

На правах рукописи

ЛИНЯЕВА ВАРВАРА ВЛАДИМИРОВНА

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССА РЕПОЛЯРИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С
ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2019

Диссертация выполнена в обособленном структурном подразделении «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Леонтьева Ирина Викторовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Павлов Владимир Иванович

Официальные оппоненты:

Ключников Сергей Олегович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России», организационно-исследовательский отдел, врач-педиатр

Рылова Наталья Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии, профессор кафедры

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

Защита диссертации состоится «__»_____2019 г. в 13:00 на заседании Диссертационного совета Д.208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат диссертации разослан «__»_____2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Согласно современным представлениям, ремоделирование сердечной мышцы с развитием гипертрофии миокарда является одной из наиболее распространенных и в то же время не до конца изученной проблемой в детской кардиологии. Гипертрофия миокарда ассоциируется с жизнеугрожающими аритмиями и внезапной сердечной смертью (ВСС) на фоне электрической нестабильности (Леонтьева И.В., Макарова В.А., 2013)

Природа гипертрофии миокарда гетерогенна. Выделяют первичную гипертрофию, возникающую на фоне мутации генов, кодирующих синтез белков миокарда, - гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Вторичная гипертрофия миокарда возникает на фоне длительных физических нагрузок у спортсменов (механизм адаптации сердечно-сосудистой системы (Белоцерковский З.Б., 2012; Caselli S, Maron MS, Maron BJ, 2014), а также на фоне ремоделирования миокарда, при перегрузки сердечной мышцы давлением или объемом, характерно для стабильной артериальной гипертензии (Бугун О.В., 2008). Среди детей с гипертрофией миокарда, занимающихся спортом, ежегодно от ВСС погибает 1 из 200 тысяч человек (ESH-ESC Guidelines Committee, 2007). Степень гипертрофии миокарда у больных с АГ имеет большое прогностическое значение для развития сердечно-сосудистых осложнений, однако данные о гипертрофии при АГ сопряженной с ВСС не освещены (Леонтьева И.В., 2010).

Электрофизиологическая основа развития жизнеугрожающих аритмий при гипертрофии миокарда – гетерогенность де- и реполяризации в миокарде.

Одними из основных электрокардиографических показателей, характеризующих процесс реполяризации желудочков, являются пространственная и трансмуральная дисперсии реполяризации (dQT, dQTc, Tr-e) (Antzelevitch С., 2008). Отклонения от нормы этих показателей рассматриваются как информативные маркеры электрической нестабильности.

Учитывая частые скрытые нарушения ритма сердца при ЭКГ-обследовании в покое, включая суточное холтеровское мониторирование, тредмил-тест с дозированной физической нагрузкой – является «золотым» стандартом оценки нарушения процесса реполяризации при гипертрофии миокарда различного генеза. Измерение dQT, dQTc, Tr-e на фоне ДФН в настоящее время нередко используется для идентификации лиц с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий [Antzelevitch С., 2007; Di Salvo G., 2010].

Одновременно с этим, внимание уделяется поиску объективных биохимических критериев для выявления дисфункции миокарда левого желудочка. К числу которых можно отнести количественную оценку содержания в плазме натрийуретических пептидных гормонов, в частности А- и В- типов, синтезирующихся кардиомиоцитами. Расщепление натрийуретических

пептидов и выведение их в циркулирующую кровь является ответом на ремоделирование миокарда (Nir A, Lindinger A, 2009).

Цель исследования: оценить изменения процесса реполяризации, формирующиеся под влиянием гипертрофии миокарда левого желудочка у детей 14-17 лет.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне дозированной физической нагрузке у здоровых детей 14-17 лет.
2. Охарактеризовать изменения показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на этапах дозированной физической нагрузки у спортсменов 14-17 лет с гипертрофией миокарда левого желудочка.
3. Выявить особенности изменения процесса реполяризации при дозированной физической нагрузке у детей 14-17 лет с гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензии.
4. Сравнить выраженность показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки у детей 14-17 лет с гипертрофией миокарда при длительной физической нагрузке, стабильной артериальной гипертензии и детей 14-17 лет с гипертрофической кардиомиопатией в стадии компенсации.
5. Охарактеризовать биохимические критерии ремоделирования миокарда, на основе оценки уровня натрийуретических пептидов ANP, NT-proBNP у детей 14-17 лет при различных вариантах гипертрофии миокарда левого желудочка.
6. Оценить выраженность морфофункциональных изменений в миокарде по итогам выявления корреляционной связи между биохимическими маркерами ремоделирования и показателями пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации у детей 14-17 лет при различных вариантах гипертрофии миокарда левого желудочка.

Научная новизна

Установлено, что при гипертрофии миокарда левого желудочка, развившейся на фоне длительных физических тренировок у юных спортсменов в возрасте 14-17 лет, по результатам тредмил-тестирования не выявлено удлинение значений пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации, что свидетельствует о физиологическом характере гипертрофии.

Продемонстрировано, что гипертрофия миокарда при стабильной артериальной гипертензии сопровождалась удлинением параметров пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации при концентрическом варианте; менее выраженные изменения процесса реполяризации отмечались при эксцентрической гипертрофии миокарда, характеризовавшиеся только повышением параметра Tr-e на раннем периоде восстановления.

Впервые изучена взаимосвязь морфофункциональных изменений миокарда с биохимическими показателями натрийуретических пептидов в плазме у детей с различными этиологическими вариантами гипертрофии миокарда. Выявлено, что уровни ANP и NT-proBNP у спортсменов с физиологической гипертрофией миокарда левого желудочка достоверно не отличаются от группы контроля. У детей с гипертрофией миокарда левого желудочка при стабильной артериальной гипертензии выявлено достоверное увеличение значений ANP и NT-proBNP относительно здоровых детей, что подтверждает патологический характер ремоделирования.

Доказано, что показатели пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки достоверно более высокие при первичной гипертрофии миокарда по сравнению с гипертрофией миокарда вторичного генеза (на фоне длительного занятия спортом и артериальной гипертензии).

Практическая значимость

Включение в комплекс обследования параметров пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки у детей с гипертрофией миокарда левого желудочка при стабильной артериальной гипертензии смогут способствовать выявлению предикторов развития жизнеугрожающих аритмий. Определение концентрации натрийуретических пептидов (ANP, NT-proBNP) в плазме крови необходимо для дифференциальной диагностики физиологической и патологической гипертрофии миокарда.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Оценка показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки позволяет выделить группу риска и прогностически предупредить развитие электрической нестабильности у пациентов с гипертрофией миокарда различной этиологии.

2. Нормальные значения показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации при дозированной физической нагрузке, а также концентрации натрийуретических пептидов у юных спортсменов и здоровых малоактивных подростков доказывают физиологический характер гипертрофии миокарда левого желудочка.

3. Повышение концентрации натрийуретических пептидов в плазме достоверно отражает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка и позволяет дифференцировать между физиологической и патологической гипертрофией.

4. Повышение натрийуретических пептидов в плазме позволяет уточнить тяжесть ремоделирования миокарда при стабильной артериальной гипертензии повышенным уровнем данных биохимических показателей.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой исследование, выполненное с учетом этических норм, в котором приняли участие дети 14-17 лет с гипертрофией миокарда левого желудочка различного генеза. Всем детям было проведено комплексное функциональное и лабораторное обследование. Для оценки процесса реполяризации использовался метод тредмил-тестирования с дозированной физической нагрузкой. В качестве лабораторного маркера ремоделирования миокарда определялась концентрация натрийуретических пептидов в плазме крови.

Для подтверждения достоверности результатов были использованы методы математической статистики. Степень достоверности основана на достаточном количестве обследований и подтверждена статистическими методами.

Апробация

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих конгрессах: конгрессах Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Иркутск, 2013; Белгород, 2014; Казань, 2015 г.; Ростов-на-Дону, 2018); The International Symposium on Neurocardiology "Neurocard" (Belgrade, 2013, 2014); 9-м Международном конгрессе по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (С-Петербург, 2014 г.); 13-м Всероссийском конгрессе «Детская кардиология» (Москва, 2014г.); XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2014г.); 49th Annual meeting of the association for European pediatric and congenital cardiology (Prague, 2015); EHRA 2015 Cardiostim (Milan, 2015); III Московском Городском Съезде педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Мультидисциплинарный подход. От простого к сложному» (Москва, 2017г.).

Апробация диссертации состоялась в обособленном структурном подразделении «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 06 июля 2018 года.

Личное участие автора

Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором: разработка дизайна исследования, изучение литературы по теме данной работы, набор пациентов в группы исследования, клиническое и функционально-диагностическое обследование пациентов, контроль и подготовка крови к лабораторному анализу, статистическая обработка данных, подготовка и представление устных докладов на конгрессах, написание публикаций в виде статей и тезисов в центральной печати.

Внедрение результатов исследования

Методика оценки параметров процесса реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки внедрена в практику работы ОСП «НИКИ Педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Результаты данной работы используются в учебном процессе Кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры Педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру специальности: 14.01.08 – Педиатрия. Педиатрия – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Область исследований: рост, физическое, половое, нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка. Отрасль наук: медицинские науки.

Публикации

Основные положения диссертационной работы освещены в 17 публикациях, из них 4 статьи опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Материал диссертации изложен на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения (обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 157 источников, из которых 27 отечественных и 130 иностранных. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами и 72 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Было обследовано 108 детей в возрасте от 14 до 17 лет, критерием включения которых была симметричная необструктивная гипертрофия миокарда левого желудочка. Все пациенты были разделены на 3 группы.

1-ю группу составили 63 подростка-спортсмена (45 мальчиков, 18 девочек), средний возраст $15,9 \pm 1$ г., каждый из которых на момент первичного обследования являлся кандидатом в мастера спорта в своем виде, имел стаж занятий спортом высших достижений не менее 6-ти лет с интенсивностью тренировок не менее 25 часов в неделю.

2-я группа - 30 пациентов (6 девочек, 24 мальчика), средний возраст $15,3 \pm 1,65$ г., страдающих стабильной артериальной гипертензией (АГ) 2-й степени. Диагноз «артериальная гипертензия» данным пациентам ставился на основании рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Стаж АГ у 63% подростков был менее 5 лет, у 37% – более 5 лет. В зависимости от типа ремоделирования миокарда группа детей с артериальной гипертензией была разделена на две подгруппы: I подгруппа – 22 подростка с эксцентрической гипертрофией миокарда левого желудочка «АГ(э)»; II подгруппа – 8 детей с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка «АГ(к)».

3-ю группу сравнения составили 15 пациентов, (9 мальчиков, 6 девочек), средний возраст 15 ± 1 г. с умеренной симметричной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) первичного генеза в стадии компенсации, по морфофункциональным критериям максимально приближенные к обеим основным группам (градиент давления по результатам Эхо-КГ не превышал 20 мм рт. ст., Z-фактор ММЛЖ относительно площади поверхности тела соответствовал 2 - 4 баллам).

Контрольная группа – 30 практически здоровых детей (16 мальчиков и 14 девочек), средний возраст $15,1 \pm 0,14$ лет. Никто из детей данной группы не занимался профессиональным спортом с высокими нагрузками. Группа была отобрана методом случайной выборки при проведении амбулаторного медицинского осмотра.

Общеклиническое обследование включало: клиничко-anamнестический, клиничко-генеалогический методы исследования с оценкой сведений о сердечно-сосудистых заболеваниях родителей и ближайших родственников. Оценивался возраст пациента на момент первого выявления гипертрофии миокарда и манифестации артериальной гипертензии у подростков 2-й группы исследования. В группе спортсменов учитывались сроки спортивной деятельности, продолжительность и тип тренировок.

При оценке клинического статуса особое внимание уделялось общему физическому развитию, жалобам пациента, наличию и степени выраженности артериальной гипертензии у подростка.

Функциональные методы обследования включали:

- Электрокардиографическое исследование в покое на 12 стандартных отведениях на аппарате Fukuda DENSHI FX-8222 («CardiMax», Япония).
- Суточное холтеровское мониторирование (ХМ) – для выявления и оценки выраженности нарушения ритма сердца на аппарате Cardio day («GE», США).
- Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате «Восход» («ДМС передовые технологии», Россия).

- Эхокардиографическое исследование сердца на аппарате «Hewlett Packard» Vivid 4 («GE Medical Systems», США).

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) диагностировалась при значении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) $\geq 95\%$, численные значения которого соответствовали $\geq 45\text{г/м}^{2.7}$ у мальчиков, $\geq 40\text{г/м}^{2.7}$ у девочек (Khoury P.R., 2009). Тип гипертрофии миокарда левого желудочка классифицировался в соответствии рекомендациям Daniels S.R. (1999): концентрическая гипертрофия миокарда диагностировалась на основании повышения относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) $> 0,41$ и ИММЛЖ $> 95\%$; эксцентрическая гипертрофия миокарда диагностировалась при ОТС ЛЖ $< 0,41$ и ИММЛЖ $> 95\%$.

- Тредмил-тестирование с дозированной физической нагрузкой всем обследуемым проводилось на диагностической системе «Cardio Soft V6.51» («GE Medical Systems», США) по модифицированному протоколу BRUCE, относящемуся к методике субмаксимальной нагрузочной пробы.

Началу основного исследования предшествовала разминка в виде ходьбы в течение 3-х минут по движущейся платформе тредмила со скоростью 1,6 км/ч, уклон – 0%. Затем на каждой нагрузочной ступени имело место поэтапное повышение скорости и увеличение угла подъема платформы. Динамика артериального давления оценивалась вручную в претесте, на 2-й минуте каждого из этапов тестирования и на каждой минуте периода восстановления. Запланированная субмаксимальная ЧСС=170 уд/мин. соответствовала 3-й нагрузочной ступени тестирования во всех группах исследования, кроме спортсменов. Для адекватной сравнительной оценки результатов тестирования в идентичном диапазоне нагрузки для юных атлетов в связи с менее продолжительным переходным периодом вработывания и подъемом пульса, заданная субмаксимальная ЧСС была снижена до 140 уд/мин.

По завершении исследования на электрокардиограмме, записанной со скоростью 50мм/с, на средней для каждого этапа тестирования частоте сердечных сокращений оценивались:

- Значения минимального и максимального интервалов QT.
- Производные минимального и максимального интервалов QT:
 - скорректированный интервал QT (QTc), рассчитанный по формуле Базетта;
 - Пространственная дисперсия реполяризации (дисперсия QT, дисперсия QTc (dQT; dQTc) – определялась как разность максимального и минимального значений данного интервала в отведениях I, aVF, V2.
 - Трансмуральная дисперсия реполяризации (интервал T peak – T end (Tp-e) оценивалась в прекардиальных отведениях (преимущественно V2, V5, V6), как разность всей продолжительности зубца T и интервала от его начала до вершины.

Измерения производились вручную, с помощью наложения «маячков» и автоматическим анализом продолжительности выше описанных интервалов на каждом этапе исследования. В связи с тем, что численные значения параметров реполяризации наиболее выразительно отличались между собой на этапах претеста, максимальной степени нагрузки и раннем восстановительном периоде, дальнейший анализ включал оценку параметров в исходе, на 3-й (максимальной) степени нагрузки, 1-й и 3-й минутах раннего восстановления.

Определение концентрации натрийуретических пептидов в плазме (ANP и NT-proBNP), как маркеров ремоделирования миокарда проводилось иммуноферментным методом.

Оценка распределения параметров по величинам показателей проводилось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным – рассчитывались среднее и стандартное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывались медиана и 25%-75% квартили. Для сравнения параметров между временными интервалами использовался критерий Вилкоксона. Для межгрупповых сравнений одинаковых параметров использовался U-критерий Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями проводился корреляционный анализ. Использовался регрессионный метод многофакторного анализа. В случае нормального распределения значений в паре, анализ выполнялся с помощью критерия Пирсона, в случае распределения, отличного от нормального и при выборке до 20 человек — с помощью критерия Спирмена. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $\leq 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel 13.0, SPSS 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам общеклинического обследования среди детей основных групп среди подростков-спортсменов наличие хронических и перенесенных инфекционных заболеваний отрицалось. У троих пациентов отмечалась гипертрофия миндалин. Двое атлетов на момент осмотра имели посттравматические боли в области голеностопного сустава, не ограничивающие движение. Аускультативно у 86% спортсменов выслушивалась умеренная брадикардия (ЧСС=55±2 уд/мин.). При измерении артериального давления у большинства преобладала незначительная гипотония, среднее значение систолического АД в покое составило 110±10 мм. рт. ст., диастолического АД = 65±10 мм. рт. ст., что соответствует 25-му перцентилю относительно роста-возрастной нормы. Был зафиксирован единичный эпизод подъема систолического АД до 140мм рт. ст., в дальнейшем по результатам СМАД – диагностирована стабильная артериальная гипертензия, в связи с чем было принято решение о включении данного

спортсмена во вторую группу исследования (пациентов со стабильной артериальной гипертензией).

Подростки второй группы – с артериальной гипертензией на момент осмотра не имели жалоб за исключением основного диагноза. Данные о перенесенных инфекционных заболеваниях отрицались. Основными жалобами детей являлись головные боли и отклонения астено-невротического характера. Аускультативно у 17 пациентов выслушивалась умеренная тахикардия. Офисные значения артериального давления 100% (n=30) пациентов превосходили 99-й перцентиль ± 5 мм, что соответствовало 2-й степени артериальной гипертензии. У 18 подростков при сборе анамнестических данных имела место гипертоническая болезнь сердца у ближайших родственников.

Результаты функциональных методов обследования.

По данным функциональных методов обследования: на *электрокардиограмме в покое* у 57 из 63-х спортсменов имела место умеренная брадикардия с ЧСС= 55 ± 2 уд/мин., у 8 из которых – на фоне синусового ритма, у 41 – на фоне миграции суправентрикулярного водителя ритма, у 8 – на фоне предсердного ритма сердца. В одном случае отмечалось резкое отклонение электрической оси сердца влево, блокада передней ветви левой ножки п. Гиса. У 8 спортсменов регистрировалось резкое отклонение электрической оси сердца вправо, блокада задней ветви левой ножки п. Гиса. 6 пациентов из данной группы имели S-тип ЭКГ. У 51 атлета отмечался синдром ранней реполяризации желудочков. Нарушений ритма, нарушений проведения электрического импульса и ишемических изменений на ЭКГ в покое в данной группе выявлено не было.

В группе пациентов со стабильной артериальной гипертензией на электрокардиограмме в покое у 18 подростков регистрировалась умеренная тахикардия, у 14 из которых – на фоне миграции суправентрикулярного водителя ритма; 1 эпизод правопредсердного ритма сердца на фоне умеренной брадикардии. В 6 случаях отмечалось невыраженное удлинение интервала QTc >440 мс (по типу нарушения адаптации интервала QT к ЧСС). Отклонений электрической оси сердца и значимых нарушений ритма зафиксировано не было.

У здоровых подростков в подавляющем большинстве (n=27) регистрировался регулярный синусовый ритм, в 3-х случаях – умеренная синусовая аритмия, отклонений электрической оси сердца и нарушений ритма зафиксировано не было.

При суточном холтеровском мониторинге в группе спортсменов у большинства подростков (n=47) регистрировалась умеренная среднесуточная синусовая брадикардия; в 11 случаях отмечена остановка синусового узла и незначительное превышение продолжительности максимальной паузы ритма сердца выше нормы (>1500 мс). Во время ночного сна в трех случаях

зарегистрирована АВ-блокада 1 ст., единичный эпизод АВ-блокады 2 ст. Мобитц 1; у 51 атлета в течение суток отмечались одиночные наджелудочковые экстрасистолы разной степени аберрации (не более 20); у 3 пациентов – усиленный циркадный профиль ритма. в 1-м случае (2 %) на фоне минимальной ЧСС было отмечено удлинение скорректированного интервала QT (QTc) до 495мс (норма до 480мс). В двух случаях при оценке variability ритма сердца было отмечено повышение функции разброса ритма (SDNN) до 305,5мс и 314,8мс при норме $227\pm 56,6$ мс.

У подростков со стабильной артериальной гипертензией при проведении суточного холтеровского мониторирования в 18 случаях регистрируется среднесуточная синусовая тахикардия; один эпизод транзиторной АВ- блокады 1ст., АВ- блокады 2ст. Мобитц 1; усиленный циркадный профиль ритма; удлинение максимальной паузы ритма сердца до 1750мс (норма до 1500мс); в 22 случаях были зарегистрированы малочисленные одиночные наджелудочковые, у 8 пациентов – одиночные желудочковые экстрасистолы. Выраженной эктопической активности, нарушения проведения электрического импульса в течение суток выявлено не было, удлинения интервала QT (QTc) выше нормы (480мс), нарушений variability ритма сердца у пациентов данной группы не возникало.

У здоровых детей холтеровского мониторирования регистрировался регулярный синусовый ритм, максимальная пауза ритма не превышала нормального показателя. Значимых нарушений в течение суток зафиксировано не было. Variability ритма сердца и продолжительность интервала QT(QTc) соответствовали нормальным значениям.

По данным СМАД в группе спортсменов была выявлена тенденция к среднесуточной систолодиастолической гипотонии (среднее САД в дневное время = $114,9\pm 4,8$ мм рт. ст., среднее ДАД в дневное время = $68,7\pm 6,5$ мм рт. ст.; среднее САД в ночное время = $98,6\pm 2,8$ мм рт. ст., среднее ДАД в ночное время = $55,5\pm 1,4$ мм рт. ст.); индекс времени АД в дневное и ночное время соответствовал нормальным значениям (<15%). Степень ночного снижения САД и ДАД у всех спортсменов соответствовала диапазону 10-20% («dipper»).

Во второй группе пациентов в 5 из 30 случаев имела место стабильная систолическая, в 17 случаях – систолодиастолическая артериальная гипертензия в дневное время; у 8 пациентов – стабильная систолодиастолическая артериальная гипертензия в течение суток (ср. САД день = $165,9\pm 4,8$ мм рт. ст., ср. ДАД день = $85,7\pm 6,5$ мм рт. ст.; ср. САД ночь = $145,6\pm 2,8$ мм рт. ст., ср. ДАД ночь = $69,5\pm 1,4$ мм рт. ст.). Степень ночного снижения САД у 10 пациентов (33%) соответствовал $5\pm 3\%$ («non dipper»); для ДАД в 1 случае соответствовал $24\pm 3\%$ («over dipper»).

Для здоровых подростков были характерны нормотонические средние дневные и ночные значения САД и ДАД (ср. САД день = $121\pm 6,4$ мм рт. ст., ср. ДАД день = $73,1\pm 3,6$ мм рт. ст.; ср. САД ночь = $104\pm 1,9$ мм рт. ст., ср. ДАД ночь = $56\pm 5,6$ мм рт. ст.). Индекс времени АД в дневное

и ночное время соответствовал нормальным значениям (<15%). Степень ночного снижения САД и ДАД соответствовала диапазону 10-20% («dipper»).

По результатам комплексного *эхокардиографического исследования* с определением морфофункциональных особенностей в группе спортсменов в 2-х случаях был выявлен функционально двухстворчатый аортальный клапан, за исключением этого, признаков органического заболевания сердца у атлетов выявлено не было. При оценке численных значений ИММЛЖ у всей группы спортсменов данный показатель соответствовал $\geq 95\%$. У 9 из 63-х атлетов (14%), занимающихся лыжными гонками, видом спорта, характеризующимся высоким уровнем выносливости, по результатам Эхо-КГ была выявлена концентрическая гипертрофия миокарда со значением $ОТС ЛЖ > 0,41$. У остальных – гипертрофия миокарда была эксцентрической ($ОТС ЛЖ < 0,41$). С учетом отсутствия значимых функциональных нарушений у спортсменов с концентрической гипертрофией, было принято решение не разделять группу атлетов на подгруппы относительно вида гипертрофии миокарда.

При сравнительной оценке средние значения критериев диагностики ГМЛЖ (ИММЛЖ, $ОТС ЛЖ$) в группе «Спортсмены» статистически значимо превышали контрольные и были достоверно ниже значений группы сравнения «ГКМП» (таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика морфофункциональных показателей миокарда данным ЭХО-КГ

Параметры Группы	ММЛЖ, г Me [25;75]	ИМ МЛЖ г/м ^{2,7} Me [25;75]	ОТС ЛЖ Me [25;75]	ТЗС ЛЖ, см Me [25;75]	ТМ ЖП, см Me [25;75]
«Спортсмены»	213,65 [178,76;271,18]*,**	44,29 [41,16;48,11]*,**	0,35 [0,34;0,47]*,**	1,12 [1,01;1,2]*,**	1,12 [1,03;1,2]*,*
«ГКМП»	290,97 [198,31;301,28]	47,95 [41,16;53,11]	0,38 [0,35;0,41]	1,22 [1,19;1,31]	1,47 [1,39;1,52]
Контрольная группа	125,35 [121,52;140,56]	30,72 [28,15;36,41]	0,30 [0,28;0,32]	0,75 [0,68;0,90]	0,75 [0,70;0,92]

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверное отличие от группы контроля; ** - $p < 0,05$ - достоверное отличие от группы ГКМП

В группе детей со стабильной артериальной гипертензией по результатам проведенной эхокардиографии из 30 пациентов в 1 случае был выявлен функционально двухстворчатый аортальный клапан, в 1 случае – открытое овальное окно с лево-правым сбросом. При оценке значений ИММЛЖ в группе с артериальной гипертензией данный показатель соответствовал $\geq 95\%$. У 8 из 30 пациентов (27%) по результатам Эхо-КГ была выявлена концентрическая гипертрофия миокарда со значением $ОТС ЛЖ > 0,41$. У остальных – эксцентрическая ($ОТС ЛЖ < 0,41$). При индивидуальном сравнительном анализе показателей ГМЛЖ подгрупп с эксцентрической («АГ(э)») и концентрической («АГ(к)») гипертрофией миокарда левого

желудочка отмечалась достоверная разница средних показателей ОТС ЛЖ между данными подгруппами (таблица 2). Остальные морфофункциональные параметры были сопоставимы ($p > 0,05$).

Таблица 2 - Сравнение средних показателей ГМЛЖ в подгруппах «АГ(э)» и «АГ(к)»

Параметры Группы	ММЛЖ, г Me [25;75]	ИММЛЖ г/м ^{2,7} Me [25;75]	ОТС ЛЖ Me [25;75]	ТЗС ЛЖ, см Me [25;75]	ТМ ЖП, см Me [25;75]
«АГ (э)» (n=22)	173,65 [165,19;190,12]	42,12 [41,64;46,65]	0,37 [0,36;0,40]*	0,94 [0,91;1,01]	0,97 [0,90;1,00]
«АГ (к)» (n=8)	174,89 [171,21;200,36]	43,95 [41,98;46,81]	0,41 [0,41;0,42]	1,05 [0,98;1,10]	1,08 [0,99;1,12]

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверное межгрупповое отличие параметров

Результаты пробы с дозированной физической нагрузкой

При проведении тредмил-теста в группе спортсменов среднее значение толерантности к физической нагрузке соответствовало высокому показателю – $16,0 \pm 1,5$ METS (при норме $\geq 6,5$ METS). Тип реакции гемодинамики у атлетов всей группы была нормотоническая (ср. САД = 138 ± 3 мм рт.ст., ср. ДАД = 70 ± 4 мм рт.ст.). В 2-х случаях на 3-й минуте восстановительного периода регистрировалось вторичное удлинение интервала QTc, единичные желудочковые экстрасистолы и замедление восстановления ЧСС. В 1 случае – замедление восстановления артериального давления на 4-й минуте восстановительного периода.

У подростков со стабильной артериальной гипертензией на фоне тредмил-теста средний показатель толерантности к физической нагрузке соответствовал среднему значению ($8,3 \pm 1,5$ METS). У данных пациентов отмечался гипертонический систолический, либо гипертонический систолодиастолический тип реакции гемодинамики (ср. САД = 188 ± 3 мм рт.ст., ср. ДАД = 86 ± 6 мм рт.ст.). В 14 случаях было зарегистрировано вторичное удлинение интервала QTc на фоне восстановления; в 100% случаев в конце восстановительного периода фиксировалось замедление восстановления артериального давления; у 21 подростка данной группы отмечалось замедление восстановления ЧСС; в 2-х случаях был отмечен феномен «бесконечного тона».

Динамика показателей процесса реполяризации на фоне тредмил-теста

По результатам, полученным при обследовании 30 здоровых детей адаптация процесса реполяризации на этапах ДФН в группе контроля характеризовалась снижением dQT на максимальной ступени нагрузки относительно претеста ($26[23;29]$ мс относительно $10[10;20]$ мс, $p < 0,05$) и дальнейшим возвращением к исходным значениям в период раннего восстановления. dQTc на максимальной нагрузке увеличилась относительно претеста ($20[10;30]$ мс относительно $42[40;44]$ мс, $p < 0,05$) на фоне нарушения адаптации интервала QT к ЧСС с дальнейшим

возвращением к исходным значениям в период раннего восстановления. При этом параметры минимального и максимального интервалов QT и QTс в группе контроля в течение тестирования не выходили за границы нормативов для динамической ЭКГ (≤ 480 мс).

Динамика интервалов T peak и T end в процессе физической нагрузки в группе контроля точно повторяла динамику минимального и максимального интервалов QT и QTс. Показатель Tpe на пике нагрузки при максимальной ЧСС снижался в сравнении с исходным значением ($80[60;100]$ мс относительно $50[40;60]$ мс, $p < 0,05$), а в раннем восстановительном периоде постепенно возвращался к начальному, однако на 4 минуте восстановительного периода он оставался короче исходного ($60[50;70]$ мс), отражая в целом замедленную адаптацию к физической нагрузке детей группы контроля.

Этап срочной адаптации к физической нагрузке у детей-спортсменов с гипертрофией миокарда левого желудочка характеризовался экономичной работой сердца в ответ на мышечную активность. Значения интервалов QT и QTс у спортсменов на этапе претеста и максимальной ступени нагрузки достоверно превышали таковые в контрольной группе ($p < 0,05$), подчеркивая более длительную реполяризацию на фоне умеренной брадикардии в претесте и более медленное нарастание ЧСС на нагрузке, в отличие от детей группы контроля (таблица 3).

Таблица 3 - Динамика интервалов QTмин., QTс мин., QTмакс., QTс макс. в претесте и на пике нагрузки в группах «Спортсмены» и контрольной группе

«Спортсмены»	QTмин.	QTс мин.	QTмакс.	QTс макс.
Претест	400[380;400]]*	400[400;430]]	410[400;420]]*	410[380;410]]*
Пик нагрузки	253[251;259]]*	420[400;430]]*	270[240;300]]*	440[370;450]]*
Контрольная группа	QTмин.	QTс мин.	QTмакс.	QTс макс.
Претест	320[315;328]]	410[390;440]]	330[325;334]]	430[410;450]]
Пик нагрузки	244[240;246]]	380[360;390]]	250[232;257]]	400[380;420]]

Примечание: * - достоверное различие с показателем контрольной группы ($p < 0,05$)

На этапе раннего восстановления данные показатели обеих групп были сопоставимы между собой ($p > 0,05$). Параметры должного и скорректированного интервалов QT в группе «Спортсмены» не выходили за границы представленных в литературе нормативов для динамической ЭКГ (≤ 480 мс).

При сравнении параметров пространственной дисперсии реполяризации, показатель dQT у спортсменов был статистически значимо ниже контрольных значений в претесте ($20[10;20]$ мс относительно $26[23;29]$ мс, $p < 0,05$) и сопоставим с контрольными значениями в течение остального периода исследования ($p > 0,05$). Показатель dQTс значительно уменьшился на

максимальной степени нагрузки в сравнении с контрольной группой (10[10;20]мс относительно 42[40;44]мс, $p < 0,05$) и был сопоставим с нормальными показателями на остальных этапах тестирования ($p > 0,05$). Корреляционной связи в группе спортсменов между параметрами пространственной дисперсии реполяризации и показателями структурно-морфологических показателей левого желудочка выявлено не было ($p > 0,05$).

Динамика средних значений интервалов T peak, T end у спортсменов была аналогичной контрольной группе. Продолжительность интервала T peak достоверно превышала данный параметр в группе контроля на максимальной степени нагрузки (140[130;150]мс, относительно 120[120;130]мс, $p < 0,05$). Интервал T end у атлетов статистически значимо превышал таковой в контрольной группе на этапе претеста и на 1-й минуте восстановительного периода (290[230;290]мс, относительно 250[220;280]мс, ($p < 0,05$); 210[200;240]мс, относительно 190[170;210]мс, ($p < 0,05$).

Динамика трансмуральной дисперсии реполяризации (Tr-e) в группе спортсменов в начале исследования и на максимальной степени нагрузки в числовом соотношении значимо не отличалась от контрольной группы (80[50;100]мс, относительно 80[60;100]мс, $p > 0,05$). На максимальной степени нагрузки интервал Tr-e у атлетов был достоверно выше данного показателя в контрольной группе (80[60;100]мс, относительно 50[40;60]мс ($p < 0,05$)). В период раннего восстановления Tr-e статистически значимо снизился по сравнению со значением группы контроля (50[30;70]мс, относительно 60[50;80]мс ($p < 0,05$), за счет срочной адаптации ЧСС у атлетов при резком снижении скорости беговой дорожки. Минимальная динамика параметра трансмуральной дисперсии реполяризации от претеста до пика нагрузки в группе спортсменов в данном случае является показателем выраженной адаптации ЧСС к нагрузке и медленного ее подъема в сравнении с малоактивными здоровыми детьми. Снижение Tr-e у спортсменов относительно группы контроля в раннем восстановительном периоде свидетельствует о стабильной электрической активности миокарда и минимизирует трансмуральную неоднородность процесса реполяризации при физиологической гипертрофии миокарда у юных атлетов. В отличие от параметров пространственной дисперсии реполяризации, показатель трансмуральной дисперсии (Tr-e) в группе спортсменов на этапе претеста умеренно коррелировал со структурно-морфофункциональными параметрами левого желудочка (таблица 4).

Таблица 4 - Корреляционная связь структурно-морфофункциональных показателей с параметром трансмуральной дисперсии реполяризации в группе «Спортсмены» на этапе претеста

Статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь				
Пара показателей	Этап ДФН	R	P	95% CI

ТМЖП – Тр-е	претест	0,39	0,03	0,04-0,66
ТЗСЛЖ – Тр-е	претест	0,42	0,02	0,08-0,68
КДД – Тр-е	претест	0,43	0,02	0,09-0,69
ОТС ЛЖ – Тр-е	претест	0,39	0,03	0,03-0,66
ММЛЖ – Тр-е	претест	0,47	0,01	0,14-0,71
ИММЛЖ – Тр-е	претест	0,37	0,04	0,01-0,65

При оценке динамики показателей процесса реполяризации в группе со стабильной артериальной гипертензией, у детей, включенных в подгруппу пациентов с эксцентрической гипертрофией миокарда левого желудочка («АГ(э)») отмечалось достоверное увеличение минимального и максимального интервалов QT на пике нагрузки и 1-й минуте восстановления относительно контрольной группы ($p < 0,05$), не превышая верхней границы нормы. Однако, при сравнении параметра dQT на всех этапах исследования, статистически значимых различий с группой контроля выявлено не было $p > 0,05$. При сравнительной оценке минимального и максимального интервалов QTс в подгруппе «АГ(э)» и группе контроля было выявлено статистически значимое превышение средних значений данных параметров в группе «АГ(э)» (390[370;420]мс, относительно 380[360;390]мс; 440[400;480]мс, относительно 400[380;420]мс, $p < 0,05$). В свою очередь параметр dQTс в группе «АГ(э)» был сопоставим с таковым в группе контроля в течение всего времени исследования ($p > 0,05$). При проведении корреляционного анализа между параметрами пространственной дисперсии реполяризации и структурно-морфофункциональными показателями в группе детей с артериальной гипертензией, значимой корреляционной связи выявлено не было ($p > 0,05$).

Показатель Тр-е у детей подгруппы «АГ(э)» статистически значимо превысил значение группы контроля на 3-й минуте восстановительного периода (70[60;80] мс, относительно 60[50;70] мс, $p < 0,05$). На остальных этапах исследования параметр Тр-е в подгруппе «АГ(э)» был сопоставим с группой контроля ($p > 0,05$).

Вероятнее всего, причиной большинства сопоставимых показателей dQT, dQTс, Тр-е между данными группами явилось непродолжительное течение стабильной артериальной гипертензии и недавно развившаяся эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, что говорит о необходимости катамнестического исследования параметров пространственной дисперсии реполяризации на фоне ДФН у данной подгруппы пациентов для динамического анализа признаков гетерогенности процесса реполяризации. Вместе с тем, при сравнении показателей дисперсии реполяризации подгрупп пациентов с эксцентрической ($n=22$) и концентрической гипертрофией миокарда ($n=8$) на фоне стабильной артериальной гипертензии, на максимальной степени нагрузки и 3-й минуте восстановительного периода были отмечены достоверно повышенные значения dQT, dQTс в подгруппе пациентов с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка («АГ(к)»), ($p < 0,05$).

При межгрупповом сравнении Тр-е подгрупп «АГ(э)» и «АГ(к)» достоверное превышение данного параметра отмечалось в подгруппе «АГ(к)» на максимальной ступени нагрузки ($p < 0,05$), на 3-й минуте восстановления значения Тр-е в обеих подгруппах были сопоставимы ($p > 0,05$) (таблица 5). Данный результат доказывает более высокую информативность параметра Тр-е в сравнении с пространственной дисперсией (dQT, dQTс) среди пациентов со стабильной артериальной гипертензией, а также свидетельствует о том, что этап пиковой нагрузки с максимальной синусовой тахикардией и этап раннего восстановления, сопряженный с резким снижением ЧСС наиболее ярко выявляют гетерогенность процесса реполяризации при концентрическом типе гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензии. При проведении корреляционного анализа в группе детей с артериальной гипертензией была выявлена статистически значимая корреляционная связь между параметром Тр-е и показателем ИММЛЖ на 1-й минуте восстановительного периода ($R=0,38$; $P=0,04$).

Таблица 5 - Сравнительный анализ показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации в подгруппах «АГ(э)» и «АГ(к)»

«АГ(э)» Me [25;75]	dQT, мс	dQTс, мс	Тр-е, мс
Претест	25[10;30]	20[10;20]	70[50;90]
Пик нагрузки	20[10;30]*	20[0;40]*	50[30;70]*
1-я мин. восст-я	20[10;30]	20[10;20]	70[60;80]
3-я мин. восст-я	10[0;10]*	20[10;30]*	70[60;80]
«АГ(к)» Me [25;75]	dQT, мс	dQTс, мс	Тр-е, мс
Претест	25[10;30]	20[10;20]	70[50;90]
Пик нагрузки	61[30;65]	45[40;48]	65[40;95]
1-я мин. восст-я	20[10;30]	20[10;20]	70[60;80]
3-я мин. восст-я	20[10;20]	95[90;100]	70[60;85]

Примечание: * - достоверное различие с показателем подгруппы «АГ(к)»

При сравнении параметров dQT, dQTс группы спортсменов и группы детей с первичной ГКМП было выявлено статистически значимое превышение dQT в группе детей с ГКМП на пике нагрузки (10[10;30]мс относительно 60[54;68]мс; $p < 0,05$) и dQTс на пике нагрузки и 3-й минуте восстановления (10[10;20]мс относительно 44[39;51]мс; 20[10;30]мс относительно 110[108;114]мс; $p < 0,05$). Подобная тенденция была отмечена при сравнении параметров пространственной дисперсии реполяризации (dQT, dQTс) подгруппы пациентов с эксцентрической гипертрофией на фоне АГ и группы с первичной ГКМП. Несмотря на патологический генез гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов со стабильной артериальной гипертензией, параметры dQT, dQTс в подгруппе «АГ(э)», как и у спортсменов на пике нагрузки и 3-й минуте восстановительного периода были статистически значимо ниже

значений детей с ГКМП (20[10;30]мс относительно 60[54;68]мс; 20[0;40]мс относительно 44[39;51]мс, $p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа в группе с ГКМП была выявлена умеренная прямая и обратная корреляционная связь между структурно-морфофункциональными параметрами и параметрами пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на этапе 3-й минуты восстановительного периода (таблица 6).

Таблица 6 - Корреляционная связь пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации с параметрами структурно-морфофункциональных параметров в группе «ГКМП»

Статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь				
Пара показателей	Этап ДФН	R	P	95% CI
ТЗСЛЖ - Тр-е	3 минута	0,53	0,04	0,02 - 0,82
Статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь				
ТМЖП - dQTc	3 минута	-0,74	0,00	-0,91 -- 0,36
ОТС - dQTc	3 минута	-0,67	0,01	-0,88 -- 0,24
ММЛЖ - dQTc	3 минута	-0,56	0,03	-0,84 -- 0,07
ИММЛЖ - dQTc	3 минута	-0,68	0,01	-0,88 -- 0,25

При сравнении параметра Тр-е в группе с первичной ГКМП и в группе спортсменов было установлено достоверное преобладание показателей группы с ГКМП на этапе 1-й и 3-й минут восстановления (50[30;70]мс относительно 70[50;90]мс; 70[50;80]мс относительно 80[60;100]мс, $p<0,05$). При сравнении Тр-е группы с ГКМП и группы со стабильной АГ на максимальной степени нагрузки также было отмечено преобладание Тр-е в группе с ГКМП (50[30;70]мс относительно 70[40;100]мс, $p<0,05$).

Следует отметить, что этапы максимальной степени нагрузочного тестирования и раннего восстановительного периода наиболее ярко показывают достоверное увеличение численных значений пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки у пациентов с первичной гипертрофической кардиомиопатией в связи с чем данный результат является ярким показателем выраженности электрофизиологической гетерогенности миокарда при первичной ГКМП относительно пациентов с различными вариантами вторичной гипертрофии миокарда левого желудочка.

У всех детей с различными вариантами гипертрофии миокарда проводился поиск взаимосвязи между электрофизиологическими показателями миокарда (dQT, dQTc, Тр-е) и содержанием натрийуретических пептидов в плазме (ANP и NT-proBNP).

Концентрация ANP и NT-proBNP у спортсменов оценивалась достоверно ниже показателей группы «ГКМП» (0,65[0,52;0,85] относительно 1,72[0,89;2,15] нмоль/л; 231,02[32,14;437,25] относительно 856,36[500,88;1155,22]пг/мл соответственно, $p<0,05$) и была сопоставима с показателями группы контроля (0,65[0,52;0,85] относительно 0,63[0,58;0,71] нмоль/л; 231,02[32,14;437,25] относительно 249,65[59,27;256,92] пг/мл соответственно, $p>0,05$).

Данные результаты в группе детей-спортсменов подтверждают роль ANP и NT-proBNP, как маркеров ремоделирования миокарда и доказывают физиологический характер гипертрофии миокарда у юных атлетов.

В группе пациентов со стабильной артериальной гипертензией уровень концентрации ANP оценивался достоверно ниже показателя группы с ГКМП и статистически значимо превышал показатель ANP группы контроля (0,97[0,9;1,00] относительно 1,72[0,89;2,15]нмоль/л; 0,97[0,9;1,00] относительно 0,63[0,58;0,71]нмоль/л соответственно, $p<0,05$), что может говорить о вероятности развития отрицательной динамики гипертрофии миокарда у пациентов со стабильной АГ. Уровень концентрации NT-proBNP у детей с АГ был значительно ниже показателя группы с ГКМП (501,17[410,05;580,12] относительно 856,36[500,88;1155,22]пг/мл), вместе с тем вдвое превышал значения группы контроля, оставаясь в диапазоне умеренно повышенных показателей (501,17[410,05;580,12] относительно 249,65[59,27;565,92]пг/мл). Таким образом в группе с первичной ГКМП при анализе полученных результатов было выявлено превышение уровня концентрации ANP и NT-proBNP более, чем на 70% относительно здоровых детей и пациентов со вторичной гипертрофией миокарда левого желудочка. При сравнении значений концентрации натрийуретических пептидов между подгруппами с эксцентрической и концентрической гипертрофией миокарда на фоне стабильной артериальной гипертензии, значения ANP и NT-proBNP в обеих подгруппах были сопоставимы ($p>0,05$) (таблица 7).

Таблица 7 - Сравнительный анализ показателей натрийуретических пептидов ANP, NT-proBNP у детей с эксцентрической и концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка группы «АГ»

Показатель	Подгруппа «АГ(э)»	Подгруппа «АГ(к)»	P
ANP, нмоль/л	0,96[0,9; 1,00]	0,98[0,91;1,00]	0,14
NT-proBNP, пг/мл	501,01[410,05;576,10]	501,20[411,10;580,12]	0,18

Данные результаты свидетельствуют о значимости оценки показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки, как маркерах, позволяющих прогностически предупредить развитие нарушения ритма сердца у пациентов с различными вариантами гипертрофии миокарда левого желудочка. Концентрация натрийуретических пептидов в плазме (ANP и NT-proBNP) достоверно отражает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка до появления клинических и инструментальных

признаков сердечной недостаточности, что оптимизирует процесс диагностики и лечения данного рода пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Показатели интервалов QT, QTc на фоне дозированной физической нагрузки у здоровых подростков 14-17 лет не превышали нормальные значения (≤ 480 мс). Пространственная и трансмуральная дисперсия реполяризации на максимальной степени нагрузки возрастает, возвращаясь к базовым значениям в период раннего восстановления.
2. Для спортсменов, в отличие от контрольной группы, характерен более медленный прирост ЧСС на фоне тредмил-теста, что сопровождается повышением продолжительности интервала Tr-e на пиковой степени нагрузки. Вместе с тем, отсутствие изменений параметров пространственной дисперсии реполяризации может рассматриваться, как критерий физиологического характера гипертрофии миокарда у атлетов.
3. Динамика процесса реполяризации у подростков с гипертрофией миокарда при стабильной артериальной гипертензии зависит от варианта гипертрофии: эксцентрическая гипертрофия сопровождается повышением показателя трансмуральной дисперсии реполяризации в раннем восстановительном периоде. Концентрическая гипертрофия миокарда характеризуется достоверно более высокими показателями пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на пике нагрузки и 3-й минуте восстановления.
4. Симметричная необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия у детей 14-17 лет в стадии компенсации ($z\text{-score} < 4$) характеризуется максимальным удлинением параметров пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации (dQT, dQTc, Tr-e), достоверно превышающих показатели при вторичном характере гипертрофии миокарда (у детей-спортсменов и детей с артериальной гипертензией) на этапах пиковой нагрузки, 1-й и 3-й минутах раннего восстановительного периода.
5. Биохимические маркеры ремоделирования (ANP, NT-proBNP) при гипертрофии миокарда у юных атлетов сопоставимы со значениями группы контроля ($p > 0,05$), что подтверждает физиологический характер ремоделирования в группе детей-спортсменов. У пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензии имеет место умеренное повышение показателей ANP и NT-proBNP относительно контрольной группы, являясь тем самым маркером развития патологического ремоделирования миокарда в данной группе пациентов. Симметричная гипертрофическая кардиомиопатия сопровождается значениями ANP и NT-proBNP значительно превосходящими данные параметры в обеих группах.
6. У детей-спортсменов с гипертрофией миокарда левого желудочка отсутствует связь между биохимическими маркерами ремоделирования и показателями дисперсий реполяризации, что

свидетельствует в пользу адаптационного характера этих изменений. У подростков с гипертрофией миокарда левого желудочка при стабильной артериальной гипертензии и у детей с симметричной гипертрофической кардиомиопатией выявлена умеренная корреляция концентрации ANP, NT-proBNP и параметров пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации в ряде этапов тестирования, что отражает патологический характер морфофункциональных изменений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения выраженности нарушения процесса реполяризации при различных вариантах гипертрофии миокарда левого желудочка рекомендуется включить в проведение нагрузочного тестирования с дозированной физической нагрузкой оценку показателей пространственной и трансмуральной дисперсии реполяризации (dQT, dQTc, Tp-e), т.к. сопоставимые численные значения ЭХО-КГ - показателей у пациентов с ГМЛЖ различного генеза не дают полной картины развития факторов риска аритмогенной дисфункции при различных вариантах гипертрофии миокарда.
2. Для оценки адаптации сердечно-сосудистой системы к длительной физической нагрузке у юных спортсменов при проведении тестирования с ДФН целесообразно проводить оценку параметров пространственной и трансмуральной дисперсии реполяризации на максимальной ступени нагрузки и 3-й минуте восстановительного периода, как наиболее информативных этапах выявления гетерогенности реполяризации у данной группы пациентов.
3. Для верификации и прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности у детей с первичной генетически детерминированной гипертрофической кардиомиопатией и вторичной гипертрофией миокарда левого желудочка при стабильной артериальной гипертензии рекомендовано включить в комплекс обследования определение концентрации натрийуретических пептидов (ANP и NT-proBNP) в плазме.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И. Динамика интервала QT и его производных у юных спортсменов на фоне стресс-теста // **Лечебная физкультура и спортивная медицина.** – 2013 – Т. 117 - №9 – С. 18-23.
2. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И. Сравнительный анализ процесса реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки у детей с гипертрофией миокарда различного генеза // **Педиатрия.** – 2013 – Т. 92 - №6 – С. 17-20.

3. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И. Сравнительный анализ адаптации реполяризации к физическому стрессу у детей с гипертрофией миокарда различного генеза // Материалы 14-го Всероссийского Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) – М., 2013. – С.38.
4. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И. Изменения процесса реполяризации у детей с гипертрофией миокарда при артериальной гипертензии на фоне тредмил-теста (публикация на английском языке) // Материалы Европейского конгресса «NEUROCARD 2013». – 2013. С. 16-17.
5. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И. Динамика QT-интервала и его производных у молодых спортсменов при стресс-тестировании (публикация на английском языке) // Материалы Европейского конгресса «NEUROCARD 2013». – 2013. С. 17-18.
6. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И. Оценка электрической нестабильности миокарда по данным интервала QT и его производных на фоне тредмил-теста у детей с симметричной гипертрофической кардиомиопатией (публикация на английском языке) // Материалы Европейского конгресса «NEUROCARD 2013». – 2013. С. 18.
7. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И., Куфтина Т.Т. Динамика интервала QT и его производных у юных спортсменов на фоне стресс-теста // Материалы Всероссийского конгресса «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии – 2013». – 2013. С. 17-18.
8. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И., Куфтина Т.Т. Электрическая нестабильность миокарда по данным оценки QT и его производных на фоне проведения тредмил-теста у детей с симметричной ГКМП // Материалы Всероссийского конгресса «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии – 2013». – 2013. С. 22-24.
9. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И., Куфтина Т.Т. Изменение процесса реполяризации у детей с гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензии при проведении тредмил-теста // Материалы Всероссийского конгресса «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии – 2013». – 2013. С. 18-20.
10. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В. Применение магния оротата у детей с гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензии // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2014 – №3 – С.18-22.
11. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И. Оценка электрической нестабильности миокарда по данным интервала QT и его производных на фоне тредмил-теста у детей с симметричной гипертрофической кардиомиопатией (публикация на английском языке) // Материалы Европейского конгресса «NEUROCARD 2014». – 2014. С. 15.

12. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И. Динамика пространственной дисперсии при проведении стресс-теста у детей с различными вариантами гипертрофии миокарда // *Материалы Всероссийского конгресса «Детская кардиология - 2014»*. - 2014. С.41-42.
13. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И. Динамика пространственной дисперсии на фоне проведения тредмил-теста у детей с гипертрофией миокарда различного генеза // *Материалы 15-го Всероссийского Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ)* – 2014. С. 34-36.
14. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И., Воздвиженская Е.С. Биохимические и электрофизиологические маркеры электрической нестабильности миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией // *Педиатрия*. – 2015 – Т.94 - №2 – С.16-18.
15. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Павлов В.И. Сравнительный анализ показателей трансмуральной дисперсии и концентрации предсердного натрийуретического пептида в плазме, как маркеров риска возникновения аритмогенной дисфункции у детей с ГКМП // *Материалы 16-го Всероссийского Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ)*. – 2015. С. 38.
16. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В. Сравнительный анализ трансмуральной дисперсии реполяризации и концентрации предсердного натрийуретического пептида в плазме (ANP) как маркеров риска аритмогенной дисфункции у детей с гипертрофией миокарда (публикация на английском языке) // *Материалы 49-го Европейского конгресса детских кардиологов (49th Annual Meeting of the AEPSC)*. – 2015. С. 26.
17. **Линяева В.В.**, Леонтьева И.В., Линде Е.В. Дисперсия производных интервала QT на фоне тредмил-теста и концентрация ANP и NT-proBNP как маркеры риска развития нарушения сердечного ритма у юных спортсменов с гипертрофией миокарда левого желудочка // *Материалы 19-го Всероссийского Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии*. – 2018. С. 31.

Список сокращений

ANP – предсердный натрийуретический пептид (А- типа)	В-типа
BNP мозговой натрийуретический пептид (В- типа)	CNP– натрийуретический пептид С-типа
NT-proBN–гормонально неактивный натрийуретический пептид	dQT – дисперсия интервала QT
	dQTc – дисперсия интервала QT
	QT – интервал QT
	QTc – интервал QTc

Tend – интервал продолжительности зубца Т	СМАД – суточное мониторирование
T peak – интервал от начала до пика зубца Т	артериального давления
Tr-e – интервал от пика до окончания зубца Т	ФК – функциональный класс
АД – артериальное давление	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
АГ – артериальная гипертензия	ЧСС – частота сердечных сокращений
ВСС – внезапная сердечная смерть	ЭКГ – электрокардиограмма
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия	Эхо-КГ – эхокардиограмма

ГМЛЖ – гипертрофия миокарда
 левого желудочка

ДФН – дозированной физической нагрузкой

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого
 желудочка

КДР – конечный диастолический размер

КСР – конечный систолический размер

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого
 желудочка

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого
 желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки