается актуальной и значимой. Как известно, основной причиной преждевременной смертности, инвалидизации и огромных трудовых потерь, является сердечно-сосудистая патология [8,10,33,34,52,54,68,69,70]. На сегодня не вызывает сомнения тот факт, что в условиях патологии начальные признаки кардиоремоделирования дебютируют уже в детском и подростковом возрасте особенно при наличии у пациента избыточного отложения жира в сочетании с артериальной гипертензией [48,111,120,122]. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний, являющаяся одной из наиболее значимых в педиатрии, обусловлена многообразием клинических форм, трудностями диагностики и лечения и склонностью к формированию хронической сердечной недостаточности [12,13,15,36,39,47,50,52,67,110,118,133,168].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению факторов риска возникновения сердечно-сосудистой патологии у детей и подростков в мире, в нашей стране этой проблеме уделяется недостаточное внимание. В то время как изучению факторов риска среди взрослых и их влиянию на формирование кардиоваскулярных болезней посвящено достаточно много научных изысканий. В мировой практике имеется множество свидетельств громадных потенциальных возможностей профилактических мер, принимаемых в детстве [6,16,18,39,43,44,45,46].

В последние годы наблюдаются значительные негативные изменения в общественном здоровье, характеризующиеся ухудшением и медикодемографических и медико-статистических показателей. В связи с вышеизложенным, серьезное беспокойство врачей и ученых вызывают повышение показателей детской заболеваемости и, конечно, рост инвалидности. Формирование в семье негативных стереотипов поведения,

может не только ухудшить прогноз основного заболевания, но и привести к возникновению факторов риска формирования другой, а именно хронической неинфекционной патологии [4,5,8,12,13,34,40,41,50,51,53,54,71].

В настоящее время не вызывает сомнения факт патогенетической взаимосвязи сердечной недостаточности (СН) и повышенной экспрессии тканевых ферментов. К биохимическим маркерам повреждения миокарда относят среди прочих кардиоспецифические белки – тропонин I и миоглобин. Вопросы прогнозирования поражения миокарда в большой степени изучены у взрослых при инфарктах миокарда и ишемической болезни сердца [9,29]. Существуют лишь единичные публикации по прогнозированию гипоксически-ишемических состояний у детей [32,56,57]. В связи с этим определенный интерес представляет изучение роли провоспалительных цитокинов в процессах деструкции миокардиальной ткани у детей на разных стадиях развития СН.

В последние годы в кардиологии все большее значение придается определению компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов как наиболее чувствительному и специфичному биохимическому маркеру некроза миокарда. Тропоины (I, T и C) в соотношении 1:1:1 входят в состав тропонинового комплекса, связанного с тропомиозином, который вместе с актином образует тонкие филаменты миоцитов – важнейший компонент контрактильного аппарата клеток поперечно-полосатой мускулатуры. Все три тропонина участвуют в кальций-зависимой регуляции акта сокращения–расслабления. Кардиальные тропонины T и I могут быть отдифференцированы от аналогичных белков скелетных мышц иммунологическим методом с помощью моноклональных антител, что и используется в методах их иммунотестирования. Кардиальный тропонин C в противоположность тропонинам T и I совершенно идентичен по

структуре мышечному тропонину С и, следовательно, не является кардиоспецифичным протеином [9,29].

В настоящее время определение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов уже достаточно широко используется в кардиологической практике в основном для диагностики инфаркта миокарда (ИМ). Тропонины освобождаются из поврежденных миокардиальных клеток и через лимфатическую систему попадают в общий кровоток. Когда скорость поступления тропонинов в кровоток превышает скорость их элиминации из кровотока клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), концентрация тропонинов Т и I в крови начинает нарастать. У больных ИМ возрастание уровня тропонинов отмечается через 4–7 час. после острого ангиозного приступа или его клинического эквивалента, достигая пика в пределах 12–24 час. Степень увеличения концентрации тропонинов в этот период весьма выражена, хотя значительно колеблется у отдельных категорий пациентов. Диапазон диагностической значимости уровня тропонина I (диагностическое окно) в основном ограничивается 3–7 сутками, значительно варьируя у отдельных больных. Для тропонина Т этот период более длителен и может быть пролонгирован до 12–14 дней [9,29,58,59,60,61,62,63]. Поэтому тропонины Т и I могут расцениваться и как поздние диагностические маркеры, позволяющие выявить «пропущенный» ИМ.

Диагностическая чувствительность тропонинов достигает 100% при условии их измерения в диапазоне более 12–14 час. от начала проявления симптоматики ИМ. Такая чувствительность тропонинов при высокой степени специфичности позволяет рассматривать эти миокардиальные маркеры как «золотые стандарты» в диагностике ИМ, имеющие явные преимущества перед КФК-МВ и ЛДГ1 [31,32,157]. В 2000 г. ведущие кардиологические сообщества Европы и США выработали так называемый

«консенсусный» документ в дефиниции ИМ, в котором тропонин утвержден как главный диагностический критерий ИМ. В последние несколько лет определение тропонинов стали применять и в педиатрии, в основном в неонатологии [9,29].

В перечисленных работах обследование новорожденных проводилось на 1-й неделе жизни, в исследование включались дети с патологией ЦНС, недоношенные, маловесные. Критерием исключения являлись врожденные пороки сердца (ВПС), нарушения сердечного ритма, генетические аномалии. При этом повышение тропонинов отмечалось у детей в тяжелом состоянии (внутрижелудочковые кровоизлияния, длительная искусственная вентиляция легких и др.).

Кардиомиопатии определяются наличием структурных и функциональных нарушений миокарда желудочков, которые не объясняются ограничением кровотока вследствие ишемической болезни сердца или повышенной нагрузки давлением [100]. Исторически эта группа заболеваний подразделялась на первичные заболевания, при которых сердце является единственным вовлеченным органом, и вторичные формы, при которых кардиомиопатия является манифестацией системного заболевания. Данные Рекомендации принимают классификацию, предложенную в недавнем изложении позиции ESC, согласно которой кардиомиопатии определяются через специфические морфологические и функциональные критерии, и затем группируются в семейные/генетические и не-семейные/не-генетические подтипы, вне зависимости от наличия вне-сердечных заболеваний [100].

Было проведено очень немного рандомизированных контролируемых исследований на пациентах с ГКМП, что необычно для частого сердечно-сосудистого заболевания [160]. По этой причине большинство рекомендаций в этом документе основаны на наблюдательных исследованиях и согласованном мнении экспертов. Большое число методологически

различных исследований в Северной Америке, Европе, Азии и Африке приводят частоту необъяснимого увеличения толщины ЛЖ среди взрослых [129,131,141,170].

Хотя ГКМП чаще всего наследуется по аутосомно-доминантному типу, большинство исследований указывает на небольшое преобладание мужчин. Этот факт остаётся необъяснённым, но может отражать и смещение в стратегии скрининга, а также генетические или гормональные модификаторы. Частота ГКМП у больных разных рас сходна [129,131,141,170].

Примерно у 60% подростков и взрослых с ГКМП заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, и вызвано мутациями в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда [87,116,124,138].

От пяти до десяти процентов взрослых случаев развиваются в результате других генетических заболеваний, включая наследственные метаболические и нервно-мышечные заболевания, хромосомные аномалии и генетические синдромы [91,167]. Некоторые пациенты страдают не-генетическими заболеваниями, которые могут имитировать наследственные формы, например, сенильный (ТТ) и (AL) амилоидоз [149,162]

Мутации в генах, кодирующих тяжёлую цепь бета-миозина (MYH7) и миозин-связывающего белка С (MYBPC3), составляют большинство случаев; менее часто вовлечены гены, включающие сердечные тропонины I и T (TNNT2, TNNT3), альфа-1 цепь тропомиозина (TPM1) и лёгкую цепь-3 миозина (MYL3). В целом, у больных с мутациями в генах саркомерных белков заболевание манифестирует раньше, и отмечается более высокая частота семейного накопления ГКМП и внезапной сердечной смерти (ВСС), чем у больных без мутаций [124,145]. У них также отмечается тенденция к более выраженной гипертрофии, микрососудистой дисфункции и миокардиальному фиброзу [145].

В нескольких исследованиях предполагалось, что некоторые мутации в генах саркомерных белков характеризуются более серьёзным прогнозом, чем другие, однако эти наблюдения были сделаны на небольших группах больных, иногда между исследованиями наблюдалась несогласованность, и они были ограничены редкостью отдельных мутаций [125].

Это ситуация должна измениться к лучшему по мере накопления данных о конкретных мутациях в международных базах данных, таких, как ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). До 5% индивидов являются носителями нескольких мутаций в генах саркомерных белков, и у них есть тенденция к более ранней манифестации и более тяжёлому фенотипу [108,113].

Многие наследственные заболевания ассоциированы с гипертрофией ЛЖ. Большинство из них наследуются аутосомно-рецессивно, но есть и несколько X-сцепленных заболеваний [91]. Наиболее частые метаболические заболевания у взрослых с ГКМП – болезнь Андерсона-Фабри, встречающееся с частотой около 0,5-1% у больных старше 35-40 лет [101], и заболевание, вызванное мутациями в гене гамма-2-субъединицы аденозин монофосфат- активируемой протеин-киназы (PRKAG2), с частотой около 1% [140]. Опубликованная частота мутаций в гене лизосом-ассоциированного мембранного белка-2 (LAMP2), которые приводят к болезни Данона, колеблется в диапазоне 0,7-2,7% [89]. Оставаясь редкими, метаболические заболевания охватывают более значительную долю ГКМП у детей и подростков.

Длительный приём некоторых лекарственных препаратов, включая анаболические стероиды, такролимус, гидроксихлорохин, может быть причиной ГЛЖ, хотя они редко приводят к утолщению стенки левого желудочка $>1,5$ см [115,161]

Диагноз ГКМП ставится на основании выявления увеличения толщины стенки ЛЖ любым визуализирующим методом, но фенотип заболевания также включает миокардиальный фиброз, морфологические аномалии митрального клапанного клапана, аномальное функционирование коронарного микроциркуляторного русла и эхокардиографические аномалии. Вследствие этиологической гетерогенности заболевания, выявление утолщения стенки ЛЖ, не объяснимое наличием увеличенной нагрузки, должно побуждать к систематическому поиску причины заболевания. У многих больных этот процесс должен включать специализированное лабораторное обследование и, в некоторых обстоятельствах, генетический анализ [42].

У взрослых ГКМП диагностируется при увеличении толщины стенки ЛЖ ≥ 15 мм одного или более сегментов миокарда ЛЖ, по результатам любой визуализирующей методики (эхокардиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ) сердца), которая не объясняется исключительно увеличенной нагрузкой давлением. [42].

Генетические и негенетические заболевания могут проявляться меньшей выраженностью утолщения стенки (13-14 мм); в этих случаях диагноз ГКМП требует изучения дополнительного материала, включая семейный анамнез, экстракардиальные симптомы и особенности, нарушения на электрокардиограмме (ЭКГ), лабораторные исследования и мультимодальную визуализацию сердца. [42].

Возраст — это один из самых важных факторов, которые должны быть приняты во внимание при рассмотрении возможных причин ГКМП. Например, наследственные метаболические заболевания и врожденные дизморфические синдромы гораздо чаще встречаются среди новорожденных и младенцев, чем среди старших детей или взрослых. [42].

Составление родословной, содержащей информацию о трёх-четырёх поколениях семьи помогает подтвердить генетическую причину заболевания и выявляет других членов семьи, у которых есть риск развития болезни. Специальное внимание следует уделять таким особенностям, как внезапная сердечная смерть, необъяснимая сердечная недостаточность, трансплантация сердца, имплантации водителя ритма или дефибриллятора, информация о системных заболеваниях (таких, как инсульт в молодом возрасте, слабость скелетных мышц, дисфункция почек, диабет, тугоухость и т.д.). Анализ родословной может также позволить предположить тип наследования. Большинство генетических форм ГКМП наследуются аутосомно-доминантно и характеризуются наличием больных в каждом поколении, с передачей от родителей обоих полов (включая передачу от отца к сыну) и 50% риск для потомков. Х-сцепленное наследование должно предполагаться, если мужчины являются единственным или более тяжело поражённым полом, и нет передачи от отца к сыну. Аутосомно-рецессивное наследование, по крайней мере, обычный вариант, предполагают, когда оба родителя здоровы и состоят в кровном родстве. Когда женщины — но не мужчины — передают заболевание детям обоих полов, следует учитывать возможность мутаций в митохондриальной ДНК. [42].

Многие люди с ГКМП не имеют жалоб или они незначительны. В таких случаях диагноз может ставиться случайно или как результат скрининга. Некоторые больные ощущают стенокардитические боли, одышку, сердцебиения и обмороки. Многие экстракардиальные симптомы служат указанием на специфический диагноз) [148].

Подобным же образом общий физический осмотр может облегчать диагностический поиск у пациентов с синдромальными или метаболическими причинами ГКМП. Парадоксально, что сердечно-сосудистые исследования часто показывают нормальный результат, но у

пациентов с обструкцией выводного тракта ЛЖ (ОВТЛЖ), могут выявляться многие типичные особенности, включая неустойчивость артериального пульса или систолический шум изгнания по левому стернальному краю, который проводится до правого верхнего стернального края и верхушки.. [42].

У пациентов с известной или предполагаемой ГКМП необходимо исследование всех сегментов ЛЖ, от базальных отделов до верхушки, с обязательной оценкой толщины стенки на уровнях митрального клапана, среднего отдела ЛЖ и верхушки. [42].

Точная оценка толщины стенки ЛЖ может быть сложной, когда гипертрофия ограничена одним-двумя сегментами, особенно переднебоковой стенкой или верхушкой ЛЖ [126]. В таких случаях требуются дополнительные предосторожности в процессе визуализации (например, угловая установка датчика, чтобы избежать неточностей, связанных с боковым разрешением и укорочением). Аналогично, тщательная визуализация верхушки в парастеральной и множественных апикальных позициях необходимы для того, чтобы выявить апикальную ГКМП. Если сегмент адекватно не визуализируется, следует рассмотреть возможность контрастирования ЛЖ с использованием ультразвуковых контрастных веществ или МРТ сердца [155].

Рутинное лабораторное обследование помогает выявить экстракардиальные состояния, которые могут вызвать или ухудшить желудочковую дисфункцию (например, заболевания щитовидной железы, почечную дисфункцию и сахарный диабет) и вторичную дисфункцию органов у больных с тяжёлой сердечной недостаточностью. Высокий уровень мозгового натрийуретического пептида [106], N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительный сердечный тропонин Т (hs-cTnT) ассоциированы с

острыми сердечно-сосудистыми событиями, сердечной недостаточностью и смертью. Несмотря на сравнимую толщину стенки желудочка, уровень плазменного BNP в 3-5 раз выше у пациентов с амилоидозом сердца, чем у больных с другими причинами ГКМП [92].

Первоочередные лабораторные обследования у детей сходны с теми, которые выполняются взрослым, и должны включать гематологический анализ, уровень глюкозы, кардиальные ферменты (креатинкиназа, аспаратаминотрансфераза, аланинамино- трансфераза, лактатдегидрогеназа). почечные и печёночные функциональные тесты, электролиты и мочевую кислоту. Вслед за консультациями специалистов, часто требуются дополнительные тесты, включая определение лактата, пирувата, аммония, кетонов, свободных жирных кислот, карнитинового профиля, органических и аминокислот мочи. [42].

Приблизительно у 60% пациентов, у которых выполняются диагностические критерии ГКМП, при секвенировании генов саркомерных белков выявляются мутации [165]. Вероятность обнаружить мутацию, приводящую к заболеванию, наиболее высока у больных с семейной формой заболевания, и самая низкая — у больных зрелого возраста и лиц с неклассическими проявлениями. [42].

Большинство людей с ГКМП асимптомны и имеют нормальную продолжительность жизни, но у некоторых развивается клиническая симптоматика, часто спустя годы после появления признаков ГЛЖ на ЭКГ или эхокардиографии. У детей, симптомы и признаки сердечной недостаточности включают тахипноэ, плохой аппетит, чрезмерную потливость и задержку физического развития. Старшие дети, подростки и взрослые жалуются на утомляемость и одышку, также как и на боли в грудной клетке, сердцебиения и синкопе. Регулярные 2D и доплеровская эхокардиография и длительный ЭКГ мониторинг обычно достаточны для определения наиболее

вероятной причины симптомов. Оценка ОВТЛЖ, как описано в разделе 5.4, должна быть частью рутинного обследования всех симптомных пациентов. [42].

Симптомы хронической сердечной недостаточности встречаются часто, но комбинация проявлений тяжёлой сердечной недостаточности варьирует от пациента к пациенту. У некоторых сердечная недостаточность ассоциирована с диастолической дисфункцией и сохранной ФВ и маленькой полостью ЛЖ; у других симптоматика развивается из-за систолической дисфункции левого желудочка или ОВТЛЖ (при наличии или отсутствии митральной недостаточности) [135]. Распознавание гетерогенной патофизиологии сердечной недостаточности при ГКМП очень важно, так как это влияет на схему лечения.[42].

У большинства пациентов процесс прогрессирования и углубление сердечной недостаточности, характеризующееся миокардиальным фиброзом и истончением стенок, продолжается в течение всей жизни [109,135,164,]. На ранних стадиях этого процесса пациенты часто асимптомны, и стандартные неинвазивные индексы остаются в пределах нормальных значений. По мере прогрессирования заболевания, наблюдается снижение диастолической и систолической функции ЛЖ, уменьшение толщины стенки ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ (иногда обозначаемое как “фаза выгорания” или гипокинетическая дилатационная фаза) или тяжёлая диастолическая дисфункция ЛЖ, сопровождаемая выраженной дилатацией предсердия с минимальной дилатацией желудочка или ее отсутствием (“рестриктивный” фенотип) [135]. На этих далеко зашедших этапах часто присоединяются митральная и трикуспидальная регургитация, а также лёгочная гипертензия от средней до тяжёлой степени [145].

Причинами обмороков при ГКМП могут быть гиповолемия, полная поперечная блокада [81], дисфункция синусового узла [81], аномальные

сосудистые рефлексы [147]. Также могут быть сочетания нескольких причин того, что пациенты с ГКМП теряют сознание, включая такие сопутствующие заболевания, как эпилепсия или диабет [139].

Синкопе после длительного нахождения в душной или жаркой среде или после приёма пищи позволяет предположить нейрогенные (рефлекторные) синкопе, особенно если они ассоциированы с тошнотой и рвотой. Синкопе во время нагрузки или сразу вслед за сердцебиением или болью в грудной клетке имеют, предположительно, кардиогенную природу [139]. Провоцируемая обструкция [156] должна быть исключена, если у больного развиваются повторные синкопе при нагрузке в сходных обстоятельствах — например, при подъёме по лестнице или напряжении. Желудочковые аритмии нечасто бывают причиной обмороков, но также должны быть приняты во внимания, если обморок развивается внезапно, особенно в покое или при минимальной нагрузке.

Так как необъяснимые не-вазовагальные синкопе являются фактором риска внезапной сердечной смерти [97,99,102,107,159], особенно когда они случаются у молодых пациентов в коротком временном интервале после первого обследования [159], может быть назначено профилактическое лечение ИКД пациентам с другими признаками, указывающими на высокий риск внезапной смерти, даже если механизм синкопальных состояний остался неуточнённым в результате полного обследования. Тот факт, что причиной синкопе могут быть механизмы, отличные от желудочковых аритмий, означает, что у больных может сохраняться риск повторных синкопе после имплантации ИКД. [42].

Больным с обмороками должны быть выполнены 12-канальная ЭКГ, стандартный вертикальный нагрузочный тест и 48-часовое непрерывное мониторирование ЭКГ, и, если будет выявлена брадикардия, она должна быть лечена в соответствии с недавним Руководством ESC по

кардиостимуляции [85]. Должна быть рассмотрена возможность нагрузочной эхокардиографии, особенно у пациентов со стрессовыми или поструральными обмороками, для выявления провоцируемой ОВТЛЖ [156]. У больных с повторными необъяснимыми синкопальными состояниями, с низким риском ВСС, следует рассмотреть имплантацию аппарата для длительной регистрации ЭКГ [85,86]. Данных по тилт-тесту при ГКМП немного, но высокая частота положительных тестов у пациентов без обмороков позволяет предположить, что он не полезен в рамках рутинного обследования, если только другие симптомы не свидетельствуют об автономной дисфункции [127,139].

Многие пациенты жалуются на сердцебиения [107], которые возникают в результате симптоматичных сердечных сокращений и желудочковых эктопий. Частой причиной устойчивых эпизодов сердцебиений, длящихся дольше нескольких минут, является наджелудочковая аритмия. Пациентам с частыми сердцебиениями должен быть выполнен 48-часовой мониторинг ЭКГ [86,150]. Если причина не выявлена, может быть рассмотрена имплантация аппарата длительной регистрации ЭКГ [86].

Рутинное использование электрофизиологического исследования (ЭФИ) у пациентов с обмороками или симптомами, свидетельствующими в пользу аритмий, не рекомендуется. [42]. ЭФИ показано больным с персистирующей или периодической наджелудочковой аритмией (трепетание предсердий, предсердная тахикардия, атриовентрикулярная узловая ре-ентри тахикардия, тахикардия вследствие дополнительных атриовентрикулярных проводящих путей), и больным, у которых есть данные других неинвазивных тестов, свидетельствующих о синоатриальной болезни или АВ-блокаде [97].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как исход многих сердечно-сосудистых заболеваний характеризуется морфологическими и

функциональными расстройствами сердца в ответ на повреждающие перегрузки и нейроэндокринные влияния [24, 90].

Определение различий между постоянным и пороговым соотношением постпроцедурного некроза миокарда и долгосрочной выживаемостью имеет большое значение, поскольку обеспечивает понимание патофизиологических звеньев этой связи [119]. При значениях порогового уровня КФК-МВ от 5 до 8 раз выше ВГН можно ожидать повреждения миокарда, влияющего на выживаемость, в то время как незначительное повышение уровня КФК-МВ является маркером тяжести атеросклеротического поражения при ИБС. Будет ли прогностически неблагоприятным незначительное повышение уровня маркеров некроза миокарда, обуславливающее микроповреждение миокарда? Тропонин Т (ТнТ) является более чувствительным и специфичным, чем КФК-МВ, маркером некроза миокарда. Зависимость между частотой и прогностическим значением изолированного повышения уровня ТнТ б.п. повышения уровня КФК-МВ после ЧКВ изучена недостаточно. [7].

Пациенты с любым ($\geq 0,3$ нг/мл) изолированным повышением уровня тропонина Т без повышения уровня фракции МВ креатинфосфокиназы после плановых чрескожных коронарных вмешательств представляют группу очень низкого риска развития тяжелых неблагоприятных кардиологических осложнений в период пребывания в стационаре. При длительном наблюдении изолированное повышение уровня тропонина Т связано с тенденцией к повышенной частоте развития нефатального инфаркта миокарда и совокупной частоты случаев смерти и нефатального инфаркта миокарда, но не определяет более высокий риск неблагоприятных исходов. [7].

В качестве современных методов обследования при гипертрофической кардиомиопатии следует отметить молекулярно-генетические исследования, позволяющие определить мутацию гена, ответственного за возникновение заболевания; 3D эхокардиографию, позволяющую точно измерить объемные

показатели камер сердца (в случае с гипертрофической кардиомиопатией — объемные показатели левого предсердия как наиболее ранний маркер левожелудочковой дисфункции, а также левого желудочка); спеют-трекинг и оценку деформации левого предсердия и левого желудочка как диагностические и прогностические критерии течения гипертрофической кардиомиопатии, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с оценкой объемных показателей, массы миокарда и трабекулярности левого желудочка; биохимические маркеры перегрузки предсердий (мозговые натрийуретические пептиды В-типа) и ишемии миокарда (тропонин-Т), а также электрокардиографические методы, для выявления вероятности риска кардиогенных жизнеугрожающих состояний [38].

На данный момент наибольшее количество генетических исследований связывают гипертрофическую кардиомиопатию с мутациями 23 генов, кодирующих саркомерные белки, из них чаще выявляются мутации в 11 генах [104], в том числе генах В-миозина, миозинсвязывающего белка С, сердечного тропонина Т, С и I, а-тропомиозина, легких цепей миозина. Наиболее часто при гипертрофической кардиомиопатии идентифицируют мутации генов MYBPC3 и MYH7, кодирующих миозинсвязывающий белок С и белок тяжёлой цепи р-миозина [79], на их долю приходится 20—40 и 20—45% мутаций соответственно [146,128].

Гематохимическим маркером нарушения миокардиальной деформации левого желудочка являются натрийуретические пептиды В-типа [94]. Определение этих пептидов в крови — один из основных стартовых диагностических критериев для выявления асимптоматической левожелудочковой дисфункции в популяции больных с повышенным риском развития гипертрофической кардиомиопатии. У больных с гипертрофической кардиомиопатией должно проводиться определение чувствительного

тропонина для обнаружения ишемии миокарда, что важно для тактики ведения и лечения [23]. .

Таким образом, современный набор диагностических обследований у больных гипертрофической кардиомиопатией претерпел выраженные изменения за последние годы [105]. На смену рутинным электрокардиографическим и эхокардиографическим исследованиям пришли методы обследования, позволяющие прогнозировать развитие гипертрофической кардиомиопатии у больных в семьях, имеющих отягощенную наследственность по данному заболеванию; выявлять на преклинической стадии систолическую миокардиальную дисфункцию, что дает возможность рано начать вторичную профилактику гипертрофической кардиомиопатии; определить наличие ишемии миокарда на ранних этапах для предотвращения кардиогенных жизнеугрожающих состояний; оценивать эффективность назначаемого лечения. Все вышеперечисленные факторы способны оказать видимое влияние на показатели выживаемости больных гипертрофической кардиомиопатией [23].

Показатель Тропони I при выполнении каротидной эндартерэктомии можно использовать в качестве маркера для оценки тяжести ИБС и как предиктор возможного развития острого коронарного синдрома [64].

КМП сопровождаются снижением систолической функции, диастолической дисфункцией, а в случае ГКМП — обструктивным компонентом. Изучение патогенеза КМП в корреляции с патоморфологическими изменениями способствует успешному продвижению в понимании ее сути. Установлено, что в генезе КМП играют роль самые различные факторы. У детей важное место принадлежит генетическим нарушениям, у взрослых — факторам окружающей среды. Точная диагностика КМП возможна лишь при сопоставлении клинических и морфологических данных [17].

Гипертрофия устанавливается по наличию укрупненных и гиперхромных ядер. Отдельные волокна подвергаются миоцитолиту, сопровождающемуся перифокальной макрофагальной реакцией. Клинически ДКМП манифестируется снижением сократительной функции миокарда, уменьшением систолической активности, диастолической дисфункцией, повреждением адренэргического тонуса [151].

По данным различных авторов [163], от 14 до 30% ДКМП являются семейной формой заболевания. Чаще это аутосомно-доминантный путь наследования, но возможен и аутосомно-рецессивный, связанный с X-хромосомой, и митохондриальный. Однако специфического гена, ответственного за эту патологию, не обнаружено. Генетические исследования в нескольких семьях позволили установить наличие в митохондриальных генах делеций, вызывающих нарушение окислительного фосфорилирования, мутации в генах, кодирующих энзимы β -окисления жирных кислот, и мутации гена дистрофина. ДКМП — тяжелое страдание, 50% больных умирают в течение первых 2 лет жизни и только 25% выживают более 5 лет. Смерть наступает вследствие прогрессирующей сердечной недостаточности, аритмии или тромбоэмболии. Проводимое лечение главным образом симптоматическое. В экстремальных случаях рекомендована трансплантация сердца [95].

Гипертрофическая КМП. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия — это первичная болезнь миокарда с изменчивыми клиническими и морфологическими признаками ГКМП, выявляемая у мертворожденных, новорожденных, детей раннего возраста [17]. Нередко она выявляется у детей с неиммунным фетальным отечным синдромом [95].

Морфологически при ГКМП в сердце резко выражена гипертрофия миокарда без расширения полостей желудочков. Наиболее гипертрофированными выглядят стенка левого желудочка и межжелудочковая перегородка.

Гипертрофия может носить асимметричный характер (верхушка, часть перегородки и др.). Сердце значительно увеличено по массе (до 100 г у новорожденного). Утолщенные левый желудочек, межжелудочковая перегородка и выраженное беспорядочное расположение мышечных волокон в последней нарушают кровоток в левом желудочке. Характерен кардиосклероз. Имеются мелкие фокусы некроза кардиомиоцитов. Выраженная гипертрофия может вызвать затруднение функции коронарных артерий, особенно передней левой нисходящей ветви, следствием чего может быть ишемия миокарда [132]. Обращает внимание семейный характер ГКМП (60% наблюдений). Описано более 50 отдельных мутаций этих белков при ГКМП [98,117,152]. Таким образом, по данным известно, что генетические дефекты являются основой семейной ГКМП. Однако ход событий от мутации до болезни пока малопонятен. В 40% случаев ГКМП — спорадическое заболевание [17]. Клинически ГКМП характеризуется нарастающей сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, тромбообразованием и возможной тромбоэмболией, загрудинными болями вследствие фокальной ишемии миокарда, желудочковой аритмией, иногда — внезапной смертью [17].

КМП у детей являются сравнительно редкой, но крайне тяжелой патологией, малоизвестной в практическом здравоохранении. Диагностика их трудна как для клиницистов, так и для патологоанатомов. Нередко причина смерти таких детей остается неясной, им ставятся самые разнообразные диагнозы. Учитывая частоту семейных случаев КМП, особо остро встает вопрос о повышении качества их диагностики в целях медико-генетического консультирования. Этому должны служить более частые публикации и проведение семинаров, посвященных данным заболеваниям [17].

Кардиомиопатия у детей, независимо от типа характеризуется общими клиническими проявлениями – признаками дыхательной недостаточности и нарушением ритма сердца [22].

К настоящему времени доказано патогенетическая общность всех острых проявлений коронарной болезни сердца (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда с зубцом Q и без зубца Q): в их основе лежит единый морфологический субстрат – разрыв атеросклеротической бляшки в коронарной артерии с формированием на поверхности разрыва в начале тромбоцитарного, а затем с фибринового пристеночного тромба, обуславливающего весь симптомокомплекс клинических проявлений. В некоторых исследованиях показано, что наличие и размеры коронарного тромба прямо пропорциональны концентрации тропонина в крови. В результате увеличилось количество диагностируемых небольших поражений инфаркта миокарда, которые не могли быть выявлены при использовании МВ-КФК [25].

Выводы к главе 1.

Кардиомиопатии по-прежнему остаются одними из наименее изученных кардиологических заболеваний, являясь объектом активно развивающейся области современной кардиологии. Повышенный интерес к проблеме изучения заболеваний миокарда объясняется необходимостью дальнейшего изучения этиологии и патогенеза, многообразием и неспецифичностью их клинических проявлений, значительными диагностическими и терапевтическими трудностями.

Кардиомиопатии определяются как гетерогенная группа заболеваний миокарда, ассоциированных с механической и/или электрической дисфункцией, обычно сопровождающихся гипертрофией миокарда или

дилатацией камер сердца и развивающихся вследствие различных причин, но чаще имеющих генетическую природу. Патологический процесс может ограничиваться поражением сердца - первичные кардиомиопатии (генетические, смешанные и приобретенные) - или являться частью генерализованного, системного заболевания (вторичные кардиомиопатии), часто приводят к развитию сердечной недостаточности, ее осложнений и летальным исходам.

Таким образом, анализ последних литературных данных, отображающих проблемы кардиомиопатий в педиатрической практике весьма актуальны. Клиническое значение тканевых ферментов и кардиомаркеров в течение кардиомиопатий у детей в зависимости от формы заболевания является малоизученной проблемой и свидетельствует о необходимости исследований, направленных на решение данной проблемы.

ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач в течение 2015-2018 гг. в клинике ТашПМИ и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Педиатрии (директор профессор Ахмедова Д.И.) проведено обследование 53 детей от 1 года до 17 лет, с диагнозом дилатационная, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия.

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Всего нами обследовано 53 детей с КМП, госпитализированных в кардиоревматологические отделения РСНПМЦП и клиники ТашПМИ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей

аналогичного возраста. Возраст обследованных детей варьировал от 1 года до 17 лет и в среднем составил $7,1 \pm 0,7$ лет.

На рисунках 2.1.1 и 2.1.2. представлена половая и возрастная характеристика обследованных детей.

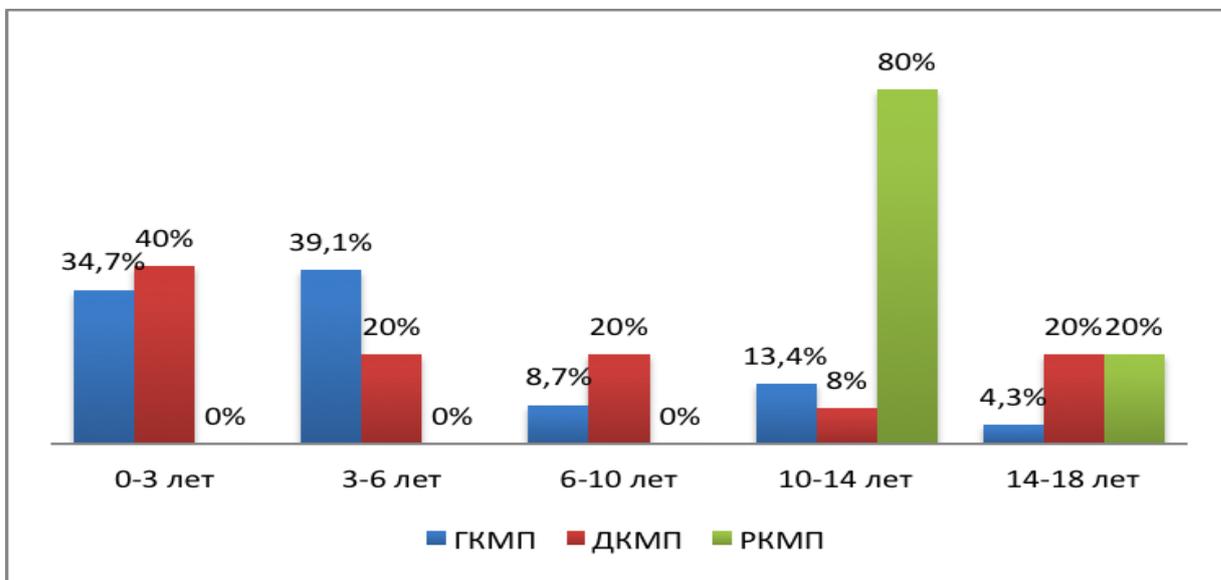


Рис 2.1.1. Распределение детей возрасту

Распределение детей по возрасту показало, что ДКМП чаще встречается у детей раннего возраста (40%), тогда как ГКМП в наибольшем проценте зарегистрирован у детей раннего и дошкольного возраста (34,7% и 39,1% соответственно). Наибольшее количество случаев РКМП были у детей в подростковом возрасте (80%). В остальных возрастных группах КМП регистрировались с небольшой разницей (рис.2.1.1). Распределение детей по полу представлена на рисунке (2.1.3)

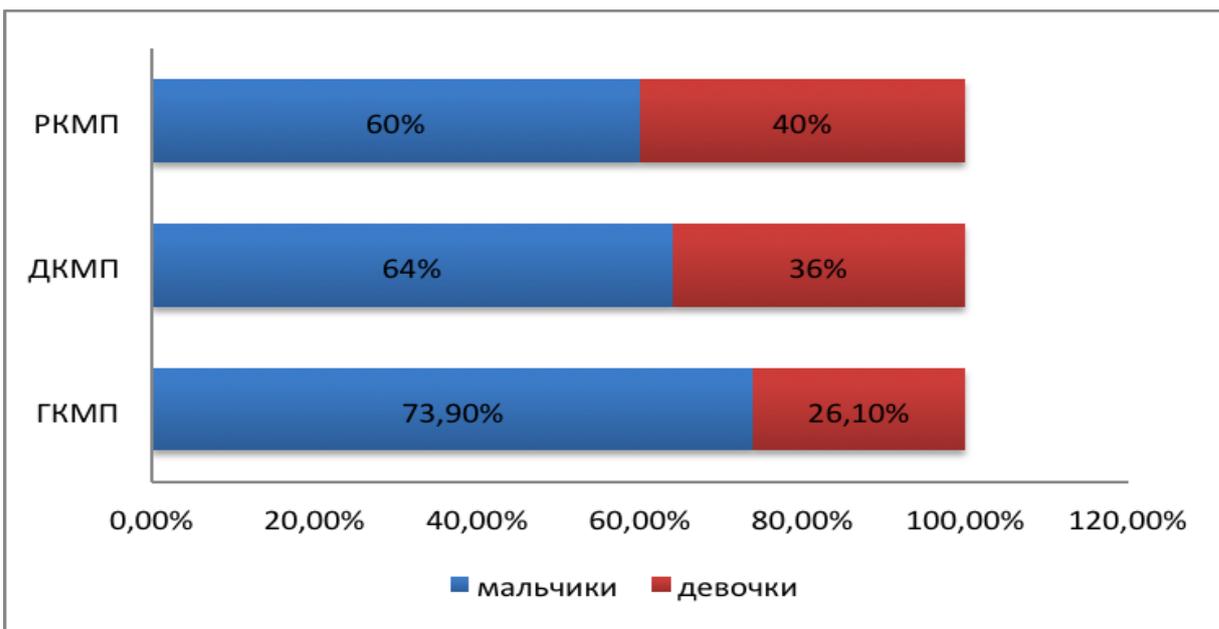


Рис 2.1.2. Распределение детей по полу

Как видно из рисунка 2.1.2. среди детей с КМП независимо от формы заболевания во всех группах преобладали мальчики (73,9% 64% и 60% соответственно).

Распределение детей в зависимости от нозологии представлено на рис.2.1.4.

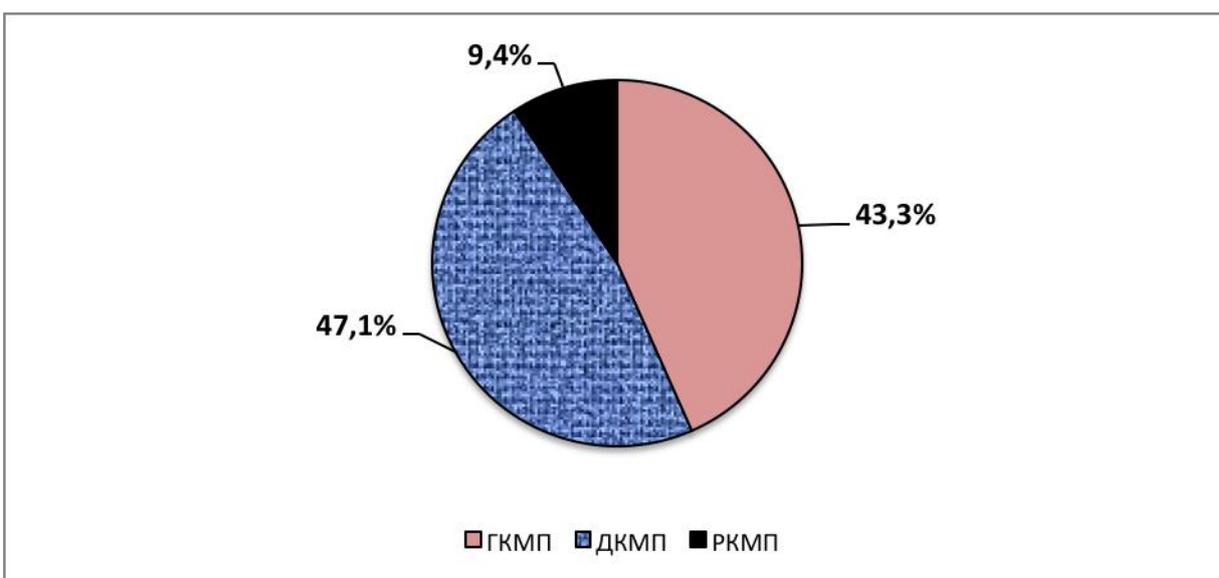


Рис. 2. Распределение детей в зависимости от вида КМП.

Как видно из рисунка, большую часть обследованных больных составили дети с ДКМП (47,2%) и 23 (43,4%) детей с ГКМП, наиболее реже диагностирована РКМП (9,4%).

Комплексное обследование больных включало: сбор анамнестических данных – семейный анамнез, акушерский анамнез матери, наследственная предрасположенность к тем или иным заболеваниям, анамнез жизни ребенка, перенесенные заболевания; срок и характер начала заболевания, оценка общего состояния и физического развития.

Диагноз ставился на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования (клинические и биохимические анализы крови, рентгенография грудной клетки, ЭКГ и Эхо-КГ сердца).

Анализ анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных показал, что всех больных независимо от нозологии объединило наличие на момент исследования ХСН. Средняя давность заболевания составила $15,6 \pm 2,8$ месяцев.

2.2. Методы исследования

Методы исследования включали оценку общего состояния больных, которая оценивалась при поступлении и в динамике заболевания с помощью следующих методов исследования:

Сбор жалоб больного и со слов матерей. При этом особое внимание обращалось на наличие характерных для КМП жалоб. Первыми признаками заболевания явилось наличие общих жалоб (вялость, бледность, чрезмерная потливость, быстрая утомляемость при физической нагрузке (н-р, при кормлении грудью), отставание в физическом развитии, а также на изменения со стороны других органов и систем.

Объективный осмотр и выявление клинических симптомов у больных с КМП включали: оценку общего состояния, осмотр, перкуссию для определение границ относительной и абсолютной тупости сердца, аускультацию сердца, изучение частоты и характера пульса, определение местоположение и характера верхушечного толчка, измерение показателей артериального давления (АД).

В ходе исследований мы использовали следующие инструментальные методы исследования.

ЭКГ диагностика в стандартных, усиленных прекардиальных и грудных отведениях для получения информации о функциях проведения, возбуждения и автоматизма сердца. ЭКГ исследование проводилось при поступлении ребенка в отделение, перед выпиской больных детей со стационара, и через 6 месяцев после проведенного лечения. За показатели нормальной ЭКГ у детей приняли данные Н.А.Белоконь и М.Б.Кубергер и М.К. Осколковой в возрастном интервале дошкольного и школьного возрастов и данные Р.А.Калюжной в подростковом периоде детства.

Для записи трех стандартных отведений электроды накладывали на правой руке (красная маркировка), на левой руке (жёлтая маркировка) и на левой ноге (зелёная маркировка). Эти электроды попарно подключали к электрокардиографу для регистрации каждого из трех стандартных отведений. Четвертый электрод устанавливался на правую ногу для подключения заземляющего провода (чёрная маркировка).

Стандартные отведения от конечностей мы регистрировали в следующем по парном подключении электродов:

I отведение – правая рука (-) и левая рука (+).

II отведение – правая рука (-) и левая нога (+).

III отведение – левая нога (+) и левая рука (-).

Знаки (+) и (-) обозначают соответствующее подключение электродов к разным полюсам гальванометра (положительному и отрицательному).

Для записи трех усиленных однополюсных отведений от конечностей электроды подключались к правой, левой руке и левой ноге.

aVR – усиленное однополюсное отведение от правой руки;

aVL – усиленное однополюсное отведение от левой руки;

aVF – усиленное однополюсное отведение от левой ноги.

Обозначение усиленных однополюсных отведений от конечностей происходит от первых букв английских слов: “a” – активный, усиленный

“V” – символ напряжения

“L” - левый

“R” - правый

“F” – нога

При записи отведения aVL дифференциальный (активный) электрод находится на левой руке, индифференциальный – объединял правую и левую ногу; aVR – дифференциальный находится на правой руке, индифференциальный – объединял левую руку и левую ногу; aVF – дифференциальный электрод на левой ноге, индифференциальный – объединял правую и левую ногу.

Для записи шести грудных отведений электроды накладывались на следующие точки:

- Отведение V_1 – активный электрод расположен в четвертом межреберье по правому краю грудины.
- Отведение V_2 – активный электрод расположен в четвертом межреберье по левому краю грудины.
- Отведение V_3 – активный электрод находится между второй и четвертой позицией, примерно на уровне IV ребра.
- Отведение V_4 – активный электрод установлен в пятом межреберье по левой срединно-ключичной линии.

- Отведение V_5 – активный электрод расположен на том же горизонтальном уровне, что и V_4 , по левой передней подмышечной линии.
- Отведение V_6 – активный электрод находится на левой средней подмышечной линии на том же горизонтальном уровне, что и электроды отведений V_4 и V_5 .
- Отведение V_7 - На пересечении горизонтального уровня 4-го отведения и задней подмышечной линии.
- Отведение V_8 - На пересечении горизонтального уровня 4-го отведения и срединно-лопаточной линии.
- Отведение V_9 - На пересечении горизонтального уровня 4-го отведения и паравертебральной линии.

В основном регистрируют 6 грудных отведений: с V_1 по V_6 . Отведения V_7 - V_8 - V_9 незаслуженно редко используются в клинической практике, так как они дают более полную информацию о патологических процессах в миокарде задней (задне-базальной) стенки левого желудочка.

Исследование проводилось после 10-15-минутного отдыха и не ранее чем через 2 ч после приема пищи. Больной должен быть раздет до пояса, голени должны быть также освобождены от одежды. Запись ЭКГ проводится обычно в положении больного лежа на спине, что позволяет добиться максимального расслабления мышц. Для улучшения качества ЭКГ и уменьшения количества наводных токов следует обеспечить хороший контакт электродов с кожей. Для этого необходимо: предварительно обезжирить кожу спиртом в местах наложения электродов; при значительной волосистости кожи смочить места наложения электродов мыльным раствором; под электроды подложить марлевые прокладки, смоченные 5 – 10% раствором хлорида натрия, или покрыть электроды слоем специальной токопроводящей пасты, которая позволяет максимально снизить межэлектродное сопротивление. В настоящее время многие исследователи

отказываются от применения марлевых прокладок, которые в процессе исследования быстро высыхают, что резко увеличивает электрическое сопротивление кожи, и предпочитают использовать электродную пасту или, по крайней мере, обильно смачивать кожу в местах наложения электродов раствором натрия хлорида.

Вначале записывали ЭКГ в стандартных отведениях (I, II, III), затем в усиленных отведениях от конечностей (aVR, aVL и aVF) и грудных отведениях (V1— V6). В каждом отведении записывают не менее 4 сердечных циклов PQRS. ЭКГ регистрируют, как правило, при скорости движения бумаги 50 мм/с. Меньшую скорость (25 мм/с) используют при необходимости более длительной записи ЭКГ, например для диагностики нарушений ритма.

Сразу после окончания исследования на бумажной ленте записывали фамилию, имя и отчество пациента, его возраст, дату и время исследования, номер истории болезни. Лента с ЭКГ должна быть разрезана по отведениям и наклеена на специальный бланк в той же последовательности, которая была рекомендована для съемки ЭКГ.

Эхо-КГ исследования проведены в клинике ТашПМИ и РСНПМЦП на аппарате марки «Acuson 128 xp» (США). Измерялись основные морфометрические характеристики сердца и магистральных сосудов в соответствии с рекомендациями и разработанными нормативами УЗИ – специалистов. Этот метод не требует какой - либо подготовки. Проводится в положении лежа на спине и/или на боку, не вызывает неприятных ощущений (разве что от давления датчиком на грудную стенку и использования специального геля). Время исследования 30-60 минут. Заключение выдается на специальном бланке с указанием результатов стандартных измерений и описанием исследования. При аппаратной возможности имеет смысл записать исследование на обычный компьютерный диск. Это позволит при

необходимости получить второе мнение по проведенному исследованию, картинок и распечаток для этого недостаточно, т.к. сердце структура динамическая, и важно оценивать его работу именно в видео режиме.

На основании измеряемых величин рассчитывались показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объема левого желудочка (КДО и КСО ЛЖ, мл) по формуле L.Teichhols, ударный объем (УО): КДО-КСО (мл), минутный объем кровообращения (МОК): УОХЧСС (л/мин), фракция выброса УО:КДО (%). Для оценки систолической функции сердца исследовали: фракцию выброса (ФВ), размер левого желудочка (ЛЖ) в систолу (КСР), размер ЛЖ в диастолу (КДР), конечный систолический объем левого желудочка (КСО), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), ударный объем крови (УО). Для оценки диастолической функции определяли размеры левого предсердия (ЛП), максимальную скорость трансмитрального потока в фазу раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е), максимальную скорость трансмитрального потока в фазу систолы предсердий (А), отношение максимальных скоростей трансмитрального потока в фазы раннего диастолического наполнения ЛЖ и систолы предсердий (Е/А). Важным показателем, позволяющим объективно отслеживать увеличение камер сердца при динамическом наблюдении, является индекс сферичности, который рассчитывается по четырехкамерному изображению сердца в диастолу и является отношением продольного размера полости левого желудочка (от верхушки сердца до линии клапанного кольца) к максимальному поперечному размеру в средней трети левого желудочка. В норме индекс сферичности составляет 1,8–1,6. Снижение этого показателя в динамике до 1,5 и ниже свидетельствует о прогрессирующей дилатации левого желудочка. При ДКМП отмечается дилатация всех полостей сердца, падает фракция выброса левого желудочка.

Также при данной исследовании выявлялись клапанные нарушения в виде недостаточности и стеноза.

Рентгенография грудной клетки проводилась в прямой проекции, и, по показаниям, в боковой проекции, оценивались вид и морфология пневмонической инфильтрации; неравномерность пневматизации; наличие интерстициальных изменений; ателектазов и кардиомегалии по значению кардиоторакального индекса согласно градации, предложенной Ю. Н. Константиновым (1963).

Кардиоторакальный индекс (КТИ) вычисляется по формуле:

$$КТИ = ((MR+MI) \cdot 100\%) / \text{Базальный диаметр грудной клетки}$$

где $Mr+Mi$ - поперечный диаметр сердца, равный сумме перпендикуляров, опущенных на среднюю линию из самых отдаленных точек правого и левого контуров сердца, т. е. КТИ - это отношение поперечного диаметра сердца к базальному диаметру грудной клетки в процентах. Ю. Н. Константинов (1963) выделяет 3 степени увеличения КТИ: нормальная величина не превышает 50%, увеличение I степени - 50 - 55%, II степени - 56 - 60%, III степени - более 60%. Определение КТИ является простым и удобным методом для оценки размеров сердца в динамике. Следует помнить, что у новорожденных и детей с ожирением в связи с лежащим положением сердца КТИ в норме может составлять до 53 - 55%.

Биохимические методы: определение

- общего белка и белковых фракций, С-реактивного белка, электролитов крови (калий, натрий, кальций);
- активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ);
- кардиоспецифическая креатинфосфокиназа МВ (КФК-МВ)

Статистические методы. Для статистических расчетов использовали стандартные (MS Excel 2002, Statistica 6,0) и специально разработанные программы.

Выводы к главе 2

Большую часть обследованных больных составили дети с ДКМП (47,2%) и 23 (43,4%) детей с ГКМП, наиболее реже диагностирована РКМП (9,4%).

Комплексное обследование больных включало: сбор анамнестических данных – семейный анамнез, акушерский анамнез матери, наследственная предрасположенность к тем или иным заболеваниям, анамнез жизни ребенка, перенесенные заболевания; срок и характер начала заболевания, оценка общего состояния и физического развития.

Диагноз ставился на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования (клинические и биохимические анализы крови, рентгенография грудной клетки, ЭКГ и Эхо-КГ сердца).

Таким образом, для изучения особенностей клинического течения КМП у детей большое значение имеет комплексное обследование, включающие клинические, функциональные и биохимические параметры (определение уровня тканевых ферментов).

ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Основные факторы, способствующие развитию КМП у детей

Согласно поставленным задачам нами изучены факторы, способствующие развитию КМП у детей. Полученные результаты исследований показывают, что среди значимых факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на развитие КМП у детей, большую роль играет социально-экономический фактор.

Таблица 3.1.1

Сравнительная характеристика социально-экономических факторов у детей в зависимости от формы КМП

Показатели	ДКМП	ГКМП	РКМП
Отсутствие постоянного источника дохода	40,8%	69,1%	60%
Неблагоприятный психологический климат в семье	40,8%	54,6%	80%

Анализ социально экономических факторов развития КМП у детей, показал что на развитие заболевания при всех формах КМП не зависимо от формы заболевания имеет место отсутствие постоянного источника дохода и неблагоприятный психологический климат в семье.

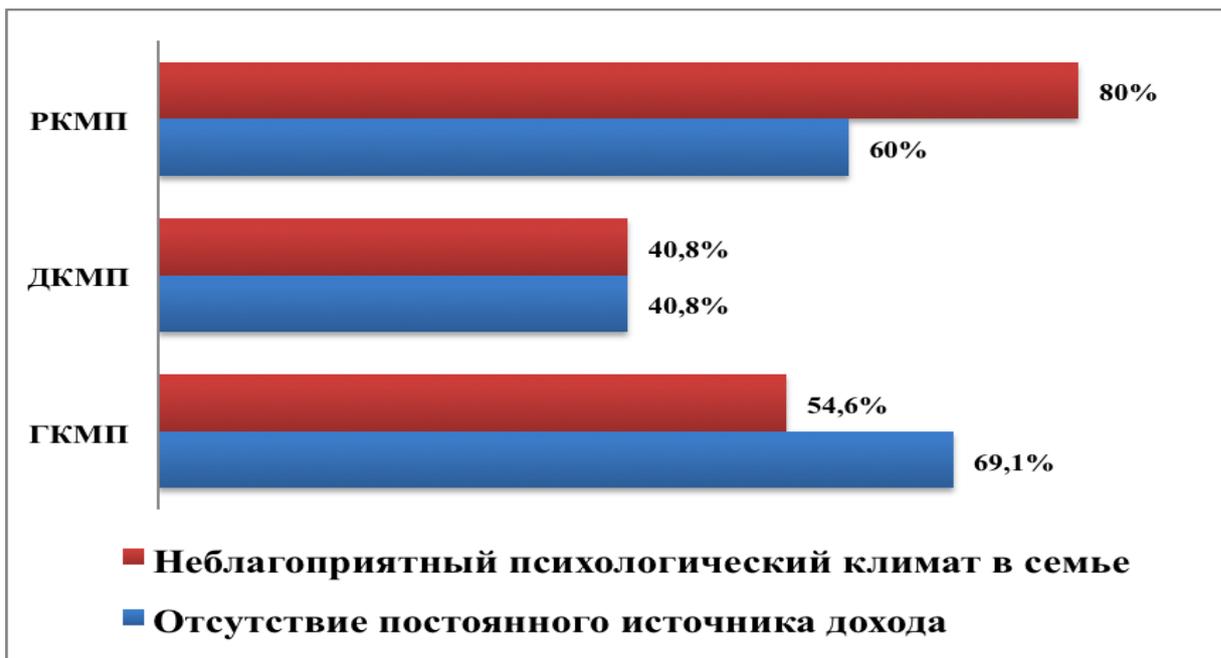


Рис 3.1.1 Социально-экономические факторы у детей в зависимости от формы КМП.

Изучение социально-экономического статуса у детей независимо от формы заболевания свидетельствует о том, что заболевание по приоритетности факторов регистрируется в семьях с отсутствием постоянного источника дохода и неблагоприятным психологическим климатом. Данные факторы, в свою очередь, оказывает существенное влияние на питание и уход этих детей. Эти данные представлены в табл.3.1.1

Анализ медико-биологических факторов у детей независимо от формы КМП показал, что заболевание связано с полом и чаще встречается у мальчиков (73,9% и 64% соответственно), среди детей с РКМП этот показатель составил 60%. Распределение детей по возрасту показало, что ДКМП чаще встречается у детей раннего возраста (40%), тогда как ГКМП в наибольшем проценте зарегистрирован у детей раннего и дошкольного возраста (34,7% и 39,1% соответственно). Наибольшее количество случаев РКМП были у детей в подростковом возрасте (80%). В остальных возрастных группах КМП регистрировались с небольшой разницей (табл.3.1.2).

Таблица 3.1.2

Оценка медико-биологических факторов у детей в зависимости от формы КМП

Показатели	ГКМП n=23	ДКМП n=25	РКМП n=5
Мальчики	73,9%	64%	60%
Девочки	26,1%	36%	40%
до 3 лет	34,7%	40%	-
3-6 лет	39,1%	20%	-
7-10 лет	8,7%	12%	-
10-14 лет	13,04%	8%	80%
14-18 лет	4,3%	20%	20%
Близкородственный брак	13,04%	8%	-
Наследственная отягощенность	4,3%	16%	-

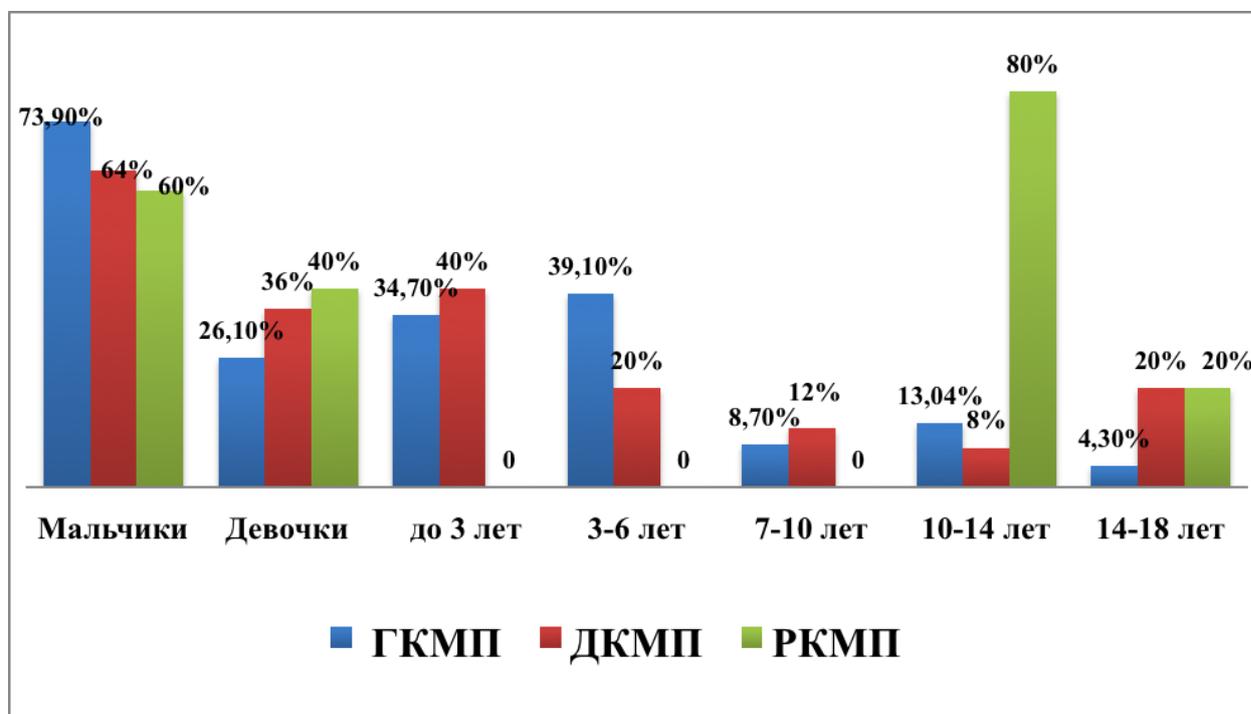


Рис 3.1.2 Распределение детей по полу и возрасту в зависимости от формы заболеваний.

Наследственность и среда выступают в качестве этиологических факторов и играют роль в патогенезе любого заболевания человека, однако доля их участия при каждом заболевании своя, причем, чем больше доля одного фактора, тем меньше вклад другого. Так, среди всех обследованных у 4,3% детей с ГКМП и 16% детей с ДКМП одним из предрасполагающих факторов для развития болезни сыграла роль наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии. Близкородственный брак зарегистрирован у 3 (13,04%) больных с ГКМП и 2 (8%) детей с ДКМП (рис 3.1.3).

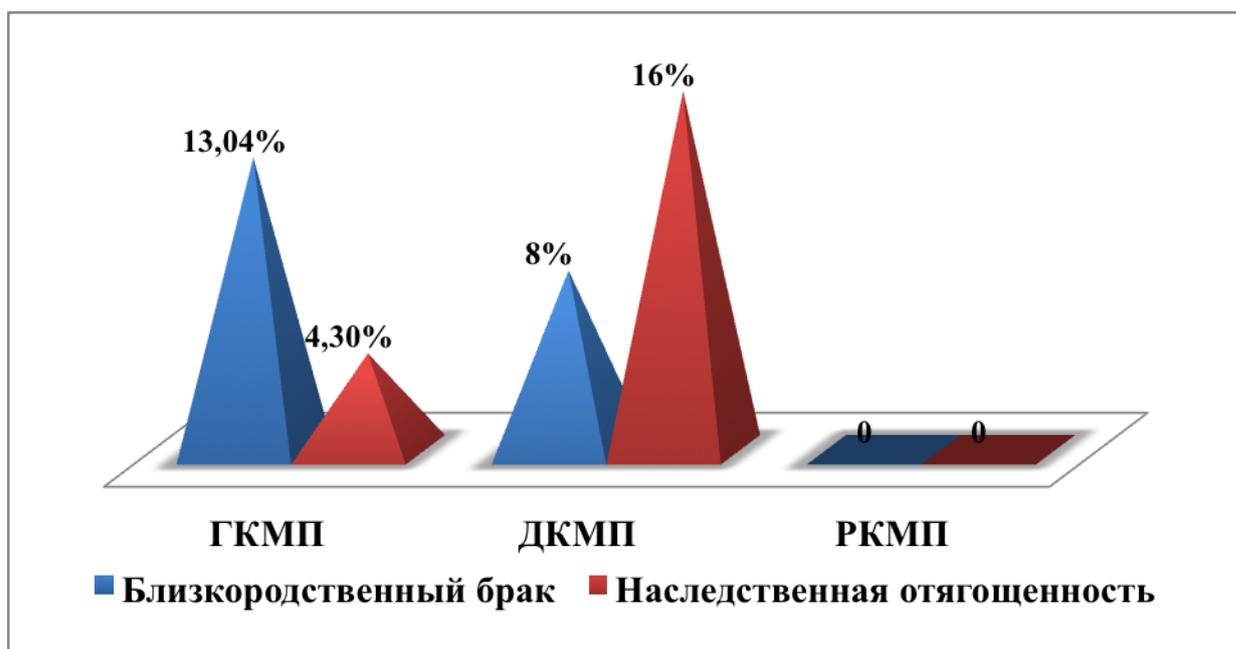


Рис 3.1.3. Наследственная отягощенность у детей в зависимости от формы кардиомиопатий

Статистический анализ показывает, что в развитии патологии ССС преимущественное место принадлежит заболеваниям, связанным с образом жизни и со здоровьем будущих родителей и матери в период беременности. Исследования показали, что одной из медико-биологических детерминант, оказывающей существенное влияние на развитие КМП, является такжеотягощенность акушерского анамнеза матерей. Так, изучение акушерского анамнеза матерей указывает на осложненное течение беременности: у 82,6% матерей с ГКМП беременность протекала на фоне гестоза в первой и во второй половине беременности, тогда как у детей с ДКМП процент таких матерей составил 60%. У детей с РКМП беременность протекала на фоне преэклампсии II половины у 40%. Количество женщин в трех группах, у которых наблюдались преждевременные роды составило 17,4%, 8 % и 20% соответственно. Мертворождения были зарегистрированы у матерей детей с РКМП в 1 случае. Выкидыши у матерей в анамнезе были в 8,7%, 8% и 20% случаев. Анемия была у 88,3% матерей, экстрагенитальными заболеваниями страдали – у более половины матерей (56,25%). Отмечен большой процент рождения недоношенных детей (24,4%), выкидыши на ранних сроках беременности составили 12,25%. ОРИ во время беременности чаще зарегистрированы у матерей детей с ГКМП, а у детей с ДКМП и РКМП количество матерей, перенесших вирусную инфекцию было практически одинаковым и составила 24% и 20% соответственно. Данные показатели представлены в табл. 3.1.3 и на рис.3.1.4

Таблица 3.1.3

Данные акушерского анамнеза матерей детей в зависимости от формы КМП

Показатели	ГКМП п=23	ДКМП п=25	РКМП п=5
Преждевременные роды	17,4%	8 %	20%

Мертворождения	-	-	20%
Выкидыши	8,7%	8 %	20%
Преэклампсия I половины	26,1%	12 %	-
Преэклампсия II половины	56,5%	48 %	40%
Анемия во время беременности	4,3%	-	-
ОРВИ	39,1%	24 %	20 %

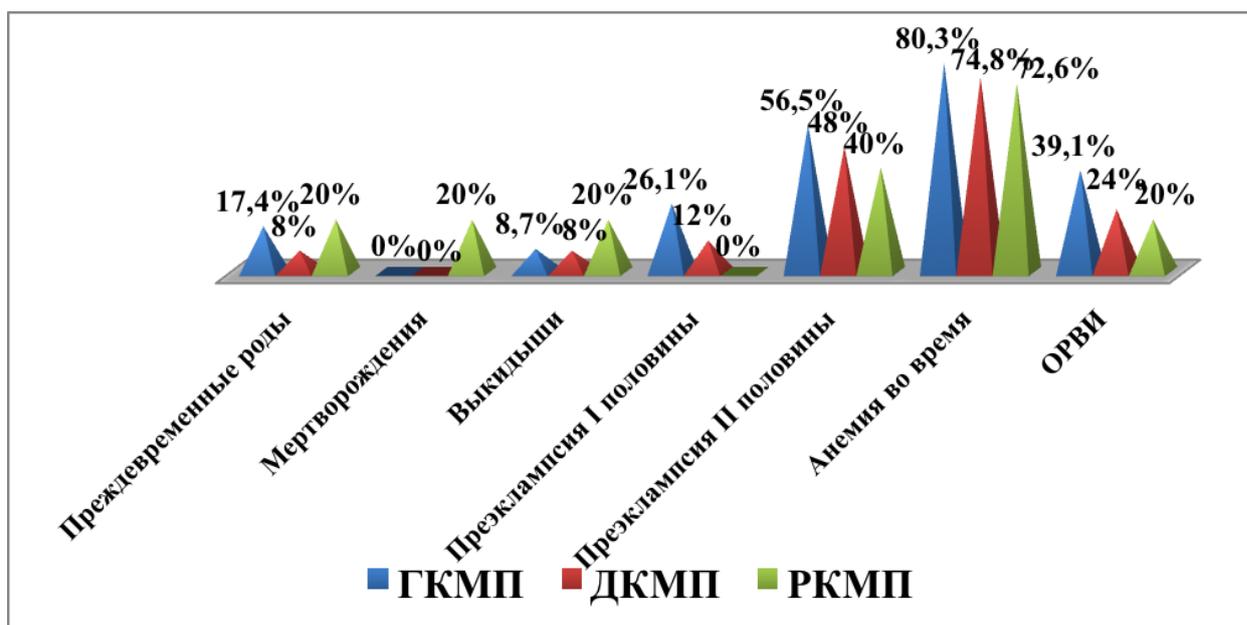


Рис.3.1.4 Особенности течения беременности и родов матерей детей с КМП

Изучение значения экстрагенитальной патологии матерей в течение и развитие КМП у детей указывает, что матери детей с ГКМП и ДКМП чаще страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы, тогда как у матерей детей с РКМП регистрируются инфекционная патология, как хронический тонзиллит и ТОРЧ-инфекции.

Таблица 3.1.4.

Экстрагенитальная патология матерей детей в зависимости от формы КМП

Патология	ГКМП n=23	ДКМП n=25	РКМП n=5
-----------	--------------	--------------	-------------

Здорова	43,5%	28%	20%
Заболевания ССС	4,3 %	4 %	-
Хронический тонзиллит	8,7%	-	40 %
ТОРЧ- инфекции	-	4%	20 %

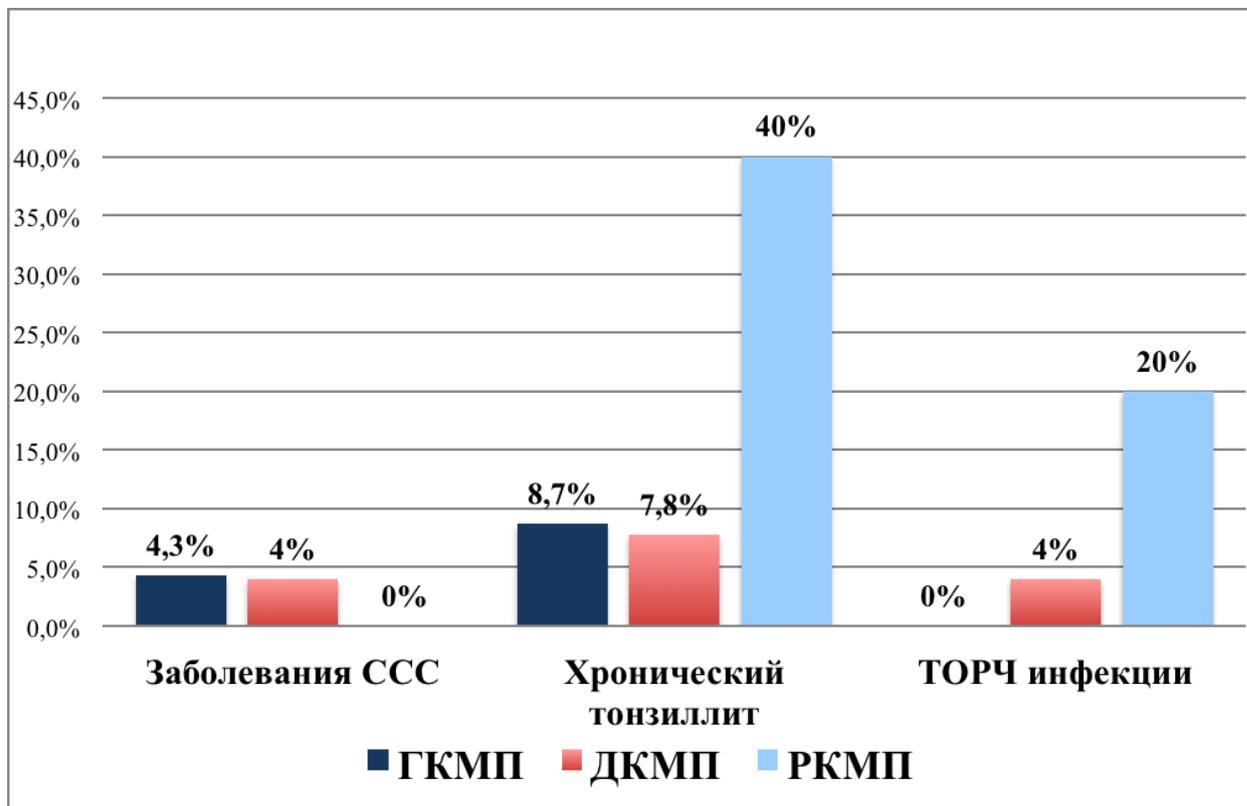


Рис 3.1.5. Экстрагенитальная патология матерей детей в зависимости от формы КМП

Изучение анамнеза настоящего заболевания указывает на то, что начало заболевания у детей независимо от формы заболевания было связано с такими причинами, как частые простудные заболевания (53,3%), перенесенными вирусными инфекциями (13,3%) физическими факторами как переохлаждение (6,7%).

3.2. Клинико-инструментальные особенности течения КМП у детей в зависимости от формы заболевания.

Одним из основных показателей здоровья ребенка является физическое развитие растущего организма. Вместе с тем, подчиняясь закономерностям, физическое развитие зависит от ряда факторов социально-экономического, медико-биологического и экологического характера. Чем более значительны нарушения в физическом развитии, тем больше вероятность возникновения заболеваний.

Оценка показателей физического развития проводилась с использованием нормативов, рекомендованных ВОЗ (2006 г.).

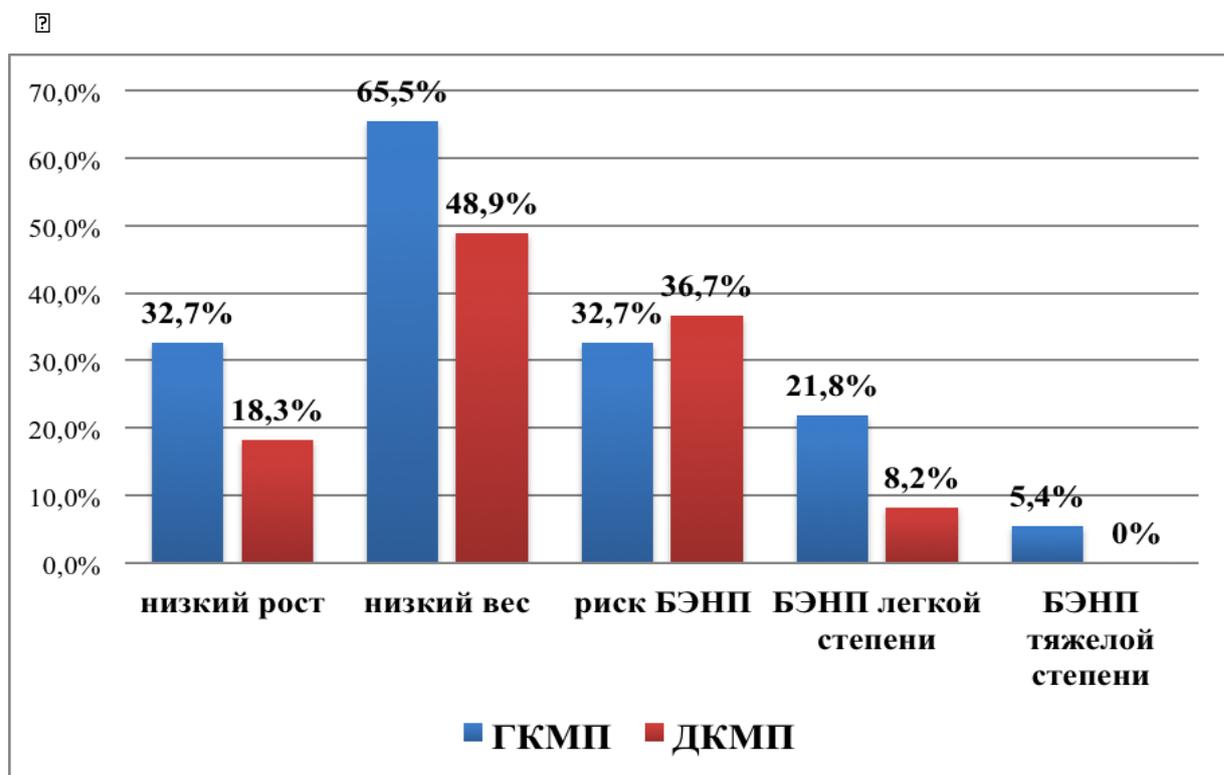


Рис. 3.2.1 Показатели физического развития детей в зависимости от формы КМП

Анализ результатов исследования показал, что среди больных с КМП выявлено отставание в росте – у 32,7% детей показатели роста относительно

возраста находились в интервале от -3СО до -2СО, что соответствует низкому росту. Низкий вес относительно возраста (показатели в интервале от -3СО до -2СО) определен у 65,5% детей. Наиболее достоверным показателем в гармоничном развитии детей является индекс массы тела относительно роста (ИМТ). По данному показателю у 32,7% детей, среди детей с ГКМП, выявлен риск белково-энергетической недостаточности питания (БЭНП), у 21,8% детей – БЭНП легкой степени, у 5,4% детей – БЭНП тяжелой степени (истощение). Эти показатели среди обследованных детей с ДКМП составили – 18,3%, 48,9%, 36,7% и 8,2% соответственно, среди них детей с тяжелой степенью БЭНП не было (рис.3.2.1).

Детей с РКМП были подросткового возраста, которым характерны индивидуальные особенности интенсивности роста и развития в этот возрастной период, поэтому их развитие мы не оценивали.

Таким образом, наличие хронического патологического процесса всегда оказывает существенное влияние на физическое развитие детей. Но при этом необходимо отметить, что давность заболевания также обуславливает отставание в росте и развитии детей.

По литературным данным, у большинства детей трудно определить дебют заболевания, поскольку часто отмечается длительное, почти бессимптомное его течение. У ряда больных наблюдается нарастающая слабость, отставание в приросте массы тела и/или физическом развитии [20], отмечается склонность к обморокам, синкопальным состояниям, рецидивирующим пневмониям. Иногда единственным признаком заболевания являются изменения на ЭКГ в виде нарушения внутрижелудочковой и атриовентрикулярной проводимости, экстрасистолии. Важной особенностью ДКМП является склонность к образованию тромбов во всех полостях сердца, чаще в левом желудочке, с последующими тромбоэмболическими осложнениями [85,89]. Однако частота их значительно меньше, чем во

взрослой популяции. Отсутствие специфических критериев затрудняет раннюю диагностику ДКМП, а частая манифестация заболевания на фоне ОРВИ или пневмонии еще более усложняет ее выявление [85,89].

Изучение особенностей клинического течения кардиомиопатий свидетельствовало о том, что симптомы соответствовали форме кардиомиопатий.

Анализ полученных нами результатов обследованных детей с дилатационной кардиомиопатией указывает на бессимптомное начало заболевания, наличие отставание в физическом развитии, толерантность к физическим нагрузкам у 85,1% детей. Чаще всего заболеванию предшествовали перенесенные ОРИ (57,8%). А у детей с гипертрофической кардиомиопатией заболевание было спровоцировано интенсивной физической нагрузкой, которое проявлялось приступами резкой слабости, бледностью и головокружениями.

Клиническая картина ДКМП определялась тяжестью НК на момент исследования и характеризовалась признаками левожелудочковой или тотальной недостаточности. ССН I ст. была выявлена у 25 пациентов (53,2%), ПА ст. – у 8 (17%) и ПБ–III ст. – у 4 (8,5%) больных с ДКМП.

Клинические проявления НК при ГКМП заключались в усилении верхушечного толчка (61,1%), систолического шума с максимумом в 3–4 межреберье слева от грудины (83,3%), усиливающегося в ортостазе.

Таблица 3.2.1

Основные жалобы больных в зависимости от формы заболевания

Симптомы	ГКМП n=23	ДКМП n=25	РКМП n=5
бледность	82,7%	89%	95%
слабость	100%	100%	100%
частые простуды	39,1%	24%	20%
одышка	70,1%	75%	60%
неприятные ощущение и	24%	25%	30%

боли в области сердца			
-----------------------	--	--	--

Анализ жалоб нарушений сердечной деятельности позволил выделить три основных клинических синдрома - астено–вегетативный, кардиальный и кардиореспираторный (таб. 3.2.1 и рис.3.2.2)



Рис 3.2.2. Жалобы больных в зависимости от формы заболевания

Как видно из таблицы 3.2.1, среди жалоб наиболее распространенными были общая слабость, одышка, частые простудные заболевания, неприятные ощущения или боли в области сердца. Последнее наиболее было характерно детям более старшего возраста.

При осмотре детей с ДКМП отмечались выраженная бледность кожи (100%), тахикардия (64,5%), ортопноэ (25,5%). Пульс был слабого наполнения, часто аритмичен (91,5%), наблюдалось снижение систолического и пульсового артериального давления. Верхушечный толчок был ослаблен, разлитой, иногда выражены сердечный толчок (25,5%) и прекардиальная пульсация (25,5%). Границы сердца смещены во все стороны (100%), особенно влево, I тон ослаблен и приглушен, умеренный акцент II

тона (74,5%), II тон иногда раздвоен над легочной артерией (27,6%). У детей при декомпенсации выслушивался патологический III тон (10,6%). На верхушке сердца и в V точке часто выслушивался систолический шум относительной митральной недостаточности (85,1%), обусловленный расширением кольца митрального клапана, а также несмыканием створок митрального клапана из-за их оттягивания вместе с подклапаным аппаратом внутрь при значительной дилатации полости левого желудочка. Наблюдались признаки левожелудочковой недостаточности (91,5%), застой крови в малом круге кровообращения. Признаки декомпенсации правого желудочка выявлены 14,9% больных с ДКМП.

Таблица 3.2.2

**Выраженность клинических показателей детей
с кардиомиопатиями**

Симптомы	ГКМП n=23	ДКМП n=25	РКМП n=5
тахикардия	56,5%	52%	38%
ослабленный и разлитой верхушечный толчок	76,5%	86%	58%
расширение границ сердца	98,1%	94%	0%
ослабление и глухость первого тона	81,4%	84%	30%
систолический шум	76,3%	78%	67%
кардиалгический синдром	48,1%	54%	60%

Признаки сердечной недостаточности, которые наблюдались у наших больных являются клиническим эквивалентом систолической дисфункции левого желудочка. Возникновение и прогрессирование СН связано со снижением сердечного выброса (с

систолической дисфункцией) и с застоем крови в легочных и системных венах выше ослабленного отдела сердца. Эти признаки конкордантно связаны с динамикой заболевания. Сердечная недостаточность проявлялась в виде выраженной бледности кожи с умеренным пероральным цианозом, наличием влажных хрипов в легких и одышки.

Все признаки сердечной недостаточности в виде бледности кожных покровов, одышки, влажных хрипов в лёгких и цианоз носогубного треугольника чаще наблюдались у детей с при всех формах КМП, а у детей с РКМП признаки сердечной недостаточности определялись чаще, что и указывает на более тяжелое течение РКМП у детей (Таб. 3.2.3).

Таблица 3.2.3

**Частота встречаемости степени сердечной недостаточности
у детей с КМП**

Степени	ГКМП	ДКМП	РКМП
СН 1	6 (26,1%)	3 (12%)	-
СН 2А	13 (56,5%)	12 (48%)	2 (40%)
СН 2В	3 (13,04%)	10 (40%)	3 (60)
СН 3	1 (4,3%)	-	-

У всех больных детей в сравниваемых группах наблюдались различные степени сердечной недостаточности: I степень сердечной недостаточности была зарегистрирована у 26,1% детей с ГКМП и у 12% детей с ДКМП. II степень встречалась в большем количестве у детей с ГКМП (56,5%), среди детей с ДКМП это составило 48%, а при РКМП – 40%. II б степень СН –

встречалась больше среди детей с РКМП и ДКМП (60% и 40% соответственно). Признаки СН III степени были только в группе детей с ГКМП.

На электрокардиограмме регистрировались изменения, характерные для тяжелых метаболических и дистрофических изменений в миокарде. Часто наблюдалась признаки умеренной гипертрофии левого желудочка (80,9%), реже — обоих желудочков и перегрузки левого предсердия (19,1%). Наряду с этим может регистрироваться низкий вольтаж комплексов QRS в стандартных отведениях. Согласно японским исследователям был разработан один из ЭКГ-критериев ДКМП: отношение амплитуды зубца RV6 к максимальной амплитуде зубца R (R_{max}) в одном из стандартных отведений ($RV6/R_{max} > 3$). Количество таких больных, где соотношение $RV6/R_{max}$ было больше 3 составило 25,5%. У детей с ДКМП выявлены различные нарушения сердечного ритма и проводимости: экстрасистолии (31,9%), неустойчивая желудочковая тахикардия (85,1%), атриовентрикулярные блокады I–II степени (51,1%), которые сопровождались резким отклонением электрической оси сердца влево.

Таблица 3.2.4

ЭКГ изменения у детей с кардиомиопатиями

Признаки	ГКМП	ДКМП	РКМП
тахикардия	13 (56,5%)	14 (56%)	2 (40%)
брадикардия	1(4,3%)	-	-
синусовая аритмия	1(4,3%)	1 (4%)	-
синусовая тахиаритмия	1(4,3%)	-	-
синусовая брадиаритмия	-	-	-
экстрасистолия	1(4,3%)	1(4%)	-

Полученные результаты электрокардиографического обследования детей с кардиомиопатиями укладывались в несколько ЭКГ – синдромов: тахикардический (100%), ваготонический (70%) и дистрофический синдромы (90%). Анализируя полученные результаты, следует отметить, что тахикардический и ваготонический синдромы отражающие в основном, нарушение функции автоматизма сердца являются обратимыми изменениями и расцениваются как компенсаторная реакция на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды. Среди детей с кардиомиопатией при проведении ЭКГ у всех отмечается признаки гипертрофии левых отделов сердца и межжелудочковой перегородки, тахикардия, у больных были зарегистрированы аритмии, нарушение фазы реполяризации, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки перегрузки ПП и ЛП, а также признаки гипертрофии ЛЖ. Наряду с этим регистрировался низкий вольтаж комплексов QRS в стандартных отведениях. Нарушения проводимости проявлялись в блокадах ветвей предсердно-желудочкового пучка, чаще передне-верхней ветви, что сопровождается резким отклонением электрической оси сердца влево, или в атриовентрикулярной блокаде I–II степени. Развитие блокады левой ножки пучка Гиса связывают с частым обнаружением фиброзных очагов в субэндокардиальном слое миокарда в месте прохождения левой ножки пучка Гиса. Частота ее обнаружения коррелировали с выраженностью дилатации левого желудочка ($r=+0,64$) и степенью сердечной недостаточности ($r=+0,6$) и явились плохим прогностическим признаком. Детям были характерны изменения фазы реполяризации в виде депрессии сегмента ST, уплощения или инверсии зубцов T в левых отведениях.

Обнаруженные дистрофические изменения в миокарде более неблагоприятны в прогностическом отношении, так они приводят к снижению функционального состояния миокарда.

Почти у всех детей (92,3%) наряду с нарушениями процессов реполяризации отмечалось удлинение электрической систолы желудочков (интервала QT) от должествующей нормы. Удлинение интервала QT при дистрофических изменениях в миокарде, можно рассматривать как показатель снижения функциональной или сократительной способности миокарда.

Таблица 3.2.5

Электрокардиографические изменения у детей с кардиомиопатиями в зависимости от формы заболевания

ЭКГ признаки	ГКМП	ДКМП	РКМП
экстрасистолия	4,30%	4%	-
синусовая аритмия	4,30%	4%	-
тахикардия	56,5%	56%	40%
брадикардия	4,3%	-	-
гипертрофия левых отделов сердца	26,08%	72%	-
гипертрофия правых отделов сердца	21,7%	8%	-
гипертрофия обеих отделов сердца	4,3%	4%	-
Блокада передней ветви	-	4%	-
Неполная АВ блокада	8,7 %	8 %	-
Полная АВ блокада	4,3%	-	-

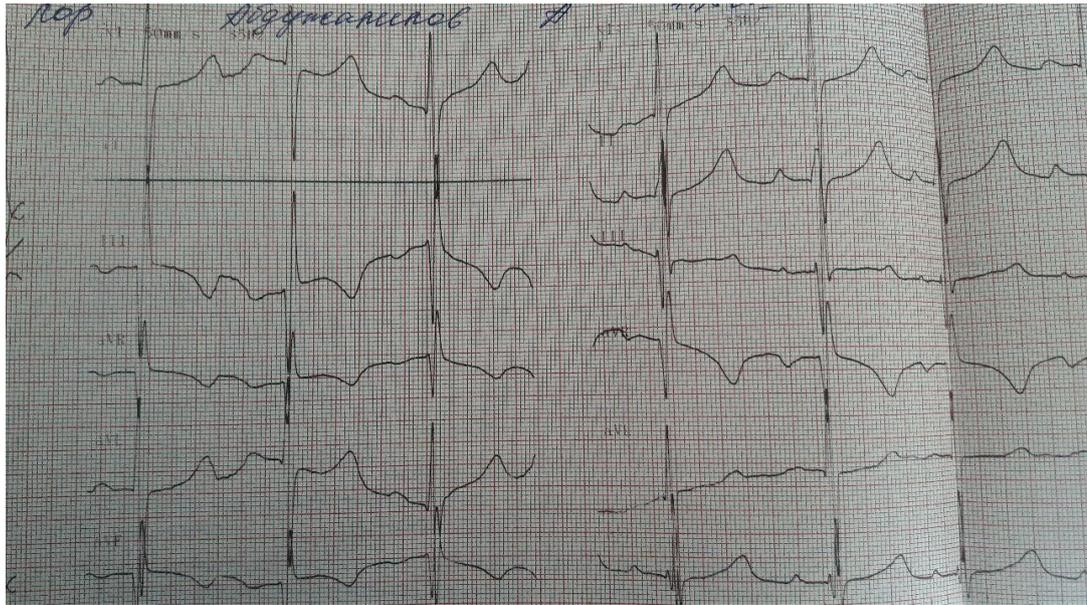


Рис. 3.2.3 Больной А., 5 лет. ДКМП. Электрокардиограмма

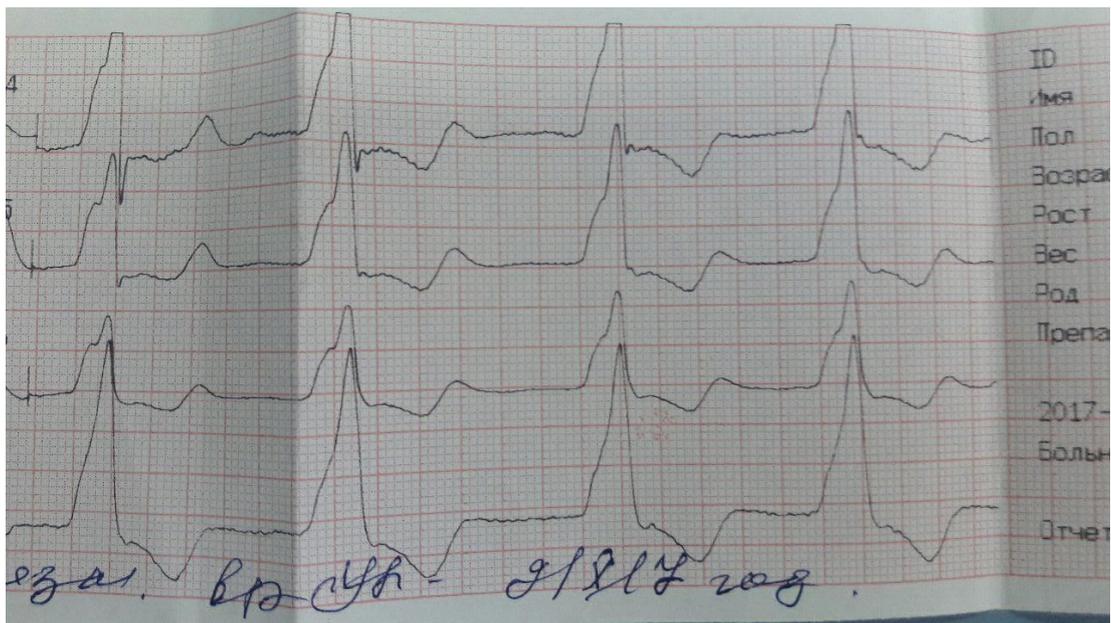


Рис.3.2.4 Больной А., 5 лет. ДКМП. Электрокардиограмма.

Для подтверждения диагностической ценности значения удлинения электрической систолы желудочков, этим детям было проведено эхокардиографическое исследование, которое подтвердило снижение

сократительной способности миокарда, изменение показателей центральной гемодинамики и морфометрических показателей. Снижения показателей, характеризующих насосную и контрактильную функции миокарда можно рассматривать как доклиническое проявление формирующейся сердечной недостаточности у детей.

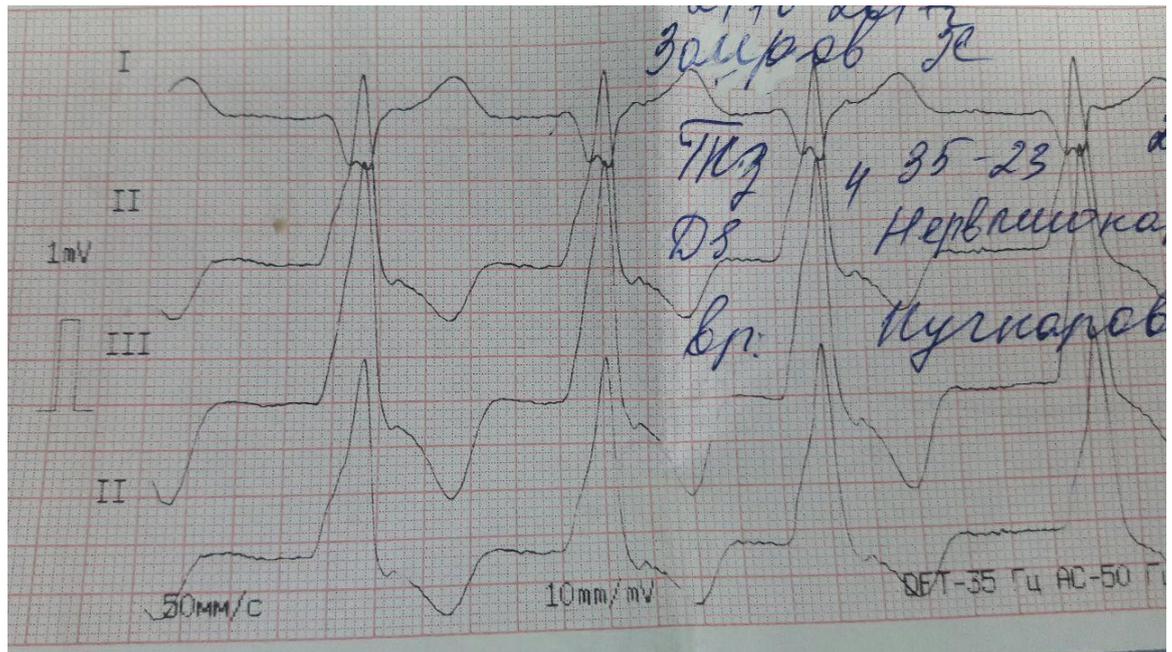


Рис. 3.2.5. Больной 3., 15 лет. ГКМП. Электрокардиограмма. Нарушение ритма, желудочковая экстрасистолия.

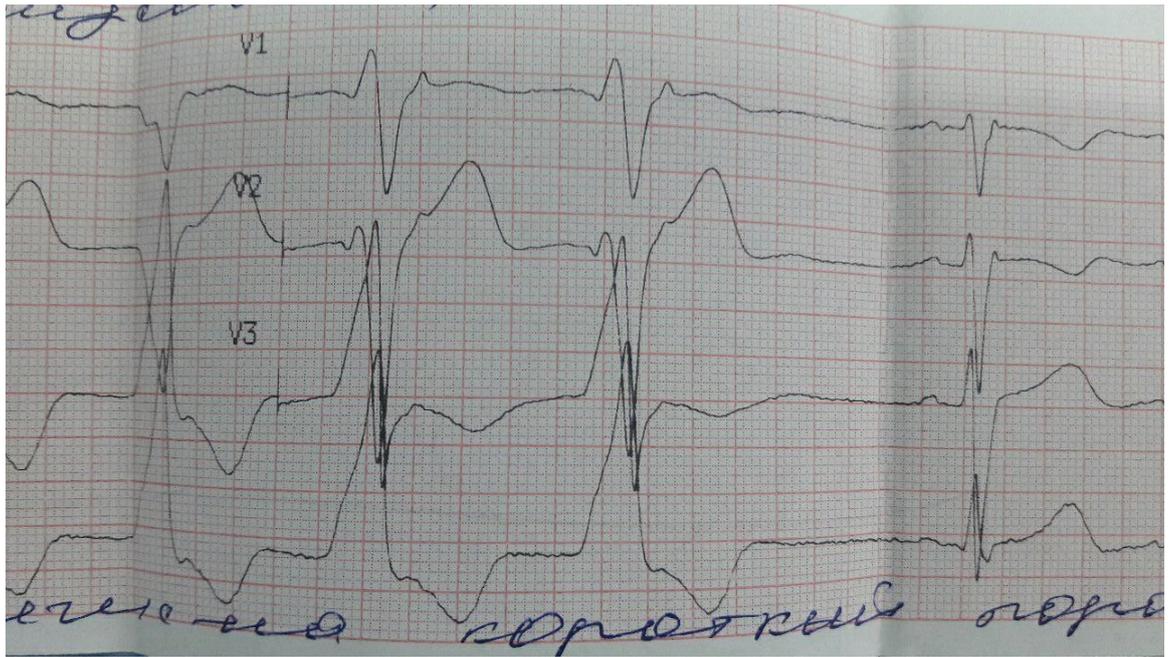


Рис.3.2.6 Больной 3., 15 лет. ГКМП. Электрокардиограмма. Нарушение ритма, желудочковая экстрасистолия.

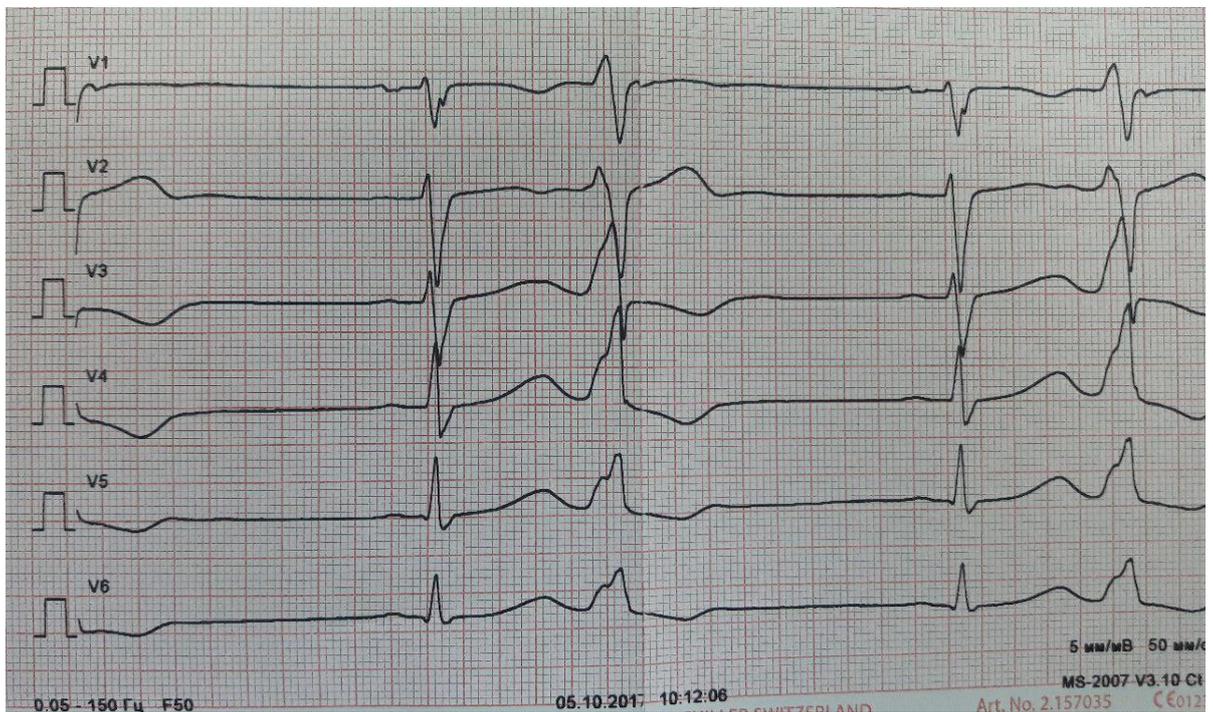


Рис.3.2.7. Больной 3., 15 лет. ГКМП. Электрокардиограмма. Нарушение ритма, желудочковая экстрасистолия.

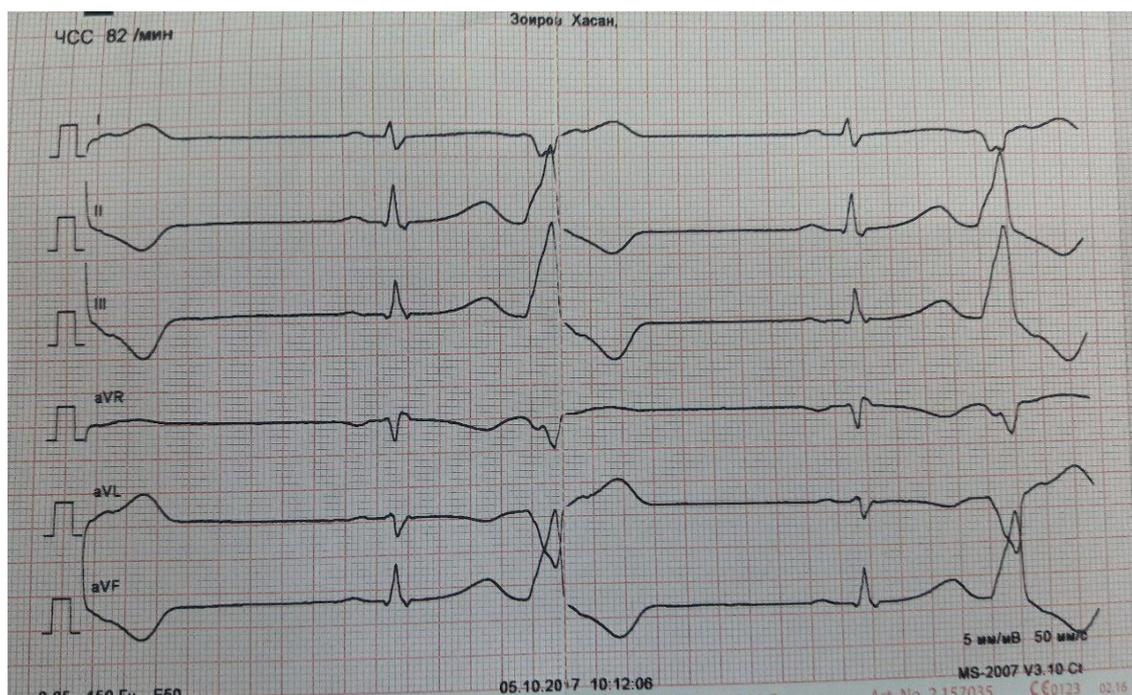


Рис.3.2.8. Больной 3., 15 лет. Электрокардиограмма. Нарушение ритма, желудочковая экстрасистолия.

При проведении ЭхоКГ у детей с ДКМП отмечались изменения в виде дилатации полостей сердца (91,4%) – больше левых, снижении систолической функции (85%), регургитации через атриовентрикулярные клапаны(40%), диастолической дисфункции миокарда(90%), признаков легочной гипертензии (40%).



Рис. 3.2.9. Больной 3., 15 лет. ГКМП. ЭхоКГ.

Важным эхокардиографическим показателем, характерным для ДКМП, явилось значительное снижение фракции выброса левого желудочка, которое было снижено у детей с ДКМП до 50–30 % (при норме 65–70 %), что свидетельствует о полной неэффективности компенсаторного механизма Франка — Старлинга и резком снижении сократимости миокарда.

В случае ДКМП имелись яркие диагностические признаки заболевания сердца: левый желудочек имел сферическую форму (87,2%), были расширены все камеры сердца (91,4%), толщина стенки левого желудочка нормальная (19,1%) или уменьшенная (80,9%), в систолу все сегменты левого желудочка сокращались. Увеличение правых отделов сердца может быть как первичным из-за вовлечения правого желудочка, так и следствием развивающейся легочной гипертензии. Количество таких детей составило 14,9%. В то же время сердечный выброс оставался близким к нормальным значениям из-за нередко наблюдаемой синусовой тахикардии и большого конечно-диастолического объема, обеспечивающего достаточные значения ударного объема даже при низкой фракции выброса. При исследовании в

доплеровском режиме примерно у одной трети больных (25,5%) выявлены левожелудочковые тромбы в области верхушки.

Отличительным признаком ХСН у детей с ГКМП являлось раннее проявление (до появления жалоб) эхокардиографических изменений. К ним относились: гипертрофия стенки ЛЖ (25%) или межжелудочковой перегородки (75%) с уменьшением полости ЛЖ (75%), обструкцией выводного тракта ЛЖ (61,1%), нарушением диастолической функции (91,6%) и относительным повышением фракции изгнания (ФИ) (83,3%). При анализе ЭКГ было отмечено наличие признаков гипертрофии желудочков, синусовая аритмия (44,4%), эпизоды атриовентрикулярной или желудочковой экстрасистолии (22,2%), нарушение проводимости (83,3%), нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков (100%).

При рентгенологическом исследовании обнаружены увеличение размеров сердца преимущественно за счет ЛЖ (69,4%) у детей в начальной стадии заболевания и увеличение всех отделов сердца 44,4% обследованных. В связи с выраженной дилатацией обоих желудочков тень сердца имела шаровидную форму. Кардиомегалия характеризовалась значительным увеличением кардиоторакального индекса (КТИ) и превышал 55% и достигал 75-80%. У 41,7% обнаружены признаки венозного застоя в легких. В боковых и косых проекциях обнаружены увеличение всех полостей сердца с преимущественной дилатацией левого желудочка и предсердия.

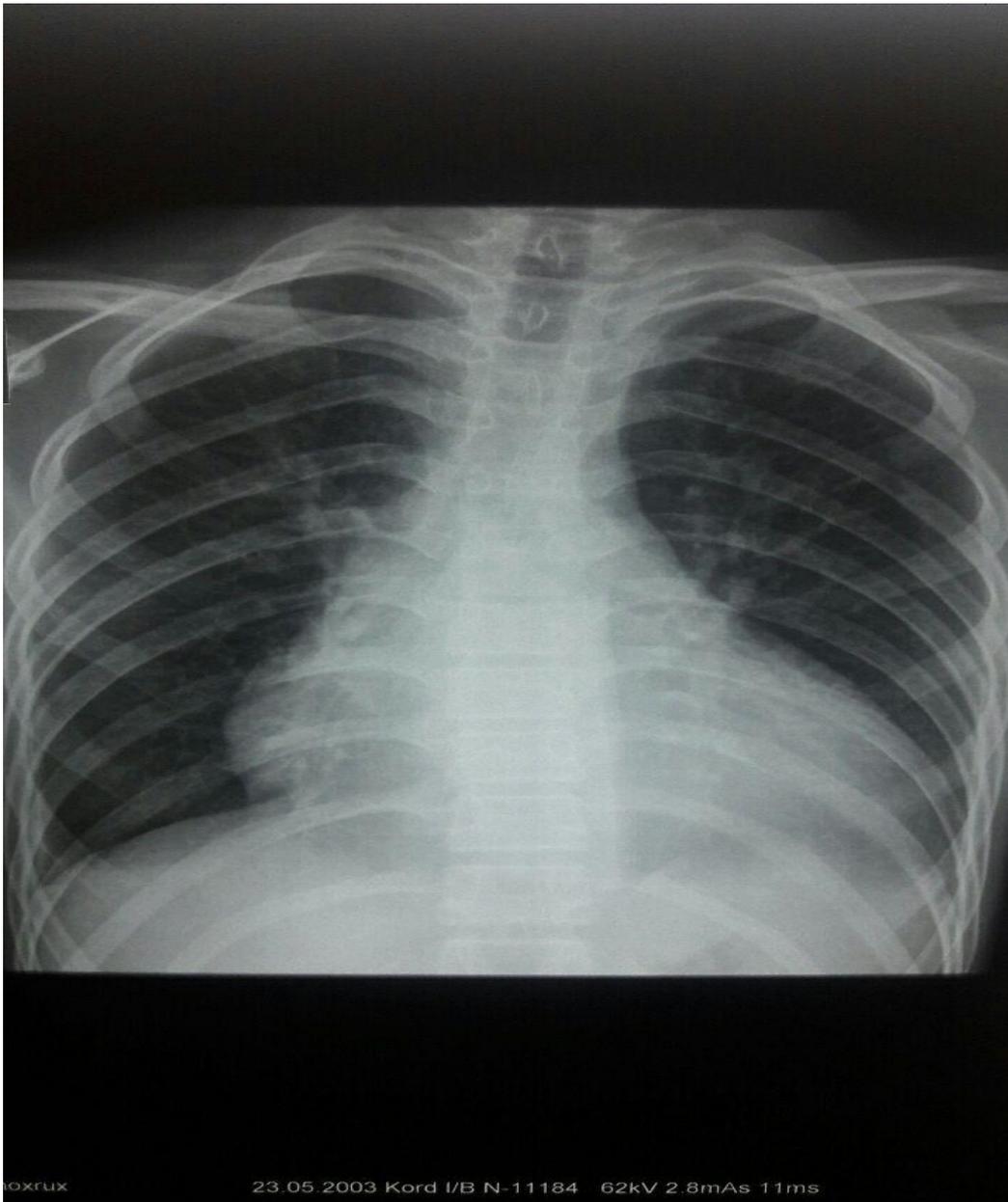


Рис.3.2.9.1. Больной А., 5 лет с ГКМП. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции

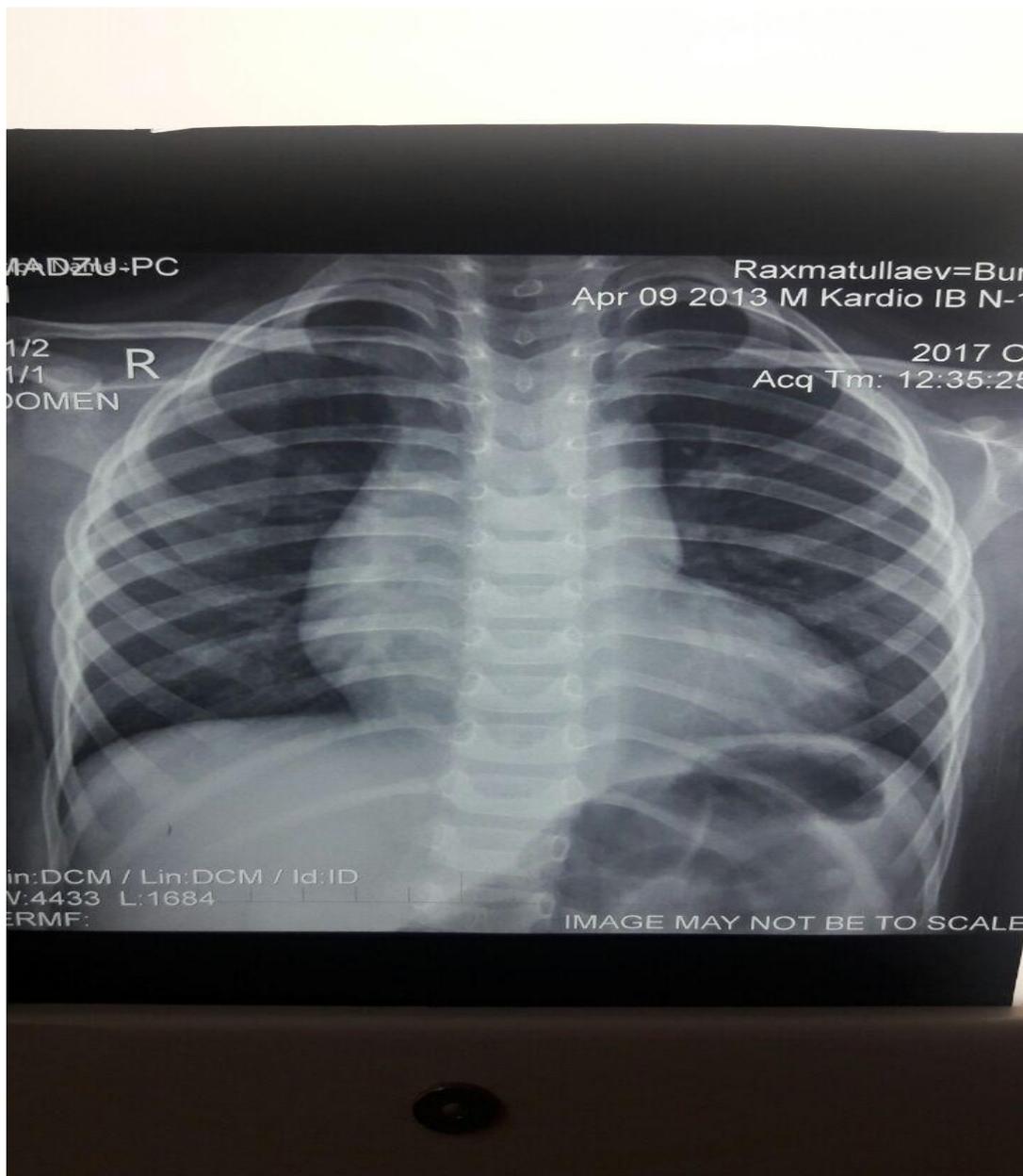


Рис. 3.2.9.2. Больной Р., 4 года, ДКМП. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции.

Рестриктивная КПМ выявлена у 5 (4,8%) больных. Состояние этих детей было крайне тяжелым за счет выраженной сердечной недостаточности

Помимо снижения глобальной систолической функции ЛЖ, примерно у половины больных с более тяжелым течением воспалительного процесса в сердечной мышце определялись локальные нарушения сократимости ЛЖ в

виде гипокинезии и акинезии отдельных его сегментов. Также выявлялись значительные дилатации ЛЖ и дисфункции клапанного аппарата (папиллярные мышцы, клапанные кольца) обнаруживались признаки относительной недостаточности митрального клапана, митральной регургитации, недостаточность трикуспидального клапана, и заметное увеличение размеров ЛП.

Поражение ТК 1 степени регистрировалась только у детей с ДКМП (32%). Поражение ТК 2 степени также было больше среди детей с ДКМП по сравнению с детьми с ГКМП (16% и 13,04% соответственно). Поражение МК 1 степени одинаково часто встречалось среди всех детей. Однако МК 2 степени в отличие от детей с ГКМП было больше среди детей с ДКМП и составило 36% против 8,7%.

Таблица 3.2.6

Степени поражение клапанного аппарата сердца при эхокардиографическом исследовании у детей с кардиомиопатиями

Трикуспидальный клапан			
Степени поражения	ГКМП	ДКМП	РКМП
1 степени	-	8 (32%)	-
2 степени	3 (13,04%)	4 (16%)	-
3 степени	-	-	-
Митральный клапан			
1 степени	2 (8,7%)	2 (8%)	1(20%)
2 степени	2 (8,7%)	9 (36%)	-
3 степени	-	-	-

Изучение показателей периферической крови указывает, что у детей независимо от формы заболевания регистрируются изменения в виде низкого гемоглобина. Средние показатели гемоглобина у всех детей соответствовали умеренному снижению и анемии легкой степени (табл.3.2.7)

Таблица 3.2.7

**Показатели периферической крови у детей
в зависимости от формы КМП**

Показатель	ГКМП	ДКМП	РКМП
Гемоглобин.г/л	108,3±2,4	107,8±2,3	104,8±4,3
Эритроциты, 10 ⁹	3,9±0,1	4,1±0,1	3,7±0,1
Тромбоциты	209,5±10,05	201,2±17,4	213,4±23,07
Лейкоциты	6,6±0,6	7,5±0,5	5,9±0,6
палочкоядерные	3,2±0,3	3,04±0,3	3,2±0,6
сегментоядерные	47,2±2,2	49,2±2,5	55,6±4,5
эозинофилы	2,2±0,2	2,1±0,2	2±0,3
лимфоциты	42,7±2,8	41,7±2,3	34,2±0,1
моноциты	4,9±0,4	4,9±0,4	5±1,6
СОЭ, мм/с	5,2±0,3	6,8±0,75	6,8±0,96

Таким образом, наиболее достоверным инструментальным методом в оценке доклинических признаков невоспалительных ССЗ у детей является Эхо-КГ; клинико-инструментальными критериями диагностики и прогноза КМП и НРС является наличие ХСН, частота и степень выраженности которой коррелируют с выраженностью дилатации левого желудочка и являются плохим прогностическим признаком. Также необходимо отметить особенности ЭКГ-показателей у детей в зависимости от региона проживания. Так, у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе – Республике Каракалпакстан, дистрофические изменения в миокарде по данным электрокардиографического обследования выявляются в три раза чаще.

3.3. Биохимические критерии диагностики и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний у детей

При заболеваниях сердца сложным синдромом, в патогенезе которого существенную роль играет нейроэндокринная активация катехоламинов, натрийуретических пептидов и компонентов системы ренин-ангиотензина,

является хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность в большинстве случаев развивается и при КМП. В последние годы внимание исследователей привлечено к изучению роли целого ряда других пептидов: эндотелинов, нейропептида Y и цитокинов, хромогранина A и др. Установлено, что при сердечной недостаточности у больных ДКМП изменена экспрессия генов многих классов, что ведет к изменению организации цитоскелета и миофибрилл, нарушению передачи сигналов, обмена протеинов и энергетики в миокарде.

Как биохимический маркер повреждения миокарда можно выявить повышение активности кардиоспецифического изофермента МВ-фракции креатинфосфокиназы. Нами проведены лабораторные исследования, включающие изучение активности тканевых ферментов и кардиомаркеров у детей с кардиомиопатиями.

Таблица 3.3.1

**Показатели тканевых ферментов и кардиомаркеров
в зависимости от формы КМП**

№	Показатели	ДКМП	ГКМП	РКМП
1	АЛТ, Ед/л (норма 5–40 Ед/л)	25,8±2,2	20,5±1,9	22,6±2,3
2	АСТ, Ед/л (норма 5–40 Ед/л)	33,4±4,1	36,7±3,1	35,9±3,4
3	ЛДГ, Ед/л (норма 200–400 Ед/л)	493,6±27,7***	496,3±26,6	451,1± 48,5
4	КФК, Ед/л (норма 30–170 Ед/л)	198,6±9,9***	183,5±11,4***	207,2 ±26,3***
5	КФК-МВ, Ед/л (норма до 10 Ед/л)	19,2±2,1***	15,6±1,3***	19,6±2,5***
6	Тропонин -I, нг/мл (норма 0–0,5 нг/мл)	0,2±0,019	0,4±0,038	0,4±0,05

Примечание:*** - достоверность относительно показателей здоровых детей (P<0,001).

Для оценки состояния миокарда у детей с КМП нами был проведен анализ тканевых и кардиоспецифических ферментов в зависимости от формы заболевания, который указывал на наличие таких же аналогичных изменений этих показателей, как и в зависимости от места проживания детей. Следует отметить, что у детей с ДКМП и РКМП показатели тканевых ферментов ЛДГ, КФК, КФК-МВ были достоверно выше по сравнению с нормальными значениями. Среди указанных 3-х ферментов у детей с ГКМП только значения ЛДГ были в пределах нормы, остальные также были достоверно высокими (табл. 3.3.1).

При всех формах КМП уровень ферментов АЛТ и АСТ отличались незначительно и соответствовали средним значениям нормы.

Повышение концентрации тропонина у детей свидетельствует о том, что терминальная стадия ХСН сопровождается гибелью кардиомиоцитов и выходом кардиоспецифических белков в кровь. Уровень тропонина у наших обследованных детей соответствовал допустимым значениям независимо от формы заболевания, что свидетельствует о не чувствительности и неспецифичности этого биохимического маркера при данном заболевании является наиболее характерным для некроза миокарда. Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с КМП из тканевых ферментов ЛДГ, КФК и КФК-МВ имеет большое диагностическое значение.

Выводы к главе 3.

В результате исследования определилось, что клиническая симптоматика у детей с кардиомиопатиями характеризуется кардиомегалией, хроническим прогрессирующим течением и прогрессирующей сердечной недостаточностью, которая зависит от формы заболевания. Кардиомегалия более выражена у детей с ДКМП и ГКМП ($p < 0,001$).

Для детей с ГКМП характерна ПА (56,5%) степень ССН ($p < 0,001$), для детей с ДКМП - ПА (48%) и ПВ (40%) степени ССН ($p < 0,01$) и для детей с РКМП - ПВ (60%) степени ССН ($p < 0,01$).

Таким образом у детей с КМП отмечаются изменение уровня тканевых (ЛДГ, КФК) и кардиоспецифического (КФК-МВ) ферментов в зависимости от формы заболевания, которые ассоциируется со степенью дисфункции миокарда и проявляется повышением этих показателей. Данные ферменты можно расценивать высокоспецифическими биохимическими маркерами, а возрастание их активности – критериями развития кардиомиопатий у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний является одной из наиболее значимых в педиатрии, что обусловлено многообразием клинических форм, трудностями диагностики и лечения и склонностью к формированию хронической сердечной недостаточности (Шматкова Ю.В., 2006,).

В последнее десятилетие многие авторы отмечают увеличение частоты КМП у детей. Кардиомиопатии (КМП) — тяжелые заболевания, которые характеризуется снижением сократительной функции миокарда, обусловленной первичным внутренним дефектом поврежденных кардиомиоцитов и кардиомегалией. Это сопровождается прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью, часто рефрактерной к проводимой терапии (Шматкова Ю.В. и со авт., 2006, Линяева В.В. и соавт., 2014; McKenna W. J., 2002)

В последние годы в кардиологии все большее значение придается определению компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов как наиболее чувствительному и специфичному биохимическому маркеру некроза миокарда. В сердечной мышце регуляция сократительной функции осуществляется специальным белковым тропомиозиновым комплексом. В патологических условиях механизм функционирования тропонин-тропомиозинового компонента в значительной мере определяется степенью гипоксического повреждения сердца. К биохимическим маркерам повреждения миокарда относят среди прочих кардиоспецифические белки — тропонин I и миоглобин. Вопросы прогнозирования поражения миокарда в большой степени изучены у взрослых при инфарктах миокарда и ишемической болезни сердца. Существуют лишь единичные публикации по

прогнозированию гипоксически-ишемических состояний у детей (Шматкова Ю.В., 2006; Леонтьева И.В., 2004).

В этой связи вопросы изучения роли кардиомаркеров и тканевых ферментов в регуляцию отдельных звеньев как вне-, так и внутриклеточного метаболизма, влияние их на деструкцию ткани миокарда, на нарушение систолической и диастолической функции сердца являются особенно актуальными.

Целью исследования явилось определить клиническое значение тканевых ферментов и кардиомаркеров в течении кардиомиопатий у детей.

Всего нами обследовано 53 детей с КМП, госпитализированных в кардиоревматологические отделения РСНПМЦП и клиники ТашПМИ. В ходе исследования обследованных дети были разделены в зависимости от формы заболевания на три группы: 1 группу составили - 23 (31,5 %) детей с ГКМП, 2 группу - 25 (34,2 %) детей с ДКМП и 3 группу - 5 (6,8 %) детей с РКМП. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Возраст обследованных детей варьировал от 3 до 16 лет и в среднем составил $7,1 \pm 0,7$ лет.

Распределение детей по возрасту показало, что ДКМП чаще встречается у детей раннего возраста (40%), тогда как ГКМП в наибольшем проценте зарегистрирован у детей раннего и дошкольного возраста (34,7% и 39,1% соответственно). Наибольшее количество случаев РКМП были у детей в подростковом возрасте (80%). В остальных возрастных группах КМП регистрировались с небольшой разницей. Среди детей с КМП независимо от формы заболевания во всех группах преобладали мальчики (73,9% 64% и 60% соответственно).

Комплексное обследование больных включало: сбор анамнестических данных – семейный анамнез, акушерский анамнез матери, наследственная предрасположенность к тем или иным заболеваниям, анамнез жизни ребенка,

перенесенные заболевания; срок и характер начала заболевания, оценка общего состояния и физического развития.

Диагноз ставился на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования (клинические и биохимические анализы крови, рентгенография грудной клетки, ЭКГ и Эхо-КГ сердца). Анализ анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных показал, что всех больных независимо от нозологии объединило наличие на момент исследования ХСН. Средняя давность заболевания составила $15,6 \pm 2,8$ месяцев

Полученные результаты исследований показывают, что среди выявленных детерминант здоровья, оказывающих неблагоприятное воздействие на развитие КМП у детей, большую роль играет социально-экономический фактор. Изучение социально-экономического статуса у детей независимо от формы заболевания свидетельствует о том, что заболевание по приоритетности факторов регистрируется в семьях с отсутствием постоянного источника дохода и неблагоприятным психологическим климатом. Наследственность и среда выступают в качестве этиологических факторов и играют роль в патогенезе любого заболевания человека, однако доля их участия при каждом заболевании своя, причем, чем больше доля одного фактора, тем меньше вклад другого. Так, среди всех обследованных у 4,3% детей с ГКМП и 16% детей с ДКМП одним из предрасполагающих факторов для развития болезни сыграла роль наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии. Близкородственный брак зарегистрирован у 3 (13,04%) больных с ГКМП и 2 (8%) детей с ДКМП.

Так, изучение акушерского анамнеза матерей указывает на осложненное течение беременности: у 82,6% матерей с ГКМП беременность протекала на фоне гестоза в первой и во второй половине беременности, тогда как у детей с ДКМП процент таких матерей составил 60%. У детей с

РКМП беременность протекала на фоне гестоза II половины у 40%. Количество женщин в трех группах, у которых наблюдались преждевременные роды составило 17,4%, 8 % и 20% соответственно. Мертворождения были зарегистрированы у матерей детей с РКМП в 1 случае. Выкидыши у матерей в анамнезе были в 8,7%, 8% и 20% случаев. Анемия была у 88,3% матерей, экстрагенитальными заболеваниями страдали – у более половины матерей (56,25%). Отмечен большой процент рождения недоношенных детей (24,4%), выкидыши на ранних сроках беременности составили 12,25%. ОРИ во время беременности чаще зарегистрированы у матерей детей с ГКМП, а у детей с ДКМП и РКМП количество матерей, перенесших вирусную инфекцию было практически одинаковым и составила 24% и 20% соответственно.

Оценка показателей физического развития проводилась с использованием нормативов, рекомендованных ВОЗ (2006 г.). Анализ результатов исследования показал, что среди больных с КМП выявлено отставание в росте – у 32,7% детей показатели роста относительно возраста находились в интервале от -3СО до -2СО, что соответствует низкому росту. Низкий вес относительно возраста (показатели в интервале от -3СО до -2СО) определен у 65,5% детей. Наиболее достоверным показателем в гармоничном развитии детей является индекс массы тела относительно роста (ИМТ). По данному показателю у 32,7% детей, среди детей с ГКМП, выявлен риск белково-энергетической недостаточности питания (БЭНП), у 21,8% детей – БЭНП легкой степени, у 5,4% детей – БЭНП тяжелой степени (истощение). Эти показатели среди обследованных детей с ДКМП составили – 18,3%, 48,9%, 36,7% и 8,2% соответственно, среди них детей с тяжелой степенью БЭНП не было.

Изучение особенностей клинического течения кардиомиопатий свидетельствовало о том, что симптомы соответствовали форме кардиомиопатий.

Анализ полученных нами результатов обследованных детей с дилатационной кардиомиопатией указывает на бессимптомное начало заболевания, наличие отставание в физическом развитии, толерантность к физическим нагрузкам у 85,1% детей. Чаще всего заболеванию предшествовали перенесенные ОРИ (57,8%). А у детей с гипертрофической кардиомиопатией заболевание было спровоцировано интенсивной физической нагрузкой, которое проявлялось приступами резкой слабости, бледностью и головокружениями.

Клиническая картина ДКМП определялась тяжестью НК на момент исследования и характеризовалась признаками левожелудочковой или тотальной недостаточности. ССН I ст. была выявлена у 25 пациентов (53,2%), ПА ст. – у 8 (17%) и ПБ–III ст. – у 4 (8,5%) больных с ДКМП.

Клинические проявления НК при ГКМП заключались в усилении верхушечного толчка (61,1%), систолического шума с максимумом в 3–4 межреберье слева от грудины (83,3%), усиливающегося в ортостазе.

Все признаки сердечной недостаточности в виде бледности кожных покровов, одышки, влажных хрипов в лёгких и цианоз носогубного треугольника чаще наблюдались у детей с при всех формах КМП, а у детей с РКМП признаки сердечной недостаточности определялись чаще, что и указывает на более тяжелое течение РКМП у детей.

При рентгенологическом исследовании обнаружены увеличение размеров сердца преимущественно за счет ЛЖ (69,4%) у детей в начальной стадии заболевания и увеличение всех отделов сердца 44,4% обследованных. В связи с выраженной дилатацией обоих желудочков тень сердца имела шаровидную форму. Кардиомегалия характеризовалась

значительным увеличением кардиоторакального индекса (КТИ) и превышал 55% и достигал 75-80%. У 41,7% обнаружены признаки венозного застоя в легких. В боковых и косых проекциях обнаружены увеличение всех полостей сердца с преимущественной дилатацией левого желудочка и предсердия.

Как биохимический маркер повреждения миокарда можно выявить повышение активности кардиоспецифического изофермента МВ-фракции креатинфосфокиназы. Нами проведены лабораторные исследования, включающие изучение активности тканевых ферментов и кардиомаркеров у детей с кардиомиопатиями.

Для оценки состояния миокарда у детей с КМП нами был проведен анализ тканевых и кардиоспецифических ферментов в зависимости от формы заболевания, который указывал на наличие таких же аналогичных изменений этих показателей, как и в зависимости от места проживания детей. Следует отметить, что у детей с ДКМП и РКМП показатели тканевых ферментов ЛДГ, КФК, КФК-МВ были достоверно выше по сравнению с нормальными значениями. Среди указанных 3-х ферментов у детей с ГКМП только значения ЛДГ были в пределах нормы, остальные также были достоверно высокими.

У детей с КМП отмечают изменение уровня тканевых (ЛДГ, КФК) и кардиоспецифического (КФК-МВ) ферментов в зависимости от формы заболевания, которые ассоциируются со степенью дисфункции миокарда и проявляется повышением этих показателей. Данные ферменты можно расценивать высокоспецифическими биохимическими маркерами, а возрастание их активности – критериями развития кардиомиопатий у детей.

Полученные результаты служат предпосылкой для разработки методов прогнозирования особенностей течения и исходов КМП у детей.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая симптоматика у детей с кардиомиопатиями характеризуется кардиомегалией, хроническим прогрессирующим течением и прогрессирующей сердечной недостаточностью, которая зависит от формы заболевания. Кардиомегалия более выражена у детей с ДКМП и ГКМП ($p < 0,001$). Для детей с ГКМП характерна ПА (56,5%) степень ССН ($p < 0,001$), для детей с ДКМП - ПА (48%) и ПВ (40%) степени ССН ($p < 0,01$) и для детей с РКМП - ПВ (60%) степени ССН ($p < 0,01$).
2. Уровень тропонина у детей с кардиомиопатиями независимо от формы заболевания соответствует допустимым значениям ($p > 0,05$), что свидетельствует о не чувствительности и неспецифичности этого биохимического маркера при данном заболевании и является наиболее характерным для некроза миокарда
3. У детей с кардиомиопатиями отмечается повышение показателей тканевых ферментов ЛДГ, КФК и МВ-фракции КФК ($p < 0,001$), которые ассоциируются со степенью дисфункции миокарда и не зависят от формы заболевания. Данные ферменты можно расценивать высокоспецифичными биохимическими маркерами, а возрастание их активности – критериями развития КМП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для диагностики кардиомиопатий у детей следует определять показатели тканевых (ЛДГ, КФК) и кардиоспецифического ферментов (МВ-фракции КФК), так как они являются высокоспецифичными биохимическими маркерами, а возрастание их активности – критериями развития КМП.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

№	Наименование трудов	Рукописи или печатные	Наименование издательства или журнал (год, №)	Фамилии соавторов
1	2	3	4	5
1.	« Диагностическое значение кардиомаркеров и тканевых ферментов при кардиомиопатиях у детей. »	Статья	Проблемы биологии и медицины мвй 2018 стр ____	Ахмедова Д.И. Ахмедова Н.Р. Якубова К.Н.
2.	« Some clinical and instrumental indicators of cardiomyopathy in children »	Тезис	“СОҒЛОМ ОНА ВА БОЛА ЙИЛИ”га бағишланган —Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари республика илмий-амалий анжумани Тезислар тўплами Tashkent 14-april, 2016 70 ст	Ахмедова Н.Р. Якубова К.Н.
3.	« Некоторые клиническо-функциональные показатели кардиомиопатий у детей »	Тезис	“СОҒЛОМ ОНА ВА БОЛА ЙИЛИ”га бағишланган —Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари республика илмий-амалий анжумани Тезислар тўплами Tashkent 14-april, 2016 416 ст	Ахмедова Н.Р. Якубова К.Н.
4.	« The role of tissue and cardiospecific enzyme in cardiomiopathy in children »	Тезис	Материалы республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы оказания медицинской помощи детям в регионах узбекистана. Инновационные вопросы в педиатрии» посвящается «году диалога с народом и интересов человека» тезисный сборник 14 декабря 2017 года 14-15 ст	Ахмедова Д.И. Ахмедова Н.Р. Сабирова Ф.Б.
5	« The value of tissue enzymes in predicting the clinical course of cardiomyopathy in children »	Тезис	2 nd volume of abstract book on Republican Scientific Practical Conference “YOUNG SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS IN THE FIELD OF PEDIATRICS” Tashkent 18-april, 2017. 5-6 ст	Ахмедова Н.Р.

6	«Evaluation of importance of clinical and functional parameters of cardiomyopathy in children »	Тезис	3 rd Annual summit on Clinical Pediatrics and Cardiology & Infancy, child nutrition and development October 16-18, 2017 New York, USA <i>Pediatr Ther</i> 2017, 7:4 (Suppl) DOI: 10.4172/2161-0665-c1-045 Pg30	Akhmedova N.R.
7	«The role of activity creatine phosphokinase MB (CPK-MB) in the prognosis of cardiomyopathy in children »	Тезис	3 rd Annual summit on Clinical Pediatrics and Cardiology & Infancy, child nutrition and development October 16-18, 2017 New York, USA <i>Pediatr Ther</i> 2017, 7:4 (Suppl) DOI: 10.4172/2161-0665-C1-045 Pg 40	Akhmedova D.I. Akhmedova N.R.
8	«Indicators of tissue enzymes in cardiomyopathies in children »	Тезис	15 th International Conference on Pediatrics and Pediatric cardiology February 19-20, 2018 Paris, France. <i>Cardiovasc Pharm Open Access</i> 2018, Volume 7 DOI: 10.4172/2329-6607-C1-006	Akhmedova D.I. Akhmedova N.R. Nurmatova N.S.
9	«The role of tumor necrosis factor and cytokine in the clinical course of cardiomyopathy in children»	Тезис	15 th International Conference on Pediatrics and Pediatric cardiology February 19-20, 2018 Paris, France. <i>Cardiovasc Pharm Open Access</i> 2018, Volume 7 DOI: 10.4172/2329-6607-C1-006	Akhmedova D.I. Akhmedova N.R. Nurmatova N.S.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

I. Произведения Президента Республики Узбекистан

1. Указ Президента Республики Узбекистан И. Каримов “ О Государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан ” N УП-2107 от 10 ноября 1998 года.
2. Постановление Президента Республики Узбекистан от 9 февраля 2016 года N ПП-2487. О Государственной программе “ Год здоровой матери и ребенка ” Собрание законодательства Республики Узбекистан, 2016 г., N 7 , ст. 62
3. Доклад Президента Республики Узбекистан Шавката Мирзиёева на расширенном заседании Кабинета Министров, посвященном итогам социально-экономического развития страны в 2016 году и важнейшим приоритетным направлениям экономической программы на 2017 год “Критический анализ жесткая дисциплина и персональная ответственность должны стать повседневной нормой в деятельности каждого руководителя” от января 15 января 2017 года.

II. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

4. Автандилов А.Г. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков /2. А.Г.Автандилов, А.А.Александров, О.А.Кисляк и др. — М., 2003. С.20-22.
5. Агапитов, Л. И. Диагностика и лечение артериальной гипертензии в детском возрасте / Л. И. Агапитов // Лечащий врач. 2009. - № 9. - С. 56-58.

6. Акимова Е.В. Информированность о факторах риска сердечнососудистых заболеваний в открытой популяции Тюмени и социальный градиент / Е.В.Акимова, В.В.Гафаров, В.А.Кузнецов // Терапевтический архив. — 2004. — №10. — С.94-96.
7. Акинина С. А. Изолированное повышение уровня тропонина Т после чрескожных коронарных вмешательств: клиническая значимость. Кардиология 2012; 5: 42-47
8. Алферова О.П., Осин А.Я. Особенности вегетативной регуляции и интегрированных показателей адаптированности сердца. Современные проблемы науки и образования.2012; 2: 113.
9. Амелюшкина В.А., Коткина Т.И., Титов В.Н. Биохимические маркеры пораженного миокарда. Клин.мед. 2000; 5:9–13.
10. Ашурова Д.Т. Особенности роста и развития первых 5 лет в регионах Узбекистана. Автореферат... диссертациидоктора мед наук., Ташкент, 2016.-34 с.
11. Баканов М. И., Бершова Т. В., Басаргина Е. Н., Гасанов А. Г., Монаенкова С. В.. Изменения внеклеточного матрикса и апоптоза при хронической сердечной недостаточности у детей с дилатационной кардиомиопатией. Российский Педиатрический журнал. 2011, 5
12. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Иванова А. А., Терлецкая Р. Н., Косова С. А. Тенденции заболеваемости и состояние здоровьядетского населения Российской Федерации. Российский педиатрический журнал. 2012; 6: 4–10.
13. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Модестов А. А., Косова С. А., Бондарь В. И., Волков И. М. Заболеваемость детского населения. 2013; 49 (4): 278–281.

14. Басаргина Е.И., Сенцова Т.Б., Гориславец Н.В. и соавт. Значение цитокинов при кардиомиопатиях у детей // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология». — 2002. — С. 83.
15. Березнева Н.А., Арсеньева Е.Н., Юрявичус А.И. и соавт. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей с дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология». — М. — 2012. — С. 86-88.
16. Борисова Т.А. Медико-биологические факторы и условия формирования инвалидности у детей и подростков с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. 2005.
17. Бубнова Н. И, Жакота Д. А. , Каск Л. Н., Парсегова Т. С., Прольгина Е. А. Кардиомиопатии у детей. Журнал Архив патологии 2010, том 72, N 6.
18. Василькова Д.С. Факторы риска формирования сердечно-сосудистой патологии у детей инвалидов. Автореферат... диссертацииканд.мед наук., М., 2007.-23с
19. Визир А.А., Березин А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Тер.архив. 2000; 4:77–80.
20. Габрусенко С. А. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы. Болезни сердца и сосудов. Том 01. № 1. 2006.с. 1-13.
21. Габрусенко С. А. Современные подходы к лечению больных гипертрофической кардиомиопатией/ С. А. Габрусенко, Ю. В. Сафрыгина, В. Г. Наумов и др. Лечащий врач. 2004; № 2: 32-37.
22. Голубина И. В., Джубатова Р. С., Хамзаев К. А. Характеристика клинических проявлений при кардиомиопатиях у детей. Шошилинич тиббиёт ахборотномаси 2014, N 2

23. Грознова О. С., Леонтьева И. В., Полякова А. В.. Современные методы обследования больных гипертрофической кардиомиопатией. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 4:23-27
24. Гуревич М. А. // Клин. мед. — 2005. — Т. 83, № 9. “ С. 4—9.
25. Дуйсембина Б. Д., Абдыкеева Р. А., Чумбалова А. С., Белоус С. Е. Тропонины при остром коронарном синдроме. Кардиология Узбекистана N 1-2/2013.
26. Исаева Р.Б., Чой С.В., Есимова Н.К. и др. Диагностическое значение малых аномалий развития у детей, проживающих в различных экологически неблагоприятных регионах // Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии»: Сборник научных трудов. Алматы, 2004.- С.44-46.
27. Киселева О.А. Клинико-диагностическое значение параметров электрокардиографии высокого разрешения и дисперсии интервала QT у детей и подростков с артериальной гипертензией : автореф. дис. канд. мед. наук / О. А. Киселева. Архангельск, 2008. - 20 с.
28. Ковалев, И. А. Современные аспекты профилактики факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков с применением информационных технологий / И. А. Ковалев, И. В. Плотникова, В. В. Безляк // Педиатрия. 2009. - № 3. - С. 96-99.
29. Кожевникова О.В. Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей: Автореф. дисс. докт.мед.наук. — М.; 2017. — 311 с.
30. Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней. — М., 1999.
31. Комиссарова С.Н. и др. Среднежелудочковая форма гипертрофической кардиомиопатии: диагностика, клиника и стратегия лечения. Материалы республиканской научно-практической

- конференции «Кардиомиопатии: современные методы диагностики и лечения» Минск, 24 марта 2016 г./ Под ред. А.Г.Мрочека, Е.Л.Трисветовой. Минск: БГМУ, 2016. –С.53- 60.
32. Короткова А.А., Титов В.Н., Стараведов И.И. Прогностическая роль кардиального тропонина I у больных с острым синдромом без подъема ST. Кардиология. 2002; 4: 19–22.
33. Кузнецов В.А., Гафаров В.В.// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2006. — №4. — С.33-37.
34. Кулиджанян Н. К. Микроэлементы - важное питание для сердца : научное издание / Н. К. Кулиджанян // Диабет. Образ жизни. - М., 2014. - N4. - С. 16-19.
35. Леонтьева И. В. Лекции по кардиологии детского возраста. — М., 2005.
36. Леонтьева И.В. Кардиомиопатии при первичной митохондриальной патологии. Леч врач. 2002; 7-8: 58–68.
37. Леонтьева И.В., Макарова В.А. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. Рос вести перинатол и педиат 2013; 5: 23—34. (Leontyeva I.V., Makarova V.A. Hypertrophic cardiomyopathy in children. Ros Vestn Perinatol I Pediat 2013;5:23-34.)
38. Леонтьева И.В., Макарова В.А., Термосесов С.А. и др. Структура нарушений сердечного ритма и проводимости у детей с гипертрофической кардиомиопатией и тактика их ведения. Педиатрия 2013; 92; 5: 11—16. (Leontyeva I. V., Makarova V.A., Termosesov S.A. et al. Structure of heart rhythm disturbances in children with hypertrophic cardiomyopathy and the strategy of treatment. Pediatriya 2013; 92; 5:11-16.)
39. Леонтьева, И. В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы / И. В. Леонтьева // Педиатрия. 2010. - № 2. — С. 146-150.

40. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и управление здравоохранением: Учебник. 2-е изд. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 512 с.
41. Лучанинова В.Н., Транковская Л.В. // Рос.педиатр. журнал. — 2004. — N 1. — С. 29—33.
42. Люсов В.А, Колпаков Е. В, Гордеев И.Г. Рабочая группа по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии. Европейского общества кардиологов (ESC) Российский кардиологический журнал 2015, 5 (121): 7–57
43. Мажитова З.Х., Самуратова Р.Б., Алиби Э.Б. Способ диагностики последствий воздействия внешних причин у детей / Патент на изобретение РК № 14509 // Бюлл. РК. – 2004. - № 7. - 6 с.
44. Михайлова Л.А., Кимяева С.И. Показатели центральной гемодинамики у старшеклассников, имеющих повышенные учебные и двигательные нагрузки. Сибирское медицинское обозрение. 2013; 3: 55–58.
45. Молоканова Ю.П. Факторы, определяющие ритм сердечных сокращений у лиц юношеского возраста. Вестник Московского государственного областного университета. Серия: естественные науки. 2013; 2: 63–66.
46. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. Росс вестн перинатол и педиатр. 2009; 2: 51–65.
47. Новиков П.В. Редкие (орфанные) наследственные и врожденные болезни у детей: проблемы и задачи на современном этапе. Вопр практ педиатрии. 2011; 1: 34–44.
48. Ойноткинова О.Ш. Организация профилактических мероприятий при коррекции антропогенных и экологических факторов развития неинфекционных заболеваний. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2017. № 1. С. 45-52.

49. Оксид азота и интерлейкины при хронической бронхолегочной патологии у детей / Т.Е. Сорокина, И.Е. Смирнов, Р.Б. Исаева, О.В. Тыло, А.Г. Кучеренко // XI Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»: Материалы конгресса. – М., 2006. – С. 634.
50. ООН. Детерминанты и последствия демографического роста. Т. 1, ч. 2. Женева, 2006. С. 295.
51. Пацева Н. П. Состояние центральной гемодинамики у детей и подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца по данным эхокардиографии / Н. П. Пацева // Рос.биомед. журн. 2007. - №. 8. - С. 152-160.
52. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 6 (Приложение 1). - С. 1-40.
53. Пушкина В.Н., Варенцова И.А. Вариабельность сердечного ритма у юношей с разным типом гемодинамики. Экология человека. 2012; 11: 38–43.
54. Ровда Ю.И. Заболеваемость, смертность и структура сердечно-сосудистой патологии (ССП) у детей в Кемеровской области и Российской Федерации / Ю. И. Ровда, С. А. Шмулевич // Мать и дитя в Кузбассе. 2007. - №1. -С. 3-6.
55. Саатова Г.М. Кардиомиопатия у детей и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции. Здоровье матери и ребенка. 2014.-№2.- С.16-19.
56. Соколов А. Я. Функционирование сердечно-сосудистой системы у детей и подростков в зависимости от соматотипа / А. Я. Соколов, Л. И. Гречкина // Рос.педиатр, журн. 2006. - № 5. - С. 34-37.
57. Спивак Е.М., Печникова Н.В., Гушин А.Г. Показатели вариабельности сердечного ритма и психофизиологического состояния организма

- подростков с нормальным и повышенным артериальным давлением. Ярославский педагогический вестник. 2012; 3 (3): 159–161.
58. Сундукова Е.Л. Факторы риска раннего поражения сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением: автореф. дис. . канд. мед. наук / Сундукова Е.Л. Томск, 2010
59. Сухарева Г.Э., Имнадзе И.Н., Лебедь И.Г., Устенко Л.И., Булатова С.П. Распространенность различных вариантов кардиомиопатий у детей в Автономной Республике Крым // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология». — 2004. — С. 302.
60. Тихомиров Е.Е., Березнева И.А., Иванов А.Г., Тихомирова Е.А., Куприянова О.О., Басаргина Е.Н., Пинелис В.Г. Генный полиморфизм кардиомиопатий у детей // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология». — 2004. — С. 303.
61. Тихомирова Е.А. Критерии прогнозирования течения и исхода гипертрофической кардиомиопатии у детей: Автореф. дис. .канд. мед. наук. Москва, 2007.-26 с.
62. Транковская Л.В. Роль дисбаланса химических элементов в формировании нарушений здоровья детей: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. — Владивосток, 2004.-32 с.
63. Третьякова О.С., Задніпрний І.В. Вторинна мітохондріальна недостатність кардіоміоцитів як маркер енергетичної неспроможності міокарда за умов перинатальної гіпоксії // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 4. — С. 15-17.
64. Федерякин Д. В, Казаков Ю. И., Овезов А. М. Динамика кардиоспецифичного маркера Тропонин I (TnI) в качестве предиктора острого коронарного синдрома при операции каротидной эндартэктомии. Клиническая лабораторная диагностика 1, 2013.

65. Целуйко В. И., Крейндель К. Л. // Здоров'я України. 2008. ~ № 5/1. - С. 44—45.
66. Цитокины на фоне лечения хронической бронхолегочной патологии у детей / И.Е.Смирнов, О.В.Тыло, Т.Е.Сорокина, Р.Б.Исаева // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т.3, № 4. – С. 114.
67. Чуйко А.В. Клинико-электрофизиологические и психологические параллели при заболеваниях сердечно-сосудистой системы у детей подросткового возраста. автореф. дис. . канд. мед. наук / О. А. Киселева. Архангельск, 2009.
68. Широкова В.И., Голоденко В.И., Демин В.Ф., Ключников С.О. Экологически детерминированные заболевания сердечно-сосудистой системы у детей. 2012.
69. Школьникова М. А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти. Доктор.ru. 2008; 3:25-32.
70. Школьникова М.А., Кравцова Л.А., Березницкая В.В. Тахикардии у детей первого года жизни. Педиатрия. 2012;91 (3): 90–99.
71. Шуленин С. Н. Клиническое значение синдрома ранней реполяризации желудочков, алгоритм обследования пациентов / С. Н. Шуленин, С. А. Бойцов, А. Л. Бобров // Вестн. аритмологии. 2008. — № 50. - С. 33-39.
72. Шумаков В.И., Хубутя М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. — Тверь: Триада, 2003. — 448 с.

II ЗАРУБЕЖНАЯ ЛИТЕРАТУРА

73. Abuannai M, O'Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health. Primary Care Cardiovasc J. 2011;4:59-62.

74. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski M A, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:697-704.
75. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Pentti M. Rautaharju, MD, PhD; Borys Surawicz, MD, FAHA, FACC; Leonard S. Gettes, MD, FAHA, FACC. *J.Am.Coll.Cardiol.* published online Feb 19, 2009.
76. Amat di San Filippo C., Taylor M.R., Mestroni L. et al. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008; 94: 2: 162–166.
77. Antzelevitch C., Pollevick G., Cordeiro J., et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation.* 2012; 115:442-449.
78. Azevedo V.M., Albanesi Filho F.M., Santos M.A., Castier M.B., Tura B.R. Prognostic value of chest roentgenograms in children with idiopathic dilated cardiomyopathy [Article in Portuguese] // *J. Pediatr. (Rio. J.)*. — 2004 Jan.-Feb. — № 80 (1). — P . 71-6.
79. Baars H.F., van der Smagt J.J., Doevendans P.A. et al. (eds.). *Clinical Cardiogenetics.* Springer—Verlag London Limited 2011; 47-57.
80. Barbosa CA, Castro CC Avila LF, Parga F Jr., Hattem DM, Fernandez EA. Late enhancement and myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy (comparison between groups). *Arq Bras Cardiol* 2009;93:426-25.

81. Barriales-Villa R, Centurion-Irda R, Fernandez-Fernandez X, Ortiz MF, Perez-Alvarez L, Rodriguez G I, Hermida-Prieto M, Monserrat L. Severe cardiac conduction disturbances and pacemaker implantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:985-988.
82. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jego B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:188-191.
83. Benicio A., Moreira L.F., Bacal F., Stolf N.A., Oliveira S.A. Reevaluation of long-term outcomes of dynamic cardiomyoplasty // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003 Sep. — 76 (3). — P . 821-7.
84. Braunwald. Heart disease a textbook of cardiovascular medicine. — 6-th Ed. — 2001. — P. 1751—1792. Цит. по: Леонтьев И. В., 2005.
85. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard K, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Simes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrland S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281 -2329.

86. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot E, Gasparini M, Braunschweig F, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Botto GL Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671-687.
87. Brito D, Miltenberger-Mittenyi G, Vale PS, Silva D, Diogo AN, Madeira H. Sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: genetic profile in a Portuguese population. *Rev Port Cardiol* 2012;31:577-587.
88. Carpenter TO, Herreros F, Zhang JH, Ellis BK, Simpson C, Torrealba-Fox E, Kim GJ, Savoye M, Held NA, Cole DE. Demographic, dietary, and biochemical determinants of vitamin D status in innercity children. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:137-146.
89. Charron P, Villard E, Sebillon P, Laforet P, Maisonobe T, Duboscq-Bidot L, Romero N, Drouin-Garraud V, Frebourg T, Richard P, Eymard B, Komajda M. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart* 2004;90:842-846.
90. Christopher R., Daniel D. K., Steven E. L., Paolo R. // *Am. Heart J.* — 2008. - Voi. 155, N 3. - P. 527-533
91. Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med* 2013;7:505-516.
92. Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, Critoph C, Gimeno J, Dawnay A, McKenna WJ, Elliott PM. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34:2529-2537.
93. Cox G.F. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. *Prog Pediatr Cardiol.* 2007; 24: 1: 15–25.

94. De Vecchis R., Esposito G, Ariano C., Di Biase G. Possible role of BNP for an early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction: a retrospective study. *Minerva Cardioangiol* 2014; 62: 2:147-159.
95. Decker J. A., Rossano J. \V., Smith E. O. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. — Voi. 54. - P. 250—254.
96. Denjoy I, Lupoglazoff J., Guicheney P., et al. Arrhythmic sudden death in children. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2008;101:121-125
97. Dimitrow PP, Chojnowska L Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L Wojtarowicz A, Wycisk A, Dabrowska-Kugacka A, Nowalany-Kozielska E, Sobkowicz B, Wrobel W, Aleszewicz-Baranowska J, Rynkiewicz A, Loboż-Grudzien K, Marchel M, Wysokinski A. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur HeartJ* 2010;31:3084-3093.
98. Doolan G., Nguen L., Chang I. et al. // *Int. J. Cardiol.* 2004. - Voi. 96, N 2. — P. 157-163.
99. Efthimiadis GK, Parcharidou DG, Giannakoulas G, Pagourelis ED, Charalampidis P, Sawopoulos G, Ziakas A, Karvounis H, Styliadis IH, Parcharidis GE. Left ventricular outflowtract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:695 -699.
100. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-276.
101. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, Hughes DA. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011;97:1957-1960.

102. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, Shah J, Ward D, Thaman R, Mogensen J, McKenna WJ. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:T933-1941.
103. Forsey J., Benson L., Rozenblyum E. et al. Early changes in apical rotation in genotype positive children with hypertrophic cardiomyopathy mutations without hypertrophic changes on two-dimensional imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27:2:215—221.
104. Frey N., Luedde M., Katus H.A. *Nat Rev Cardiol* 2012; 159: 9: e91—100.
105. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. Guideline for the diagnosis and Treatment of Hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology foundation/ American Heart Association ask Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 1304-1377.
106. Geske JB, McKie PM, Ommen SR, Sorajja P. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy.) *Am Coll Cardiol* 2013;61:2456-2460.
107. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, Lambiase P, McKenna WJ, Elliott PM. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2599-2605.
108. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, Torricelli F, Yeates L, Cecchi F, Ackerman MJ, Olivotto I. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations.) *Am Coll Cardiol* 2010;55:1444-1453.
109. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, Mackey-Bojack S, Manning WJ, Udelson JE, Maron BJ. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Grculation* 2006;114:216-225.

110. Health, United States, 2010: With Special Feature on Death and Dying online. // National Center for Health Statistics. 2011. URL: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/10.pdf#fig27> (accessed 03.02.12).
111. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. For the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066-1076.
112. Inada K, Seiler J, Roberts-Thomson KC, Steven D, Rosman J, John RM, Sobieszczyk P, Stevenson WG, Tedrow UB. Substrate characterization and catheter ablation for monomorphic ventricular tachycardia in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:41-48.
113. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling.) *Med Genet* 2005;42:pe59.
114. Janousek J., Tomek V., Chaloupecky V., Gebauer R.A. Dilated cardiomyopathy associated with dual-chamber pacing in infants: improvement through either left ventricular cardiac resynchronization or programming the pacemaker off allowing intrinsic normal conduction // *J. Cardiovasc Electrophysiol.* — 2004 Apr. — 15 (4). — P . 470-4.
115. Jarzembowski TM, John E, Panaro F, Manzelli A, Cabrera A, Greco A, Varga P, Sankary H, Testa G, Benedetti E. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic obstructive cardiomyopathy 5 years after kidney transplant in a 6-year-old recipient *Pediatr Transplant* 2005;9:117-121.
116. Kassem HS, Azer RS, Saber-Ayad M, Moharem-Elgamal S, Magdy G, Elguindy A, Cecchi F, Olivotto I, Yacoub MH. Early results of sarcomeric gene screening from the Egyptian National BA-HCM Program. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6: 65-80.
117. Kaufman B. D., Auerbach S., Reddy S. et al. // *Hum. Genet.*-2007-Vol. 122, N5-P.515-523.

118. Khan M. G. Encyclopedia of heart diseases / M. G. Khan. Burlington: Elsevier acad. press, 2006. — 653 p.
119. Kini A.S., Lee P., Marmur J.D. et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004;93:18-23
120. Kleindorfer, D. Sociodemographic groups at risk: race/ethnicity / D. Kleindorfer // *Stroke*. 2009. - Vol. 40, suppl 1. - S. 75-78.
121. Kusser M. O., Kopf V., Penninger I.V., Erricsson U. Cytokines that regulate autoimmune myocarditis. *Swiss Med. Wkly.* 2002; 132: 408–413.
122. Lavie CJ, Milani RV, Verma A, O’Keefe JH. C-reactive protein and cardiovascular disease: is it ready for primetime? *Am J Med Sci.* 2009;338:486-492.
123. Lim KK, Maron BJ, Knight BP. Successful catheter ablation of hemodynamically unstable monomorphic ventricular tachycardia in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm, *journal Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:445-447.
124. Lopes LR, 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-throughput sequencing. *J Med Genet* 2013;50: 228-239.
125. Lopes LR. Rahman MS. Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart* 2013;99:1800-1811.
126. Losi MA, Nistri S, Galderisi M, Betocchi S, Cecchi F, Olivotto I, Agricola E, Ballo P, Buralli S, D’Andrea A, D’Errico A, Mele D, Sciomer S, Mondillo S. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment *Cardiovasc Ultrasound* 2010;8:7.

127. Macatrao-Costa MF, Arteaga-Fernandez E, de Brito FS, Darrieux F, de Melo SL, Scanavacca M, Sosa E, Hachul D. Evaluation of the autonomic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy with and without syncope. *Arq Bras Cardiol* 2013;100:180-186.
128. Marian AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:4: 360—369.
129. Maro EE, Janabi M, Kaushik R. Clinical and echocardiographic study of hypertrophic cardiomyopathy in Tanzania. *Trop Doct* 2006;36:225 -227.
130. Maron B. J., Towbin J. A., Thiene G., et al. 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*. 8722; 2006; 113: 1807-1816.
131. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, Paranicas M, Okin PM, Best LG, Lee ET, Devereux RB. 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.
132. Marron M. S., Olivotto I., Marron B. J. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009 - Voi. 54. - P. 866-875.
133. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, Hayman LL, Daniels SR. Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115:1948-1967.

134. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:229-233.
135. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, Bellini N, Smaniotto G, Zucchetto M, Iliceto S, Thiene G, Maron BJ. Clinicopathological
136. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non- sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:873-879.
137. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Simes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons-Selinger ML, Simes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
138. Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, Towbin JA, Seidman JG, Seidman CE Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008;358:1899-1908.
139. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Granell RR, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W, Abe H, Benditt DG, Decker WW, Grubb BP,

- Kaufmann H, Morillo C, Olshansky B, Parry SW, Sheldon R, Shen WK, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Simes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Auricchio A, Acarturk E, Andreotti F, Asteggiano R, Bauersfeld U, Bellou A, Benetos A, Brandt J, Chung MK, Cortelli P, Da Costa A, Extramiana F, Ferro J, Gorenek B, Hedman A, Hirsch R, Kaliska G, Kenny RA, Kjeldsen KP, Lampert R, Molgard H, Paju R, Puodziukynas A, Raviele A, Roman P, Scherer M, Schondorf R, Sicari R, Vanbrabant P, Wolpert C, Zamorano JL Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2631-2671.
140. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, Syrris P, Gorman G, Farrell M, Holton JL, Hanna MG, Hughes S, Elliott PM, MacRae CA, McKenna WJ. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history.) *Am Coll Cardiol* 2005;45:922-930.
141. Ng CT, Chee TS, Ling LF, Lee YP, Ching CK, Chua TS, Cheok C Ong HY. 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.
142. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, Davis AM, Chow CW, Weintraub RG. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2005;112:1332-1338.
143. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy; an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail* 2012;5:535-546.

144. Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E, Ommen SR, Theis JL, Vaubel RA, Re F, Armentano C, Poggesi C, Torricelli F, Cecchi F. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008;83:630-638.
145. Olivotto I, Girolami F, Sciagra R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM, Nistri S, Sgalambro A, Grifoni C, Torricelli F, Camici PG, Cecchi F. Microvascular function selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofibrillar gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:839-848.
146. Pinto Y., Wilde F., Rijnsingh I et al. Clinical utility gene card for hypertrophic cardiomyopathy (type 1-14). *Eur J Hum Genet* 2011; 24:19.
147. Prasad K, Williams L, Campbell R, Elliott PM, McKenna WJ, Frenneaux M. Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation. *Heart* 2008;94:1312-1317.
148. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. 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.
149. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, Biagini E, Lorenzini M, Grigioni F, Leone O, Cappelli F, Palladini G, Rimessi P, Ferlini A, Arpesella G, Pinna AD, Merlini G, Perlini S. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013;34:520-528.
150. Raviele A, Giada F, Bergfeldt L, Blanc JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Mont L, Morgan JM, Raatikainen MJ, Steinbeck G, Viskin S, Kirchhof P, Braunschweig F, Borggrefe M, Hocini M, Della BP, Shah DC. Management of patients with palpitations: a position paper from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2011;13:920-934.

151. Reddy S., Matsuoka N., Gruber D. et al. // *Circulation*. 2005. - Voi. 112, N 17. - P. 515-527.
152. Reynolds F. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Voi. 54. P. 334-342.
153. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Galve E, Armadans L Ramos F, Castell J, Aguade S, Nogales JM, Soler-Soler J. Do myocardial perfusion SPECT and radio-nuclide angiography studies in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy have prognostic implications? *J Nucl Cardiol* 2004;11:578-586.
154. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, George R, Kaufmann P, Kopp AF, Knuuti J, Ropers D, Schuijf J, Tops LF, Bax JJ. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:531 -556.
155. Senior R. Becher H. Monaghan M, Agati L. Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 194-212.
156. Shah JS. Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, Ward D, Kohli SK, Page SP, Demetrescu C, Sevdalis E, Keren A, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008; 94:1288-1294.
157. Sharma S., Black S.M. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2009; 6: 1-4: e31–e39.
158. Soler R, Rodriguez E, Monserrat L, Mendez C, Martinez C. Magnetic resonance imaging of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: relationship with left ventricular perfusion and contractile function. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:412-420.

159. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo F, Estes NA, Barilla CS, Biagini E, Quarta G, Conte MR, Bruzzi P, Maron BJ. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;119:1703-1710.
160. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivotto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence *Eur Heart J* 2012;33:1724-1733.
161. Sumpter MD, Tatro LS, Stoecker WV, Rader RK. Evidence for risk of cardiomyopathy with hydroxychloroquine *Lupus* 2012;21:1594-1596.
162. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, Gertz MA, Dispenzieri A, Oh JK, Bellavia D, Tajik AJ, Grogan M. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:155-164.
163. Taylor V.K., Carniel E., Mestroni L. //Orphanet J. Rare Dis. - 2006. - Voi. 1. - P. 27-35.
164. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, Elliott PM, McKenna WJ. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:920-925.
165. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:445-451.
166. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. 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. World Health Organization Process for a global strategy on diet, physical activity and health / World Health Organization. Geneva: WHO, 2007. - 17 p.

169. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Omato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:746-837.
170. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, Lu S, Wu P, Zhang Y, Shen I, 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-