

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МИНЗДРАВА РОССИИ
ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ПЕДИАТРИИ им. Ю.Е. Вельтищева

На правах рукописи

ЛИНЯЕВА ВАРВАРА ВЛАДИМИРОВНА

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

(14.01.08 – «Педиатрия»)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Леонтьева Ирина Викторовна

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Павлов Владимир Иванович

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Этиология гипертрофии миокарда	13
1.2 Внезапная сердечная смерть при гипертрофии миокарда	20
1.2.1 Гипертрофия миокарда у спортсменов, как фактор риска ВСС...	21
1.2.2 Гипертрофия миокарда при артериальной гипертензии, как факто риска ВСС	23
1.3 Маркеры электрической нестабильности	24
1.3.1 Значение оценки процессов де- и реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки (ДФН)	31
1.4 Натрийуретические пептиды (ANP, NT-proBNP) – маркеры ремоделирования миокарда и сердечной недостаточности	34
Глава 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ.....	41
2.1 Общая характеристика обследованных групп.....	41
2.2 Методы обследования	43
2.2.1 Характеристика функционального обследования пациентов.....	44
2.2.2 Специальные методы обследования	47
2.2.2.1 Тредмил-тестирование с дозированной физической нагрузкой..	47
2.2.2.2 Определение маркеров ремоделирования миокарда в плазме ...	50
2.3 Статистическая обработка данных	52
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССА РЕПОЛЯРИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ ЗАНЯТИЙ СПОРТОМ И У ДЕТЕЙ С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ.....	54

3.1 Клиническая характеристика основных групп исследования.....	54
3.1.1 Характеристика сердечно-сосудистой системы у подростков спортсменов с гипертрофией миокарда левого желудочка.....	54
3.1.2 Характеристика сердечно-сосудистой системы у подростков с гипертрофией миокарда на фоне стабильной артериальной гипертензии.....	58
3.1.3 Характеристика результатов дозированной физической нагрузки.....	62
3.1.3.1 Результаты пробы с дозированной физической нагрузкой.....	62
3.2 Динамика показателей процесса реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки.....	64
3.2.1 Динамика показателей процесса реполяризации на фоне ДФН в группе контроля.....	64
3.2.2 Динамика показателей процесса реполяризации на фоне ДФН в группе спортсменов с гипертрофией миокарда левого желудочка.....	69
3.2.2.1 Многофакторный корреляционный анализ взаимосвязи между параметрами процесса реполяризации на фоне ДФН, структурно-морфологическими показателями левого желудочка, показателями СМАД в группе «Спортсмены».....	87
3.2.3 Динамика показателей процесса реполяризации на фоне ДФН в группе «АГ».....	89
3.2.3.1 Динамика показателей процесса реполяризации на фоне ДФН подгруппе «АГ(э)».....	91
3.2.3.2 Сравнительный анализ показателей процесса реполяризации у пациентов с эксцентрической и концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензии.....	107
3.2.4 Многофакторный корреляционный анализ взаимосвязи между параметрами процесса реполяризации на фоне ДФН, структурно-	

морфологическими показателями левого желудочка, показателями	107
СМАД в группе «АГ».....	
3.3 Содержание натрийуретических пептидов в плазме крови у детей с	
гипертрофией миокарда левого желудочка.....	109
3.3.1 Содержание предсердного натрийуретического пептида ANP в	
плазме крови в группе «Спортсмены».....	109
3.3.2 Содержание натрийуретического пептида NT-proBNP в плазме	
крови в группе «Спортсмены».....	110
3.3.3 Содержание предсердного натрийуретического пептида ANP в	
плазме крови в группе «АГ».....	111
3.3.4 Содержание натрийуретического пептида NT-proBNP в плазме	
крови в группе «АГ».....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	121
Выводы.....	139
Практические рекомендации.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 [16,28,31].

Природа гипертрофии миокарда гетерогенна. Выделяют первичную гипертрофию, возникающую на фоне мутации генов, кодирующих синтез белков миокарда, которая классифицируется, как гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) [16,76]. Нередко ГКМП длительное время протекает бессимптомно, и внезапная смерть может стать ее первым и единственным проявлением. ГКМП является ведущей причиной ВСС в педиатрии, в связи с чем идентификация риска возникновения жизнеугрожающих аритмий и признаков прогрессирования болезни является крайне важной проблемой [63,64,72]. Максимальная частота ВСС у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) относится к подростковому возрасту [73,74,76]. Ежегодная смертность больных ГКМП в детском и подростковом возрасте может достигать 1-6% [98]. Гипертрофия миокарда также возникает вторично на фоне ремоделирования миокарда, обусловленного увеличением постнагрузки сердечной мышцы, в следствие перегрузки давлением или объемом. Данный механизм развития гипертрофии характерен для артериальной гипертензии [14,15]. Длительные физические нагрузки у спортсменов также способствуют развитию гипертрофии миокарда, являющейся одним из механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы [3,20,44]. В 2002 году в НИИ спорта Италии (Рим) и Центра гипертрофической кардиомиопатии США (Миннеаполис) были разработаны нормы Эхо-КГ–параметров для спортсменов. Электрофизиологическая основа развития жизнеугрожающих аритмий при гипертрофии миокарда –

гетерогенность де- и реполяризации в миокарде, создающая условия для возникновения дополнительных очагов возбуждения и электрической нестабильности миокарда [16,40].

Крайне важными, по данным американских исследователей, являются статистические данные о том, что среди детей с гипертрофией миокарда, занимающихся спортом, ежегодно от ВСС погибает 1 из 200 тысяч. На ВСС приходится 2,3 % умерших в возрасте до 22 лет и 0,6 % — в возрасте от 3 до 13 лет [67,98,100].

В основе возникновения внезапной сердечной смерти является желудочковая тахикардия. Вместе с тем, у больных с гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензии, а также у спортсменов с гипертрофией миокарда желудочковая тахикардия носит скрытый характер и не выявляется при стандартном обследовании, включая холтеровское мониторирование. Поиску объективных прогностических критериев выявления риска развития жизнеугрожающих аритмий в последние годы уделяется повышенное внимание. В последнее время, по мнению исследователей, одним из основных электрокардиографических показателей, характеризующих процесс реполяризации желудочков, является пространственная и трансмуральная дисперсии реполяризации, как информативные маркеры электрической нестабильности [33,93,154]. Нарушение дисперсии интервала QT и его производных (dQT, dQTc, Tr-e) за последние годы освещено в ряде мировых публикаций. Eshraghi A. и Ebdali R.T. (2016) в своей статье представили нарушение дисперсии интервала QT при проведении нагрузочного тредмил-тестирования с дозированной физической нагрузкой (ДФН) [68], как метод исследования, явившийся золотым стандартом оценки скрытых нарушений реполяризации [9,25,29,30,54].

Измерение dQT, dQTc, Tr-e на фоне ДФН в настоящее время нередко используется для идентификации лиц с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий [32,60].

Одновременно с этим, в последнее время повышенное 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. Повышенный уровень данных показателей позволяет выявить дисфункцию левого желудочка до появления морфологических изменений [109,123,124,136].

До настоящего времени в педиатрии данные о нарушении дисперсии интервала QT при гипертрофии миокарда у спортсменов, детей со стабильной артериальной гипертензией были представлены скудно. Ранняя диагностика этих изменений позволит выявить группы риска по развитию нарушений ритма сердца [24,40,55,61,85,102,107].

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы явилась оценка изменений процесса реполяризации, формирующихся под влиянием гипертрофии миокарда левого желудочка у детей 14-17 лет.

В соответствии с поставленной целью, задачами работы стали:

1. Оценить динамику показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки 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 со ступенчатой нагрузкой не выявлено удлинение значений пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации, что свидетельствует о физиологическом характере гипертрофии.

Продemonстрировано, 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).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о влиянии этиологии гипертрофии миокарда на изменение процесса реполяризации, как фактора риска развития нарушений сердечного ритма у детей 14-17 лет.

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.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой исследование, выполненное с учетом этических норм, в котором приняли участие дети 14-17 лет с ранее диагностированной 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, оценки выраженности гипертрофии

миокарда и развития хронической сердечной недостаточности, – биохимический метод определения концентрации 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.

Положения, 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.

Степень достоверности и апробация результатов

На основе положений данной работы разработан алгоритм диагностики пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка различной этиологии, включая верификацию патологической гипертрофии миокарда и «спортивного сердца» у юных атлетов. 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.

Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на конгрессах Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Иркутск, 2013; Белгород, 2014; Казань, 2015 гг.; 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 Cardioslim (Milan, 2015); III Московском Городском Съезде педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Мультидисциплинарный подход. От простого к сложному» (Москва, 2017г.).

По теме диссертации опубликовано 17 работ, среди которых: 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований, 8 русскоязычных, 5 англоязычных тезиса.

Личный вклад автора в разработку темы

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.

Структура и объем 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, указателя литературы (157 источников, из которых 27 отечественных и 130 иностранных). Диссертация иллюстрирована 32 таблицами и 72 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология гипертрофии миокарда

Гипертрофия миокарда – морфологический субстрат, рассматривающийся, как независимый предиктор электрической нестабильности миокарда, резко повышающий риск возникновения внезапной смерти на фоне развития жизнеугрожающих аритмий [16,22,37,41,46]. Согласно современным представлениям, электрофизиологической основой развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС является неомогенность процессов де- и реполяризации в миокарде, приводящая к электрической нестабильности [2,48].

Распространенность гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) по данным популяционного эхокардиографического скрининга, среди взрослых лиц молодого возраста (от 25 до 35 лет) составляет 1 на 500 [16,97,137]. Этиология гипертрофической кардиомиопатии гетерогенна. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, ГКМП классифицируется двумя большими группами: генетические и негенетические состояния [16,98,101,103].

Первая группа включает наследственные заболевания, обусловленные мутациями белков саркомерного и несаркомерного комплексов. Большинство исследователей относят ГКМП, возникающую при мутациях генов белков саркомерного комплекса, к первичной форме.

К специфическим формам относится ГКМП, развивающаяся на фоне мутаций генов белков несаркомерного комплекса: при нарушениях обмена веществ, генетических синдромах и нервно-мышечных заболеваниях. К мутациям генов белков несаркомерного комплекса относят мутации в генах LAMP2 (лизосомассоциированный мембранный протеин), PRKAG2 ($\gamma 2$ – субъединица аденозинмонофосфатактивирующей протеинкиназы).

На метаболические формы ГКМП приходится около 10% случаев. Гликогенозы являются наиболее частым видом нарушения обмена веществ, приводящим к развитию ГКМП с дебютом, как правило, в раннем возрасте [14,16].

Негенетические формы гипертрофии миокарда часто связаны с синдромом спортивного перенапряжения. У спортсменов чрезмерные физические нагрузки вызывают гипертрофию миокарда, являющуюся одним из механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы [1,3,20,42,44].

Распространенность гипертрофии у спортсменов различных спортивных специализаций, по мнению большинства зарубежных авторов составляет 30-75% [42,65,76]. Специфика спортивной подготовки имеет большое влияние на толщину стенки ЛЖ. Например, циклические и игровые виды спорта (гребля, футбол, велоспорт, конькобежный спорт и т.д.) чаще всего связаны с толщиной стенки ЛЖ со значением близким к 13 мм. Для силовых видов спорта (тяжелая атлетика, единоборства) абсолютное увеличение толщины стенки ЛЖ >12 мм нехарактерно [99]. Таким образом, оценивая гипертрофию миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) у спортсмена при дифференциальной диагностике с ГКМП очень важно детальное знание индивидуального тренировочного режима каждого спортсмена.

Основными критериями вторичной ГМЛЖ у спортсменов по данным современной литературы являются эхокардиографические параметры [56,57,59,86,139]. Гипертрофия миокарда у спортсменов характеризуется утолщением стенок левого желудочка более 13 мм. При этом гипертрофия симметричная (комплексного характера), без нарушения путей оттока, с возможностью ее обратного развития после прекращения занятиями спортом. По данным НИИ спорта Италии (Рим) и Центра гипертрофической кардиомиопатии США (Миннеаполис) толщина стенки левого желудочка (ЛЖ) при ремоделировании миокарда на фоне спортивного перенапряжения не должна превышать 13мм у мужчин и 11мм у женщин. Конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка у спортсменов – мужчин не должен быть более 65мм, а у женщин 60мм. У подростков значения толщины стенки ЛЖ и КДР при ремоделировании миокарда по типу спортивного перенапряжения не должны превышать 12мм и 60мм соответственно. При сравнении двух данных параметров (толщины стенки ЛЖ и КДР) при спортивном сердце и при ГКМП, у

тренированных спортсменов численное значение КДР > 55 мм при толщине стенки ЛЖ до 13 мм не редкость. А у больных ГКМП данное значение КДР, как правило, отмечается при толщине стенки > 13 мм на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности и систолической дисфункции [19,49].

При тканевой доплерографии у больных с ГКМП как правило имеют место повышенные индексы наполнения левого желудочка независимо от того, присутствуют сердечная недостаточность или обструкция, в отличие от атлетов, неизменно демонстрирующих нормальное наполнение левого желудочка [1,48,80].

Рекомендация отведения спортсмена от активных тренировок и соревнований для дифференциальной диагностики между «спортивным сердцем» и ГКМП также часто применяется во врачебной практике. У высококвалифицированных спортсменов с гипертрофией ЛЖ в относительно короткий промежуток времени (около трех месяцев) отмечается снижение толщины стенки (на 2-5 мм) при отводе от активных занятий [98,116]. Снижение толщины стенки ЛЖ в данном случае подтверждает, что гипертрофия миокарда у спортсменов является физиологическим следствием активной подготовки, поскольку такие изменения в толщине стенки несовместимы с патологической гипертрофией при ГКМП [90, 99].

У хорошо подготовленных спортсменов важно определить является ли ГМЛЖ выражением физиологической адаптации к тренировочному процессу или, скорее носит патологический характер, такой как ГКМП, с риском развития внезапной сердечной смерти. Однако в настоящее время единого диагностического подхода для окончательного решения данного вопроса нет. По данным В. J. Maron [96], между симметричной слабовыраженной ГКМП и значительной физиологической ГМЛЖ у спортсмена существует так называемая «серая зона», включающая в себя пограничные значения толщины стенки левого желудочка, не позволяющие надежно отличить гипертрофию миокарда комплексного характера на фоне спортивного перенапряжения от гипертрофической кардиомиопатии (см. Рисунок 1). В 2% у

высококвалифицированных спортсменов-мужчин толщина миокарда левого желудочка может достигать 13-15 мм.



Рисунок 1 — Критерии, используемые для различения гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и сердца спортсмена, когда толщина стенки левого желудочка (ЛЖ) находится в пределах заштрихованной "серой зоны"

Вторичное развитие ГМЛЖ является наиболее важным и частым симптомом поражения органов мишеней при эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). В настоящее время ГМЛЖ при АГ рассматривается с позиции структурной адаптации миокарда в ответ на повышение нагрузки. Однако при длительном сохранении АГ адаптивные изменения трансформируются в дезадаптивные [4,6,15,52].

Развитие гипертрофии миокарда при АГ в настоящее время рассматривается с позиции структурной адаптации миокарда в ответ на повышение нагрузки. Выраженность и продолжительность повышения артериального давления играют приоритетную роль в развитии гипертрофии миокарда. У взрослых пациентов с АГ 1 степени ГМЛЖ выявляется в 38,7% случаев, при АГ 2-й степени - в 61,3%, при 3-й степени – у 92,3% [15]. На

развитие ГМЛЖ в большей степени влияет повышение систолического артериального давления. В ряде исследований показано, что существует более тесная корреляция ГМЛЖ со средними значениями артериального давления, измеренными при суточном мониторинговании, а не с разовыми показателями. Наиболее тесная корреляция обнаружена со средними суточными значениями систолического АД и недостаточным снижением артериального давления в ночной период [94,132,133].

На развитие гипертрофии миокарда помимо степени и продолжительности АГ влияет состояние нейрогенных, клеточных и гуморальных механизмов регуляции артериального давления и в первую очередь повышение активности симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Так показано стимулирующее действие катехоламинов на рост кардиомиоцитов. Имеются достоверные корреляции между уровнем альдостерона в крови и массой миокарда левого желудочка. Установлено, что повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует возникновению ремоделирования артерий, следствием чего является гипертрофия миокарда левого желудочка [15,37,110]. Снижение растяжимости сосудов эластического типа по сравнению с резистивными артериями в наибольшей степени влияет на развитие ГМЛЖ [108,121].

При диагностике ГМЛЖ данные ЭКГ недостаточно информативны даже у взрослых, еще ниже чувствительность этого метода для диагностики ГМЛЖ у детей. Это связано с тем, что в основе ЭКГ-критериев лежат показатели вольтажа и продолжительности комплекса QRS. Вместе с тем эти показатели зависят от возраста, пола, строения тела, что несомненно важно, особенно в детском и подростковом возрасте [114,149]. Оценка гипертрофии миокарда по данным эхокардиографии в настоящее время является наиболее информативным неинвазивным методом [75]. Основным критерием диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка является определение увеличенной массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [29]. Учитывая, что масса миокарда тесно связана с

масса-ростовыми показателями пациента, более информативным критерием ГМЛЖ является индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) [57].

В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов [67], а также Всероссийского научного общества кардиологов [22] ИММЛЖ, рассчитанный к площади поверхности тела, больший или равный 125 г/м^2 для мужчин и 110 г/м^2 для женщин, рассматривается в качестве маркера повышенного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Американское общество эхокардиографии предлагает принимать за критерий гипертрофии миокарда значение 116 г/м^2 [30]. Однако при избыточной массе тела, когда площадь поверхности тела увеличена ИММЛЖ снижен, для нивелировки данных лучше использовать индекс массы миокарда левого желудочка к длине тела (в метрах), возведенной в степень 2,7 [57]. Единым жестким критерием, свидетельствующим о наличии ГМЛЖ, используемым у взрослых пациентов, является ИММЛЖ, равный или превышающий $51 \text{ г/м}^{2,7}$. В декабре 2005г. были опубликованы совместные рекомендации Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации специалистов по эхокардиографии, в которых приводятся более низкие пороговые величины индекса, отражающие ГМЛЖ, - $48 \text{ г/м}^{2,7}$ для мужчин и $44 \text{ г/м}^{2,7}$ для женщин [29]. До последнего времени референтные показатели ГМЛЖ у детей и подростков отсутствовали. В отечественной литературе существуют лишь единичные работы, основанные на небольшом числе наблюдений, посвященных оценке значений массы миокарда. [17, 23, 153]. За критерий ГМЛЖ, согласно российским рекомендациям, принимаются значения ИММЛЖ, превышающие $47,58 \text{ г/м}^{2,7}$ для мальчиков и $44,38 \text{ г/м}^{2,7}$ для девочек, что соответствует 99-му перцентилю распределения этого показателя [22,57].

Сведения о распространенности ГМЛЖ среди подростков с АГ, в связи с использованием различных критериев диагностики ГМЛЖ, варьируют в широких пределах. По данным Фрамингемского исследования, при использовании диагностического критерия – ИММЛЖ более 134 г/м^2 , распространенность гипертрофии миокарда среди подростков с АГ составляет

13%. При использовании более мягкого критерия, рекомендуемого Американским обществом эхокардиографии, - 116 г/м^2 , гипертрофия миокарда выявляется у 34-38% детей и подростков с АГ [80,117,141]. При сравнении значений относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) у подростков со стабильной и лабильной АГ по результатам исследования также была выявлена достоверная разница: средние значения ОТС ЛЖ у детей со стабильной АГ составили $0,40 \pm 0,25$ по сравнению с лабильной АГ ($0,38 \pm 0,21$) [6]. Критерий увеличения ОТС ЛЖ, свидетельствующий о развитии ремоделирования миокарда левого желудочка у взрослых пациентов, варьирует от 0,40 до 0,44 [57]. Значение ОТС ЛЖ $>0,44$ в выше приведенном исследовании было отмечено в 16,45% случаев при стабильной АГ и в 6,7% при лабильной форме артериальной гипертензии и не было выявлено у здоровых детей.

Критерии диагностики ремоделирования миокарда включают концентрическую гипертрофию с ИММЛЖ выше нормы и значением ОТС ЛЖ более 0,40; эксцентрическую гипертрофию с ИММЛЖ выше нормы и диапазоном значений ОТС ЛЖ = 0,35-0,40 и концентрическое ремоделирование с нормальным значением ИММЛЖ и значением ОТС ЛЖ выше 0,40. Среди подростков с АГ, по данным S. Daniels, концентрическая гипертрофия миокарда отмечена у 17%, эксцентрическая – у 30% [51].

Согласно данным других исследований, наиболее часто встречающимся типом перестройки миокарда при АГ является его концентрическое ремоделирование. Следует отметить, что возникновение ремоделирования миокарда зависит от варианта его АГ. Среди подростков со стабильной АГ концентрическое ремоделирование миокарда отмечено в половине случаев, при лабильном варианте оно встречается только у 18,43% пациентов [6,15,112].

ГМЛЖ у подростков с АГ не всегда возможно объяснить с позиции только гемодинамических факторов, учитывая непродолжительный срок действия этих изменений. В связи с этим в настоящее время большую значимость имеют исследования, направленные на выявление генетической предрасположенности к ремоделированию миокарда: изучается роль полиморфизма генов-кандидатов,

кодирующих белковые структуры, влияющие на уровень АД, изучается влияние экспрессии генов, кодирующих факторы метаболизма кардиомиоцита, на развитие ГМЛЖ.

1.2 Внезапная сердечная смерть при гипертрофии миокарда

Проблема прогнозирования и профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) в настоящее время является одной из главных проблем в клинической и экспериментальной кардиологии [118,119,150].

ВСС у пациентов с ГКМП может стать первым и единственным проявлением данного заболевания. Частота случаев ВСС у взрослых больных ГКМП варьирует от 1,8 до 18%, у детей составляет 4-6% в год. К патофизиологическим механизмам ВСС относят первичную электрическую нестабильность миокарда, нарушения проводимости с развитием асистолии в результате дисфункции синусового узла или полной атриовентрикулярной блокады, острые нарушения гемодинамики. Даже бессимптомное течение ГКМП может закончиться ВСС [147].

Учитывая высокий риск ВСС у детей с ГКМП, крайне важной задачей является выделение групп повышенного риска для проведения современной профилактики, в связи с чем особое внимание уделяется стратификации факторов риска неблагоприятного прогноза. Однако, до настоящего времени идентификация пациентов с высоким риском жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма остается большой проблемой [16;60;63;73;130].

1.2.1 Гипертрофия миокарда у спортсменов, как фактор риска ВСС

Сегодня внезапная смерть (ВС) спортсменов является одной из актуальных проблем в клинической и спортивной кардиологии. Определение ВС в спорте включает все случаи смерти, наступившей непосредственно во время нагрузок, а также в течение 1-24 часов с момента появления первых симптомов [19,65,115,126,127].

Исследования, выполненные в разных странах с различными методологией и критериями включения в анализ, дают неодинаковую частоту ВС у спортсменов и лиц, занимающихся физической активностью.

Американский регистр ВС молодых спортсменов под руководством В. J. Maron с 1980 по 2006 год зарегистрировал в общей сложности 1866 атлетов в 38 различных видах спорта в возрасте 19 ± 6 лет, умерших внезапно или выживших после остановки сердца. С 1980 по 1993 годы было зарегистрировано меньшее количество случаев (576 [31%]), чем с 1994 по 2006 годы (1290 [69%], $P < 0,001$). Ежегодное численное увеличение эпизодов ВС отмечалось в размере 6%. Причинами ВС были преимущественно сердечно-сосудистые заболевания (1049 [56%]), тупая травма (416 [22%]), commotion cordis (65 [3%]) и тепловой удар (46 [2%]). Среди 1049 ВС в связи с сердечно-сосудистой патологией, наибольшее количество (76 случаев) отмечалось в период с 2005 по 2006гг по причине более современной дифференциальной диагностики [19,65,74,134].

По данным D. Corrado (2015) частота ВС в Италии составила 2,6 случаев у мужчин и 1,1 у женщин на 100 000 лиц в год, вовлеченных в активный соревновательный спорт. В последние годы использование скринингового обследования спортсменов перед началом активных занятий для принятия решения об отведении от соревнований при выявлении патологии сердечно-сосудистой системы позволило выявить достаточно выраженное снижение этого показателя до 0,87 на 100 000 случаев в год [50].

В США у подростков-спортсменов по данным S.P. VanCamp (1995) ВС регистрируется с частотой 0,66 на 100 000 случаев у мальчиков-школьников и 1,45 на 100 000 случаев у юношей, обучающихся в колледжах, у девочек и девушек этот показатель значительно ниже – 0,12 на 100 000 и 0,28 на 100 000 случаев соответственно [142]. В ирландском исследовании F. Quigley (2007) частота ВС в спорте составила 1 случай на 600 000 [122], во французском исследовании A. Tabib (1999) – 0,26 на 100 000 в год [135]. В России подобных данных нет.

Причины возникновения ВС у спортсменов также разнятся по данным современных исследователей. Среди всех случаев ВС молодых спортсменов США 56% были ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями из которых ГКМП была выявлена у 251 (36%) внезапно погибшего спортсмена с максимальной толщиной стенки левого желудочка от 15 до 40мм (в среднем 23 ± 5 мм) и средней массой сердца 521 ± 113 г. Далее (по степени убывания) отмечались аномалии коронарных сосудов (20%), пограничная ГМЛЖ, интерпретируемая как возможная ГКМП (однако нельзя исключить, что это была вторичная гипертрофия по типу «спортивного сердца») (13%), миокардиты (10%), аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка (6%), ионные каналопатии (синдром удлиненного/укороченного интервала QT, синдром Бругада, идиопатическая фибрилляция желудочков, катехоламинергические желудочковые тахикардии – заболевания, которые можно определить только по результатам прижизненных ЭКГ- обследований), гемодинамически значимый пролапс митрального клапана, разрыв аорты, аортальный стеноз, дилатационная кардиомиопатия, синдром WPW, редкие неспецифические поражения миокарда (саркоидоз) и другие причины (1-2% случаев каждая патология) [19,65,100].

В менее многочисленном, но более расширенном в возрастном диапазоне (11-65 лет) анализе случаев ВС на фоне спортивной активности в Испании [19,38] наиболее частой причиной ВС была ишемическая болезнь сердца (40,9%), в 16,3% случаев – аритмогенная кардиомиопатия, ГКМП (6,5%), левожелудочковая гипертрофия (4,9%), миокардиальный фиброз (3,2%), аномалии коронарных артерий (3,2%), дилатационная кардиомиопатия (1,6%) и др. В 16,3% случаев причина смерти осталась неизвестной.

В исследовании E. Marijon (2011) во Франции, охватывающем случаи ВС у спортсменов, моложе 35 лет доля ГКМП составила уже 10%, а 36% пришлось на случаи с неизвестной причиной смерти (sudden unexplained death) [95].

По данным национальной коллегии атлетических ассоциаций США (2014) [79], в структуре ВСС sudden unexplained death составила 31%, доказанная ГКМП – 3%, возможная ГКМП – 11%.

В отчете Британского регистра о спорте в 2016 г. изложены последние по этому вопросу данные: sudden unexplained death составила 42%, а ГКМП – 6%. При этом отмечено изменение возрастной динамики этиологии ВСС. В группе старше 35 лет sudden unexplained death составила 28%, столько же пришлось на идиопатическую гипертрофию левого желудочка с фиброзом. В возрасте 18-35 лет доля sudden unexplained death возросла до 44%, идиопатическая гипертрофия левого желудочка с фиброзом снизилась до 14%. В группе младше 18 лет – частота sudden unexplained death была максимальной – 56%, идиопатическая гипертрофия левого желудочка с фиброзом составила 10%. При этом следует отметить, что частота доказанной на вскрытии ГКМП и миокардитов с возрастом практически не менялась: 6-8% при ГКМП, 1-2 % – при миокардитах [69]. Данное исследование доказывает влияние возрастной динамики на частоту ГКМП, как причины развития внезапной смерти у спортсмена.

России изучение ВС в спорте ограничивается в основном информацией об отдельных случаях ВСС у спортсменов.

1.2.2 Гипертрофия миокарда при артериальной гипертензии, как фактор риска ВСС

Гипертрофия миокарда левого желудочка является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, связанной с ишемической болезнью сердца или инсультами и в 10 раз повышает риск развития сердечной недостаточности. По результатам рандомизированного исследования проспективного популяционного Фрамингемского исследования LIFE, проведенного у взрослых, степень гипертрофии миокарда левого желудочка у больных с гипертонической болезнью имеет большее прогностическое значение для развития сердечно-сосудистых осложнений, чем выраженность гипертензивного синдрома.

Процесс ремоделирования сердечно-сосудистой системы является основным морфологическим и функциональным изменением при АГ. Тип ремоделирования левого желудочка в настоящее время рассматривается как важный критерий не только тяжести заболевания, но и прогноза АГ. Выделяют концентрическую, эксцентрическую гипертрофию миокарда левого желудочка и концентрическое ремоделирование миокарда. Концентрическая гипертрофия миокарда является предиктором высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений; эксцентрическая гипертрофия сопряжена с умеренным риском возникновения осложнений во взрослом возрасте. Частота концентрической и эксцентрической гипертрофии среди больных АГ составляет примерно 30%. У мужчин концентрическая гипертрофия левого желудочка встречается чаще, чем у женщин; она чаще наблюдается при выраженной АГ. Концентрическая гипертрофия миокарда ассоциируется с развитием диастолической дисфункции, повышением периферического сосудистого сопротивления. Данные о гипертрофии при АГ сопряженной с ВСС не освещены [15].

1.3 Маркеры электрической нестабильности

Электрическая нестабильность на фоне гипертрофии миокарда возникает из-за беспорядочного распределения миоцитов, фиброзных изменений и неомогенности процесса реполяризации, проявляется клиническими нарушениями ритма и прогностически характеризуется различной степенью риска развития фатальных кардиальных событий [5,91].

Отдельные участки миокарда при неомогенности реполяризации оказываются в разных фазах потенциала действия (ПД) [10,83].

К традиционным способам диагностики электрической нестабильности миокарда, используемым для прогнозирования ВСС, относятся вариабельность сердечного ритма, поздние желудочковые потенциалы, дисперсия интервала QT и его производных, микроволновая альтернация зубца T. А также новые маркеры

(временная адаптация интервала QT к частоте сердечного ритма и турбулентность ритма сердца) [12,18,25,26].

Интервал QT отражает деполяризацию и реполяризацию желудочков. Его измеряют от начала з. Q до окончания з. Т. Интервал QT зависит от ЧСС, и в норме при увеличении ЧСС происходит укорочение этого интервала. Для получения сопоставимых данных и нормальных значений проводится коррекция интервала QT в зависимости от ЧСС (QTc) по формуле Bazett. Верхняя граница нормы (97,5 %) составляет 440мс. Нижняя граница нормы соответствует 350мс [10,146,149].

В норме реполяризация вначале происходит в эпикардиальных, эндокардиальных, а в последнюю очередь - в миокардиальных (М-) клетках. Замедление потенциала действия М-клеток соответствует удлинению интервала QT и изменению морфологии зубцов Т на ЭКГ [26,80,150]. Основным проявлением нарушения процесса реполяризации и главным проаритмогенным фактором является удлинение или укорочение интервала QT на ЭКГ на фоне замедления или ускорения ПД [9,26]. В настоящее время существуют разные подходы к трактовке этого показателя, нет единого стандарта его оценки.

Пространственная дисперсия реполяризации (разница между максимальным и минимальным значениями производных интервала QT, измеренными в разных отведениях ЭКГ одного и того же цикла) отражает гетерогенность продолжительности процесса реполяризации в миокарде желудочков, выражается дисперсией интервалов QT, QTc (dQT, dQTc). За последние годы в современных мировых публикациях, посвященных данной теме нормальные показатели пространственной дисперсии реполяризации у здоровых были представлены в диапазоне от 38 ± 18 до 45 ± 27 мс у взрослых [33,35,45,62] и 21 ± 11 мс у детей в возрасте от 7 до 16 лет [9,81].

С. Antzelevitch и соав., (2008) в своей работе сравнили значения пространственной дисперсии реполяризации на ЭКГ в покое со значениями должного и скорректированного интервалов QT у пациентов с вторичным удлинением интервала QT на фоне терапии и пациентов с синдромом Бругада.

По результатам исследования в группах сравнения было выявлено достоверное увеличение показателя пространственной дисперсии относительно контрольной группы, тогда как значения интервалов QT, QTc были сопоставимы с контрольными. Установлено, что электрофизиологическая гетерогенность миокарда (асинхронность реполяризации желудочков) более информативно характеризуется значением пространственной дисперсии реполяризации (dQT) в сравнении с интервалами QT, QTc [33,34,155].

В работе И.А. Горбуновой (2009г.) представлена статистически значимая разница показателей производных интервала QT при дозированной физической нагрузке у подростков с бронхиальной астмой и сахарным диабетом I типа в сравнении со здоровыми ровесниками, где dQT и dQTc у детей с патологией на 23-35% ($p < 0,01$) превышали данные показатели контрольной группы в течение этапов велоэргометрии со ступенчатой нагрузкой. В этом же исследовании автор сравнил dQT и dQTc между юными футболистами и здоровыми малоактивными детьми, где показатели пространственной дисперсии реполяризации обеих групп были сопоставимы. Было доказано, что у детей с соматической патологией в отличие от спортсменов и здоровых малоактивных детей существенно замедляется процесс адаптации реполяризации миокарда к дозированной физической нагрузке, способствуя развитию электрической нестабильности миокарда, в виде превышения максимально допустимых значений dQT и dQTc [9].

İmamoğlu E.Y. (2016) представил показатель пространственной дисперсии реполяризации, как маркер электрической нестабильности, сравнив dQT у 42-х подростков с желудочковой экстрасистолой и 32-х здоровых детей. Было выявлено достоверное превышение значения dQT у детей с нарушением ритма сердца в сравнении с группой контроля (56 ± 16 мс относительно 43 ± 11 мс, $p = 0,001$) [81].

Пространственная дисперсия реполяризации исследуется при различных вариантах гипертрофии миокарда. Исследуя достоверность различия продолжительности интервалов QT, QTc и dQT на фоне суточного

холтеровского мониторингирования у профессиональных спортсменов-гребцов с гипертрофией миокарда левого желудочка ($n=7$) и без нее ($n=19$) Lutfullin I.Y. и соав. (2013) пришли к выводу, что значения данных параметров в обеих группах сопоставимы и не коррелируют со значениями массы миокарда по данным эхокардиографии ($p>0,05$), что свидетельствует о том, что гипертрофия миокарда у спортсменов не приводит к значимому увеличению продолжительности интервала QT и его производных на фоне суточного ЭКГ - мониторинга. Продолжительность интервала QT выше нормы у спортсменов может иметь индивидуальный характер [89].

В работе Zoghi M. (2012) на ЭКГ в покое оценивалось значение dQTc у взрослых мужчин с ГМЛЖ, занимающихся спортом высших достижений, а также у 30 здоровых малоактивных мужчин. Величины dQTc у спортсменов с гипертрофией миокарда и в контрольной группе были сопоставимы ($p=0,6$), что говорит о низком риске развития жизнеугрожающих состояний у пациентов данной группы. При сравнении группы пациентов с ГМЛЖ на фоне гипертонической болезни сердца (ГБС) и врожденного порока сердца (ВПС) относительно группы спортсменов с физиологической гипертрофией миокарда показали достоверное превышение значения dQTc на ЭКГ в покое при гипертрофии миокарда на фоне ГБС и ВПС относительно значений dQTc в группе спортсменов с ГМЛЖ (89 ± 9 мс относительно 68 ± 3 мс, $p<0,05$). Таким образом, автор сделал вывод, что пространственная дисперсия реполяризации у пациентов с гипертрофией миокарда является маркером выявления сопутствующих патологических состояний сердечно-сосудистой системы [157].

По мнению многих авторов, ГМЛЖ развившаяся на фоне АГ, как правило, усложняет течение данного заболевания. Увеличение показателей пространственной дисперсии реполяризации (dQT и dQTc) являются предикторами усугубления сердечной патологии и развития электрической нестабильности у пациентов с АГ. Ale O.K. и соавторы (2013) проводили сравнительную оценку параметров пространственной дисперсии реполяризации на ЭКГ в покое 60 пациентам с АГ при ГМЛЖ и 60 пациентам с АГ без

гипертрофии миокарда. Отмечалось достоверное превышение dQT и dQTc в группе с ГМЛЖ (65.6 ± 28.1 мс; $64,0 \pm 23,7$ мс относительно 38.7 ± 11.3 мс; $48,4 \pm 11,1$ мс соответственно, $p < 0,0001$). Установлено, что сочетание АГ и ГМЛЖ ассоциируется с усугублением сердечно-сосудистой патологии в виде случаев ишемии миокарда, желудочковой аритмии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [31].

Пространственная дисперсия реполяризации при АГ недостаточно изучена у детей и подростков. Существует единичная работа Бугун О.В. (2008), в которой установлено, что у подростков со стабильной АГ показатель dQT на ЭКГ в покое ($48,4 \pm 22,6$ мс) достоверно более высокий по сравнению с подростками с феноменом «гипертензии на белый халат» ($44,19 \pm 13,6$ мс, $p < 0,05$) и с группой контроля ($40,6 \pm 20,4$ мс, $p < 0,05$). Установлено, что гипертрофия миокарда левого желудочка при стабильной форме АГ сочетается с увеличением показателя dQT на ЭКГ, отражающего неомогенность процесса реполяризации [6].

Bayrak F. и Kahveci G.B., (2007), проспективно оценивали роль показателей dQT, dQTc на ЭКГ в покое у 101 пациента с ГКМП в возрасте от 13 до 74 лет в течение 595 ± 367 дней. У 3-х имела место ВСС, а 26 пациентов были госпитализированы в стационар с жалобами на резкое ухудшение самочувствия. Значения dQT, dQTc у данных 29 пациентов составили 83 ± 18 мс; 90 ± 18 мс соответственно. Остальные 72 пациента негативных событий в анамнезе не имели, значения пространственной дисперсии у них были достоверно ниже (64 ± 30 мс; 71 ± 33 мс соответственно, ($p = 0,001$), однако, численно превосходили контрольные значения. Исследователи пришли к выводу, что повышение значений dQT и dQTc > 80 мс у пациентов с ГКМП при длительном наблюдении может явиться показателем развития триггерной активности, лежащей в основе аритмогенного субстрата и ВСС [40,151]. Следует отметить, что количество пациентов в выборке данного исследования не дает возможности определить 80 мс, как референсное значение верхней границы нормы пространственной дисперсии реполяризации.

Uchiyama K. и соавт. (2009) на ЭКГ в покое оценивали продолжительность скорректированного интервала QT и dQT в 3-х группах взрослых пациентов с первичной генетически детерминированной ГКМП: *A* – с нормальной ЭКГ и без ГМЛЖ; *B* – патологической ЭКГ, но без ГМЛЖ; *C* – с толщиной стенки ЛЖ более 13мм, выраженными патологическими изменениями на ЭКГ. Исследователями было выявлено достоверное увеличение значений QTс и dQT в группе *C* относительно группы *A* (438 ± 30 мс против 406 ± 30 мс; 64 ± 31 мс против 44 ± 18 мс соответственно, $p < 0,05$) и сопоставимые значения QTс и dQT в группах *C* и *B* (438 ± 30 мс против 436 ± 50 мс; 64 ± 31 мс против 64 ± 22 мс соответственно, $p > 0,05$). В течение катамнестического периода в группе *C* было зафиксировано 4 случая ВСС и 1 эпизод желудочковой тахикардии, в группе *B* – 2 эпизода желудочковой тахикардии. В группе *A* нарушений ритма и эпизодов ВСС не отмечено. Данное исследование доказывает, что увеличение показателей QTс и dQT при первичной ГКМП не зависимо от выраженности гипертрофии миокарда может являться предиктором возникновения желудочковой тахикардии и ВСС [143].

Неинвазивным индексом изменений в *трансмуральной дисперсии реполяризации (ТДР)* на стандартной ЭКГ является интервал между верхушкой и окончанием Т-зубца (Tr-e), оценивающийся, как правило в прикардиальных отведениях ЭКГ [81,106].

Трансмуральная дисперсия реполяризации, как показатель количественной неоднородности миокарда начала применяется в практике с начала 2000-х годов в дополнение к показателям dQT, dQTс при синдроме Бругада, синдромах удлиненного и укороченного интервалов QT, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии [9]. Реполяризация трех типов клеток (эндокардиальных, эпикардиальных и миокардиальных (М – клеток), имеющих различные электрофизиологические свойства в миокарде желудочков создает на ЭКГ зубец Т. Эпикардиальные клетки реполяризуются рано, что совпадает с пиком зубца Т, а реполяризация эндокардиальных и М – клеток – с его окончанием [77,140].

Опубликованные исследования четко свидетельствуют о применимости удлиненного показателя Тр-е, как маркера риска развития фибрилляции желудочков при ГМЛЖ не менее значимого предиктора аритмогенной дисфункции, чем dQT и dQTс [62]. Показатель Тр-е много раз использовался совместно с другими производными интервала QT в различных исследованиях групп высокого риска (ГКМП, инфаркт миокарда, синдром удлиненного интервала QT, индуцированная желудочковая тахикардия, синдром Бругада [45,77,87].

Японские исследователи Yamaguchi M. и Shimizu M. (2008) пациентов с приобретенным синдромом удлиненного интервала QT разделили на две подгруппы: с желудочковой тахикардией в анамнезе и без нее. На стандартной ЭКГ было отмечено увеличенное среднее значение Тр-е в 1-й подгруппе относительно 2-й (185мс относительно 84мс ($p < 0,0001$), в связи с чем исследователи пришли к выводу, что интервал Тр-е является предиктором аритмогенной дисфункции [155].

Mugnai G. и соавт. (2015) в результате двухлетнего проспективного исследования оценили показатель трансмуральной дисперсии реполяризации, как предиктора ВСС у 223 пациентов с инфарктом миокарда. Желудочковая аритмии и ВСС отмечались у пациентов со значениями Тр-е = 100 -110мс. Низкий риск развития аритмий и ВСС наблюдался у пациентов, перенесших инфаркт миокарда со значениями Тр-е < 31 мс [106].

Dinshaw L. и соавт. (2018) в течение $41,8 \pm 35,1$ месяца проводили сравнительную оценку продолжительности интервала Тр-е на стандартной ЭКГ среди 40 взрослых пациентов с ГКМП, которым ранее был имплантирован кардиовертер дефибриллятор (ИКД). У 14 пациентов с желудочковой аритмией продолжительность Тр-е была наиболее выраженной в сравнении с 26 пациентами, у которых эпизоды желудочковой аритмии не отмечались ($101,3 \pm 19,6$ относительно $79,9 \pm 15,3$ мс; $p = 0,004$). Исследователи пришли к выводу. Что при значении Тр-е ≤ 78 мс у пациентов с

ГКМП риск развития желудочковой аритмогенной дисфункции и ВСС минимален [62].

Но особого внимания заслуживает изменение показателей дисперсии процесса реполяризации на фоне активации симпатoadреналовой системы, простейшей моделью которой является физическая нагрузка.

1.3.1 Значение оценки процессов де- и реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки (ДФН)

По результатам современных исследователей скрытые в спокойном состоянии изменения процесса реполяризации наиболее выражено проявляются при проведении нагрузочного тестирования с ДФН на фоне влияния физической нагрузки на коронарный кровоток, от которого в свою очередь зависит процесс реполяризации [66,68]. Реакция коронарного кровотока на фоне ДФН при физиологической гипертрофии миокарда и ГКМП различна. В условиях физической нагрузки у спортсменов с физиологической гипертрофией миокарда на пиковой нагрузочной ступени на фоне зависимости изменения процесса реполяризации от коронарного резерва из-за его усиления, отмечается уменьшение интервала QT и значения пространственной дисперсии. В период восстановления эти показатели, как правило, возвращаются к исходному уровню. Иная картина в случаях патологической гипертрофии миокарда. Те же показатели у данных лиц возрастают при пиковой нагрузке и остаются на том же уровне, либо возрастают в восстановительный период, так как у пациентов с гипертрофией миокарда коронарный резерв снижен.

Shimizu W. и соав. (2012) определили dQTc, как показатель неоднородной реполяризации, используя его, при проведении тредмил-теста, в качестве индикатора аритмогенности у больных с ГМЛЖ на фоне АГ. Сравнивалась dQTc среди 70 взрослых пациентов (средний возраст 28 ± 5 лет) с АГ, 20 из которых - с эхокардиографически диагностированной ГМЛЖ и 50 - без гипертрофии миокарда. Все пациенты прошли тредмил-тест по модифицированному протоколу Bruce. Параметры dQTc были измерены в покое и на максимальной ступени нагрузки. Ни у одного из пациентов не выявлялись ишемические

изменения на ЭКГ во время или после тестирования. Значения dQTc в покое между пациентами с и без ГМЛЖ достоверно не различались (52 ± 20 мс относительно 49 ± 23 мс, $p > 0,05$). На максимальной ступени нагрузки dQTc значительно снизилась по сравнению с начальным значением у пациентов с АГ без гипертрофии левого желудочка (от 49 ± 23 до 42 ± 16 мс, $p < 0,05$), в то время как у пациентов с ГМЛЖ dQTc увеличилась (от 52 ± 20 до 67 ± 17 мс, $p < 0,05$), что доказывает индуцируемость неоднородности процесса реполяризации физической нагрузкой у пациентов с ГМЛЖ при АГ [131].

Braschi A. и Francovilla V.C. (2012) пришли к выводу, что ГМЛЖ на фоне ДФН влияет на динамику параметров реполяризации. Было обследовано 70 взрослых спортсменов, разделенных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии миокарда, критерием диагностики которой явился увеличенный ИММЛЖ более $49 \text{ г/м}^{2,7}$. Контрольная группа составила 35 здоровых, физически малоактивных мужчин. На фоне тредмил-теста показатели пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации (dQT, dQTc, Tr-e) оценивались в покое, на максимальной ступени нагрузки и во время восстановительного периода. Статистически значимых различий при сравнении значений dQT, dQTc, Tr-e между спортсменами и контрольной группой выявлено не было, что подтверждает отсутствие достоверных отличий в значениях реполяризации при сравнении пациентов с физиологической гипертрофией и группой контроля [42].

В своей работе I.Mozos и C.Serban (2011) исследовали 59 пациентов с ГБС 2-й степени. По результатам проведенной сравнительной оценки численных значений dQT, dQTc в восстановительном периоде нагрузочного теста с ДФН исследователями в большинстве значений между группами была выявлена достоверная разница (см. Рисунок 2) [105].

ECG parameter	Left ventricular hypertrophy (n=33)	Without left ventricular hypertrophy (n=26)	P value
QTmax (ms)	437 ± 40	419 ± 53	0.34
QTmax > 450 ms	42% (14)	70% (14)	
QTc (ms)	484 ± 44	475 ± 40	0.44
QTc > 450 ms	85% (28)	50% (10)	
QTm (ms)	408 ± 35	381 ± 44	0.014
QTd (ms)	80 ± 41	69 ± 34	0.021
QTII (ms)	409 ± 40	377 ± 57	0.012
QTcII (ms)	433 ± 44	444 ± 35	0.023
T0e (ms)	220 ± 31	236 ± 54	0.28
T0em (ms)	235 ± 54	222 ± 32	0.73
Trp (ms)	101 ± 22	85 ± 23	0.025
Trpm (ms)	74 ± 11	65 ± 14	0.018

Рисунок 2 — Параметры реполяризации у больных АГ с гипертрофией миокарда левого желудочка и без гипертрофии миокарда левого желудочка (Mozos I., Serban C., 2011)

Параметр трансмуральной дисперсии реполяризации (Tr-e) у пациентов без выявленной ГМЛЖ составил 85 ± 23 мс, у пациентов с ГМЛЖ - 101 ± 22 мс, что подтверждает высокую трансмуральную неоднородность процесса реполяризации, и высокий риск аритмии в группе пациентов с гипертрофией миокарда. Авторы данного исследования заключили, что причина удлинения интервала Tr-e выражается в замедлении изменения полярности М-клеток, находящихся в процессе реполяризации (из-за ремоделированного миокарда), в то время как сменивший полярность эпикард уже готов к фазе возбуждения.

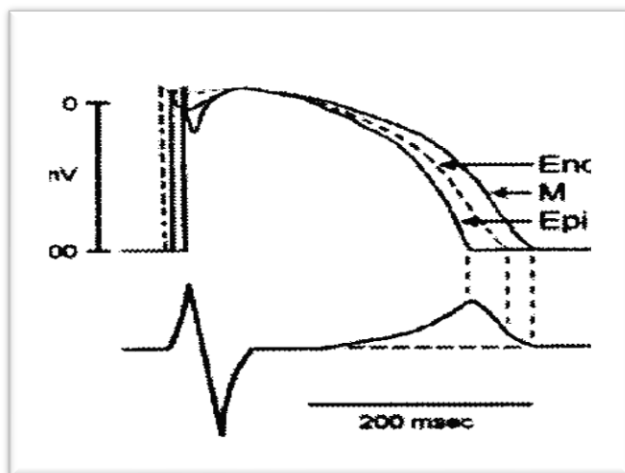


Рисунок 3 — Схематическое изображение ПД клеток эндокарда, эпикарда и М-клеток, формирующих трансмуральную дисперсию реполяризации

Такая временная задержка, в свою очередь может привести к повышению индуцируемости желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков у больных с гипертрофией миокарда (см. Рисунок 3).

Очередное подтверждение гипотезы о более выраженных Т-волновых изменениях на фоне гипертрофии миокарда представили Shimizu M. и соавторы (2002) в своем исследовании, показав, что показатель Тр-е более наглядно, чем интервал QTс прогнозирует внезапную сердечную смерть у пациентов с ГКМП. В исследование были включены 36 пациентов с ГКМП и члены их семей, разделенные на 3 группы: носители мутации с ВСС и желудочковой тахикардией в анамнезе, носители мутации без желудочковой тахикардии и ВСС и пациенты, не являющиеся носителями мутации. Было выявлено явное преобладание удлинённых численных значений Тр-е при проведении теста с ДФН в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й [131].

1.4 Натрийуретические пептиды (ANP, NT-proBNP) – маркеры ремоделирования миокарда и сердечной недостаточности

В работе системы компенсаторных механизмов на фоне формирования сердечной недостаточности, основную роль играет гиперактивация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также повышение вазопрессина. В ответ им противостоит система натрийуретических пептидов, брадикинин, вазодилатирующие простагоиды и др. Начальная стадия гиперактивации нейrogормонов сопровождается стимуляцией защитных механизмов, поддерживающей должную тканевую перфузию, но длительный данный процесс провоцирует развитие и прогрессирование ремоделирования миокарда левого желудочка. Уровни концентрации натрийуретических пептидов в данной ситуации оказывают антогонистическое действие по отношению к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и вазопрессину и для поддержания равновесия повышаются [53,82,85,113].

Оценка концентрации натрийуретических пептидов в настоящее время является одним из основных прогностически значимых методов выявления признаков сердечной недостаточности и риска ВСС, как у пациентов с уже выявленной ГМЛЖ, так и у потенциально здоровых людей. В течение 13 лет Dietl A. и соавт. (2016) исследовали 1223 взрослых пациента, 52-х из которых за время катамнестического периода умерли от сердечно-сосудистой патологии, их уровень натрийуретического пептида В-типа на момент смерти был достоверно выше остальных участников исследования ($Me=140,8$ пг/мл относительно $Me=51,3$ пг/мл, $p=7,7 \cdot 10^{-30}$). Выявленная по данным эхокардиографии ГМЛЖ имела место у 36 из 52-х умерших пациентов [113].

Группа натрийуретических пептидных гормонов включает в себя: предсердный (ANP), мозговой (BNP) и С-натрийуретический (CNP) пептиды, схожие по биологическим функциям и имеющие примерно одинаковую структуру (см. Рисунок 4) [124].

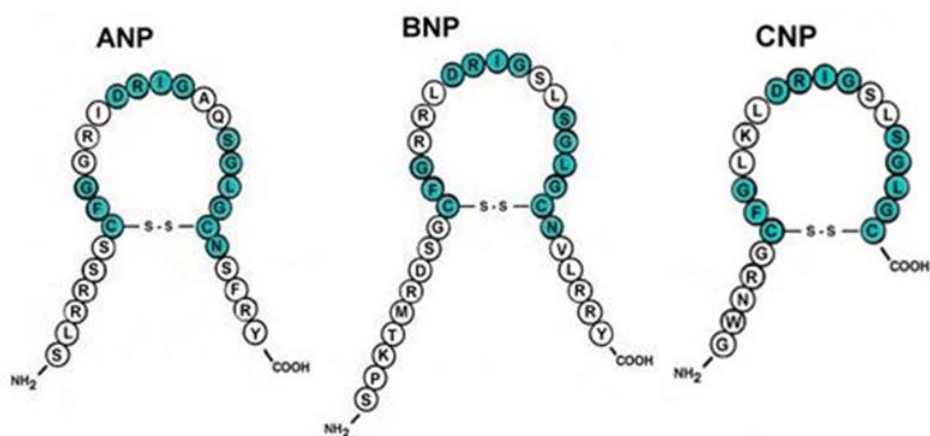


Рисунок 4 — Биохимический состав натрийуретических пептидов: предсердного натрийуретического пептида (ANP), мозгового натрийуретического пептида (BNP), С-натрийуретического пептида (CNP)

Первые два гормона (ANP, BNP) продуцируются кардиомиоцитами в миокарде, тогда как CNP секретируется в центральной нервной системе и эндотелии сосудов [144]. Эта группа гормонов обладает гемодинамическими и антиремоделлирующими действиями в сердечно-сосудистой системе. Благодаря своим сосудорасширяющим, антипролиферативным и антигипертрофическим эффектам, натрийуретические пептиды замедляют патогенные механизмы,

приводящие к основным болезням сердечно-сосудистой системы, в частности, таким как хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка [148].

Под влиянием соответствующих стимулов к высвобождению натрийуретические пептиды расщепляются и поступают в циркулирующую кровь в виде гормонально активных пептидов – С- и N-концевых фрагментов, где присутствуют в эквивалентных концентрациях. Циркулирующий в крови биологически активный гормон BNP состоит из 32 аминокислот и отделен от N-терминального участка прогормона NT-proBNP. ProBNP состоит из 180 аминокислотных остатков, секретируется преимущественно в желудочках, при этом образуется физиологически активный BNP и гормонально неактивный NT-proBNP (N-terminal fragment) [144,156].

На сегодняшний день опубликовано большое количество работ, описывающих уровень концентрации натрийуретических пептидов при различных сердечных патологиях. В исследовании Wei Hu и соавт. (2015) приведены результаты сравнительного анализа уровня ANP и NT-proBNP у пациентов с ГБС и пациентов с нормальным уровнем артериального давления, где уровень концентрации натрийуретических пептидов у пациентов с гипертонической болезнью достоверно превосходил таковой в группе контроля. После 4-х недельной гипотензивной терапии в основной группе концентрация ANP и NT-proBNP заметно снизилась [152].

Из многочисленных публикаций известно, что концентрация натрийуретических пептидов изменяется с возрастом. Наиболее высокий уровень гормонов выявляется в перинатальном периоде. За счет уменьшения сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения, увеличения нагрузки на сердце объемом и давлением, происходит выработка натрийуретических пептидов, направленная на компенсацию избыточной нагрузки на желудочки [39,136]. Далее на протяжении первых 3-4-х месяцев

жизни всегда отмечается резкое снижение уровня натрийуретических пептидов, который стабилизируется только к 10-13 годам жизни [109].

Среди натрийуретических пептидов, ANP получил особое внимание из-за своего регуляционного воздействия на кровяное давление и сердечную функцию. В последние годы ANP был идентифицирован как сильный и достоверный предиктор развития сердечно-сосудистой патологии [24]. Его плазменная концентрация в клинико-диагностической практике используется как маркер динамики ГМЛЖ с верхней границей нормы 0,92 - 1,00 нмоль/л [70, 92].

Irzmański R. (2012) в своем исследовании представил корреляционный анализ показателей эхокардиограммы и уровня концентрации натрийуретических пептидов у пациентов с ГМЛЖ, диастолической дисфункцией на фоне АГ, в котором значения ANP и NT-proBNP значимо коррелировали с показателями диастолического объема левого желудочка и фракцией выброса [82].

Особый интерес представляет изучение содержания натрийуретических пептидов при кардиомиопатиях у детей, учитывая, что сердечная недостаточность сопровождает данную патологию в большинстве случаев, а терапия, направленная на коррекцию недостаточности кровообращения, требует особого контроля.

Заметное повышение уровня натрийуретических пептидов регистрируется при дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиях [109]. В ряде исследований сообщается о роли NT-proBNP как значимого предиктора ВСС. Было показано, что риск развития этих неблагоприятных исходов существенно выше у пациентов с уровнем NT-proBNP >300пг/мл. Большой интерес представляет изучение концентрации натрийуретических пептидов для «ранней» диагностики дебюта кардиомиопатий на фоне миокардита. Можно предположить, что у пациентов с наиболее высокими показателями ANP и NT-proBNP риск развития необратимого поражения сердца выше [104,107].

В настоящее время нередко описывается использование уровней натрийуретических пептидов, как критерия эффективности проводимой терапии. По данным de Boer RA и соавт. (2008), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, находящихся на терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), снижение уровня ANP и NT-proBNP зависело от дозы и длительности приема препарата. Назначение и-АПФ в максимально допустимой дозе приводило к статистически достоверному повышению толерантности к физической нагрузке и снижению уровня пептидов по сравнению с более низкими дозами препарата [55].

Несмотря на четкую прогностическую роль натрийуретических пептидов в отношении гипертрофии миокарда, в педиатрии их уровни и оптимальная пороговая точка для диагностического использования нуждаются в дальнейшем уточнении. На сегодняшний день в современной литературе данных о взаимодействии и корреляционной связи натрийуретических пептидов и показателей процесса реполяризации не представлено, а полученные результаты приведенных здесь примеров исследований оценки процесса реполяризации у пациентов с гипертрофией миокарда на фоне ДФН достаточно противоречивы, что и определило цель данной работы.

В заключение обзора следует выделить, что гипертрофия миокарда левого желудочка различного генеза в значительной мере ассоциируется с развитием жизнеугрожающих аритмий, а также внезапной сердечной смерти. Гетерогенность процесса реполяризации в миокарде при гипертрофии возникает вследствие нарушения в нем кинетики ионов, которое, в свою очередь приводит к определенной степени неоднородности продолжительности периодов электрической активности в различных областях миокарда желудочков. В процессе усугубления патологического состояния миокарда, эта неоднородность усиливается, доходя до возникновения резко выраженной асинхронности распространения деполяризационных волн и процесса реполяризации в миокарде. В связи с этим, особое значение приобретает поиск надежных предикторов указанной патологии. Принимая во внимание сложность

проведения всем пациентам, относящимся к группе высокого риска по возникновению ВСС, инвазивных электрофизиологических исследований, в последние годы большое внимание уделяется разработке неинвазивных маркеров аритмогенеза. В качестве одного из них может выступать дисперсия производных интервала QT. За последние годы в многочисленных исследованиях подтверждалось, что локальное увеличение производных интервала QT (dQT, dQTc, Tr-e) при патологической гипертрофии миокарда может явиться предиктором возникновения желудочковой аритмии. У взрослых пациентов с патологической ГМЛЖ была установлена достоверная значимость удлинённой dQTc, как предиктора развития аритмогенеза, в сравнении с группой контроля и пациентами с физиологической ГМЛЖ (спортсменами) [89,157].

При исследовании параметра трансмуральной дисперсии реполяризации (Tr-e) у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка и у здоровых людей при выявлении удлинения данного параметра также была численно подтверждена высокая трансмуральная неоднородность процесса реполяризации и высокий риск аритмии в группе пациентов с гипертрофией миокарда, что доказывает его диагностическую ценность [105].

В последнее время оценка ремоделирования миокарда на начальной стадии развития сопряжена с некоторыми затруднениями. К числу объективных критериев диагностики ремоделирования миокарда и предикторов декомпенсаторных состояний можно отнести определение концентрации натрийуретических пептидов, синтезируемых в кардиомиоцитах миокарда предсердий и желудочков. У взрослых пациентов динамика их концентрации прогностически значимо доказывает эффективность проводимой терапии [55, 61].

До настоящего времени в педиатрии отсутствуют четкие данные о нарушении дисперсии интервала QT на фоне физической нагрузки и общепризнанные количественные маркеры при различных вариантах гипертрофии миокарда у детей. Известно, что гипертрофия миокарда может влиять на состояние реполяризации, приводя к электрической нестабильности.

Стресс-тестирование с дозированной физической нагрузкой является наиболее информативным методом оценки пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации, поскольку позволяет сравнить изменения данных параметров в различных физиологических состояниях (в покое, на фоне тахикардии и в период раннего восстановления) за относительно короткий период времени. Данная методика повышает вероятность выявления отклонений на 12-ти канальной ЭКГ, что затруднительно при съемке стандартной ЭКГ в покое и холтеровском мониторинге.

Таким образом, настоящее исследование направлено на оценку патологических изменений процесса реполяризации, формирующихся при различных вариантах гипертрофии миокарда левого желудочка у детей 14-17 лет. Раннее выявление этих изменений позволит выявить группы риска по развитию нарушений ритма сердца.

Глава 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Данная работа была выполнена в отделе детской кардиологии и аритмологии обособленного структурного подразделения ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России «НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» (и. о. директора – д.м.н., профессор В.В. Длин) с разрешения локального этического комитета, информированного согласия родителей детей, проходивших в период с 2013 по 2015 гг. плановое стационарное и амбулаторное лечение в отделе детской кардиологии и аритмологии (руководители отдела – до апреля 2015г. д.м.н. профессор И.В. Леонтьева, с апреля 2015 по наст. вр. – д.м.н., профессор И.А. Ковалев).

Для решения поставленных задач использовались клинические данные пациентов, функционально-диагностические и лабораторные методы обследования.

2.1 Общая характеристика обследованных групп

В соответствии с поставленными задачами, в период с декабря 2013г. по 2015 г. в исследование было включено 138 пациентов в возрасте от 14 до 17 лет. У 108 из которых на момент включения в группы имела место симметричная необструктивная гипертрофия миокарда левого желудочка. Пациенты были разделены на 3 группы.

Первую (основную) группу («Спортсмены») составили 63 подростка-спортсмена (45 мальчика, 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.

Основным критерием включения данных детей в группу являлась гипертрофия миокарда левого желудочка, диагностированная по результатам эхокардиографии. Для выявления признаков ГМЛЖ по данным Эхо-КГ

оценивалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux (1977). Гипертрофия ЛЖ верифицировалась значением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (в $\text{г/м}^{2,7}$) ≥ 95 перцентиля [56]. Также при достижении 2 баллов при автоматической оценке Z-фактора ММЛЖ (Z-scores) относительно площади поверхности тела (BSA).

Вторую (основную) группу («АГ») составили 30 пациентов (6 девочек, 24 мальчика), средний возраст $15,3 \pm 1,65$ г., страдающих длительной стабильной артериальной гипертензией 2-й степени, основным критерием включения которых так же, как и в первой группе была диагностированная по результатам Эхо-КГ ГМЛЖ. Пациенты группы «АГ» на момент обследования находились на госпитализации в отделение кардиоревматологии НИКИ Педиатрии им. Вельтищева с ранее поставленным диагнозом «Артериальная гипертензия 2 ст.». Было известно, что стаж АГ у 63% соответствовал $4 \pm 1,5$ г., у 37% – 5 ± 1 г. Диагностика артериальной гипертензии проводилась согласно «Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков» Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России на основе оценки уровня систолического и/или диастолического артериального давления, а также значений индекса времени гипертензии (ИВ) суточного мониторингирования артериального давления [23]. Оценка морфофункциональных параметров Эхо-КГ проводилась аналогично первой основной группе.

Третью группу (сравнения) («ГКМП») составили 15 пациентов, (9 мальчиков, 6 девочек), средний возраст 15 ± 1 г. Учитывая, что основным критерием включения в исследование является гипертрофия миокарда вторичного генеза, для сравнительной оценки функциональных и лабораторных параметров в данную группу сравнения были набраны дети 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 из 30 практически здоровых детей (16 мальчиков и 14 девочек) аналогичного возраста (средний возраст $15,1 \pm 0,14$ лет) с нормальными массово-ростовыми показателями, гармоничным (или умеренно дисгармоничным) физическим развитием, нормальным АД (измеренным по методу Короткова), не имевших признаков поражения сердечно-сосудистой системы по данным клинического осмотра, отнесенных к 1 и 2 группам здоровья. Никто из детей данной группы не занимался профессиональным спортом и не стоял на учете у кардиолога. Группа была отобрана методом случайной выборки при проведении амбулаторного медицинского осмотра.

2.2. Методы обследования

У всех обследованных пациентов уточнялись генеалогический анамнез, наследственная отягощенность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, в частности нарушению ритма и случаям внезапной сердечной смерти в молодом возрасте. Кроме этого оценивались особенности течения беременности и родов у матери пациента, данные о перенесенных инфекционных заболеваниях и анамнез настоящего заболевания. 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.

Клинический осмотр детей проводился с применением общепринятых методов: пальпации, перкуссии, аускультации. Всем детям были сделаны

клинические анализы мочи, крови. Физическое развитие оценивалось по перцентильным таблицам половозрастного распределения массы и длины тела.

Измерение артериального давления осуществлялось по методу Н.С. Короткова на правой руке с использованием тонометра. Измерение проводилась в спокойном состоянии, в положении сидя в комфортных условиях при использовании стандартных манжет шириной 12-13 см и длиной 22-23 см, предложенных к применению у подростков. Манжета накладывалась на правое плечо так, чтобы нижний ее край располагался на 2-3 см выше локтевого сгиба. За уровень систолического артериального давления принималось значение, при котором появлялся регулярный тон, а за уровень диастолического – момент его исчезновения. Измерение артериального давления выполнялось трижды с интервалом 3 минуты.

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

2.2.1. Характеристика функционального обследования пациентов

Электрокардиографическое исследование в покое выполнялось на 6-канальном электрокардиографе «FUKUDA DENSHI “FX-8222”» (Япония) в 12 стандартных отведениях с целью оценки ЭКГ-признаков гипертрофии миокарда левого желудочка во всех группах исследования, выявления нарушений ритма сердца, нарушений проведения электрического импульса, нарушения процесса реполяризации желудочков.

Для выявления и оценки выраженности нарушения ритма сердца пациентам всех исследуемых групп проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ) в отделении функциональной диагностики НИКИ педиатрии (зав. отделением – Мастеркова Т.Т.) на мониторе «Cardio day» GE» (США). Обследование проводилось в течение 18-24 часов с обязательным периодом ночного сна, 2-3 эпизодами форсированной физической нагрузки (подъем по лестнице). По результатам ХМ оценивалась максимальная, минимальная, среднедневная, средненочная, среднесуточная ЧСС, циркадный

профиль ритма, выявлялось и оценивалось нарушение ритма сердца в течение всего времени мониторингования, максимальная пауза ритма сердца относительно возрастной нормы, продолжительность интервалов QT, QTc на минимальной и максимальной ЧСС, вариабельность ритма сердца.

С целью верификации стадии артериальной гипертензии у пациентов второй основной группы («АГ») и для исключения скрытой АГ у исследуемых пациентов других групп было проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) в отделении функциональной диагностики НИКИ педиатрии (зав. отделением – Мастеркова Т.Т.) на мониторе «Восход» ДМС Передовые технологии» (Россия). Обследование осуществлялось в условиях свободной активности пациента в течение 18-24 часов с обязательным включением периода ночного сна. Измерение уровня артериального давления в дневной период проводилось с интервалом 15 минут, в ночной период – 30 минут. По результатам СМАД оценивались среднедневное, средненочное артериальное давление (САД, ДАД), индекс времени (ИВ) гипертензии САД и ДАД днем и ночью (% измерений, превышающий нормальные показатели АД в разные периоды суток), суточный индекс (СИ) – процентное соответствие разности между средними дневным и ночным значениями АД (норма 10-22%). При оценке средних значений артериального давления в дневное и ночное время за стабильную артериальную гипертензию принимался уровень систолического и/или диастолического АД $\geq 95\%$ в соответствии с ростом, полом и возрастом. Индекс времени гипертензии при этом превышал 50%.

Эхокардиографическое исследование сердца всем пациентам проводилось в отделе детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии (руководитель отдела – проф. Ковалев И.А.) на ультразвуковом аппарате «Hewlett Packard» Vivid 4 «GE Medical Systems» (США) линейным датчиком 5,5-7,5МГц по стандартной методике. Измерения полости и стенок левого желудочка сердца выполнялись в М- и В-режимах. Оценивались состояние клапанного аппарата сердца, толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), величины фракции выброса (ФВ), конечного

систолического и диастолического размеров (КСР, КДР), конечного систолического и диастолического объемов (КСО, КДО) по уравнению L. Teichholz: $КСО = [7/(2,4 + КСР)] \times КСР^3$

$$КДО = [7/(2,4 + КДР)] \times КДР^3$$

Из показателей, полученных при проведении морфометрии левого желудочка определялась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux (1977):

$$ММЛЖ = (0,8 \times (1,04 \times [КДР + МЖП + ТЗСЛЖ]^3 - КДР^3)) + 0,6$$

По результатам ЭХО-КГ-исследования проводился расчет относительной толщины стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ) по формуле:

$$ОТС = ТЗСЛЖ + ТМЖП / КДР.$$

За 95-й перцентиль ОТС ЛЖ для здоровых детей и подростков всех возрастов принято значение равное 0,41. Учитывая, что показатель ММЛЖ, индексированный к площади поверхности тела ($г/м^2$) занижает выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ, была выбрана индексация ММЛЖ к росту, возведенному в степень 2,7 по формуле G. de Simone: $ИММЛЖ = ММЛЖ / \text{рост}^{2,7}$ ($г/м^{2,7}$) [57]. Гипертрофия миокарда левого желудочка диагностировалась при значении $ИММЛЖ \geq 95\%$, численные значения которого соответствовали $\geq 45 г/м^{2,7}$ у мальчиков, $\geq 40 г/м^{2,7}$ у девочек, согласно возрастной таблице Khouiry P.R. [84]. Также проводилась автоматическая оценка Z-факторов гипертрофии миокарда левого желудочка относительно площади поверхности тела (BSA) [51].

Таблица 1 — Геометрические типы гипертрофии миокарда левого желудочка

<i>Типы гипертрофии миокарда левого желудочка</i>	ИММЛЖ ($г/м^{2,7}$)	ОТС ЛЖ, мм
Нормальная геометрия ЛЖ	<95%	<0,41
Эксцентрическая ГМЛЖ	$\geq 95\%$	<0,41
Концентрическая ГМЛЖ	$\geq 95\%$	>0,41

Тип гипертрофии миокарда левого желудочка классифицировался в соответствии с рекомендациям Daniels S.R. (1999) (см. Таблицу 1).

На момент включения пациентов группы «АГ» в исследование, по результатам проведенной эхокардиографии было выявлено, что у 8 из 30 детей данной группы выявлена концентрическая гипертрофия миокарда левого

желудочка с ИММЛЖ $\geq$ 95% и ОТС ЛЖ больше 0,41. В связи с чем было принято решение разделить основную группу пациентов с АГ на две подгруппы для дополнительного сравнительного анализа показателей процесса реполяризации по результатам основного метода исследования (тредмил-тестирования):

1) пациенты с эксцентрической гипертрофией миокарда левого желудочка (n=22) «АГ(э)»;

2) пациенты с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка (n=8) «АГ(к)».

2.2.2 Специальные методы обследования

2.2.2.1 Тредмил-тестирование с дозированной физической нагрузкой

Тредмил-тестирование всем обследуемым проводилось в отделении функциональной диагностики (зав. отделением – Мастеркова Т.Т.) на диагностической системе «Cardio Soft V6.51» («GE Medical Systems», США) по модифицированному протоколу BRUCE, относящемуся к методике субмаксимальной нагрузочной пробы. Перед началом обследования от каждого пациента было получено письменное информированное согласие на проведение теста.

Методика проведения тредмил-теста:

Началу основного исследования предшествовала разминка в виде ходьбы в течение 3-х минут по движущейся платформе тредмилла со скоростью 1,6 км/ч, уклон – 0%. Затем на каждой нагрузочной ступени имело место поэтапное повышение скорости и увеличение угла подъема платформы. Мощность нагрузки на каждой ступени возрастала постепенно, с фиксированным шагом на 25Вт.

Таблица 2 — Модифицированный протокол R. Bruce

Ступень	Скорость, км/ч	Угол подъема, %	Мощность, Вт	METS*
1	2,7	10,0	25	1,8-2,0
2	4,0	12,0	50	5,0-6,3
3	5,5	14,0	75	8,3-10,5
4	6,8	16,0	100	10,0-15,5
5	7,4	18,0	125	12,0-16,5
6	8,5	20,0	150	15,0-17,5

Примечание: *Интервал значений METS обусловлен различиями в возрасте и массе тела исследуемых

Дозировка мощности происходила с учетом метаболических эквивалентов (METS). Продолжительность каждой ступени была равна 2-м минутам (см. Таблицу 2).

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 группы «Спортсмены». 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.

На нагрузке при достижении исследуемым субмаксимальной величины ЧСС, либо при появлении клинических или электрокардиографических критериев прекращения пробы (выраженной одышки, головокружения, выраженного утомления, нарушения ритма сердца и проводимости) нагрузка прекращалась, угол подъема снижался до 0%, скорость дорожки - до 2,7км/ч и начинался 4-х минутный этап восстановления в виде спокойного шага.

Оценка тредмил-теста:

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:

- Корригированный 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 Т 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.

Толерантность к физической нагрузке, как оценка функционального класса относительно основных метаболических эквивалентов (METs) (в соответствии с рекомендациями 2002 года Американского кардиологического общества) оценивалась автоматически после окончания исследования (см. Таблицу 3). Нормальным средним показателем являлось значение $\geq 6,5\text{METs}$.

Таблица 3 — Оценка функционального состояния относительно основных метаболических эквивалентов при пороговых нагрузках

METS	<i>Функциональный класс</i>
>7	I - пациенты с заболеванием сердца без ограничения физической активности. Повседневная физическая активность не вызывает усталость, сердцебиение, одышку или ангинозную боль.
4,0-6,9	II - пациенты с заболеванием сердца с незначительным ограничением физической активности. В покое жалобы отсутствуют, но повседневная физическая деятельность вызывает усталость, сердцебиение, одышку или ангинозную боль.
2,0-3,9	III - пациенты с заболеванием сердца приведшим к заметному ограничению физической активности. В покое жалобы отсутствуют, но незначительная физическая активность вызывает усталость, сердцебиение, одышку или ангинозную боль.
< 2	IV - пациенты с заболеванием сердца при котором любая физическая активность вызывает дискомфорт.

Результаты обследования были представлены в протоколе в виде графиков артериального давления, частоты сердечных сокращений, примеров ЭКГ на всех этапах исследования, а также интерпретации, в которой отмечались тип реакции гемодинамики на физическую нагрузку, толерантность к физической нагрузке, выявленные нарушения автоматизма и проводимости, динамика процесса реполяризации.

Интервал T_{peak} измерялся от начала зубца Т до его вершины (пика). При наличии 2-х фазного зубца Т, пик определялся по первой волне. Интервал T_{end} – продолжительность зубца Т, – оценивался от пересечения восходящего колена зубца Т с изолинией (начала) до его окончания, которое определялось по точке пересечения прямой касательной, проведенной вдоль линии максимального наклона нисходящей части зубца Т с изолинией [88]. *Трансмуральная дисперсия реполяризации* (интервал T_{p-e}) определялась как разность всей продолжительности зубца Т и отрезка от его начала до пика.

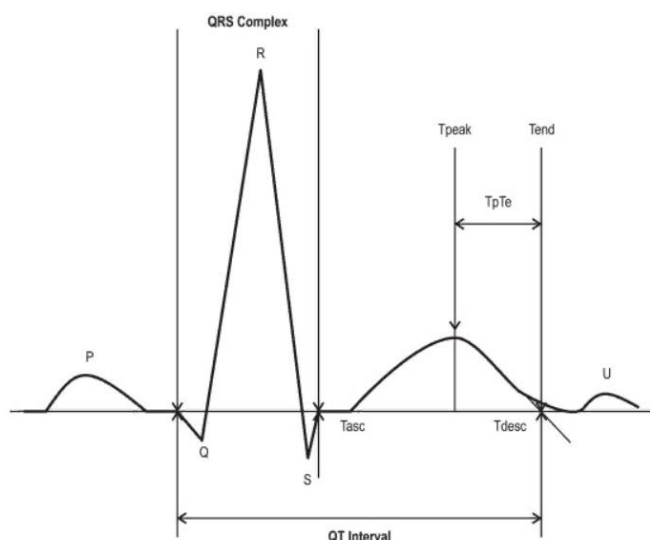


Рисунок 5 — Определение трансмуральной дисперсии на ЭКГ

Для оценки данного параметра на каждом этапе выбирался наименьший по продолжительности зубец Т в грудных отведениях при отсутствии выраженной аритмии [87] (см. Рисунок 5).

2.2.2.2 Определение маркеров ремоделирования миокарда в плазме

Определение концентрации натрийуретических пептидов в плазме (ANP и NT-proBNP), как маркеров ремоделирования миокарда проводилось в НИЛ общей патологии ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МР «НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Сухоруков В.С.) к.б.н., с.н.с. Воздвиженской Е.С.

Материалом для исследования служила венозная кровь всех исследуемых детей, собранная натошак из локтевой вены.

Исследования проводились иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Biomedica» (Австрия) на лабораторном счетчике Wallac 1420 Multilabel Counter (Victor 2) (Финляндия).

С учетом отсутствия референтных значений уровней концентрации ANP и NT-proBNP в плазме для детей подросткового возраста, при сравнительном анализе данных показателей на фоне ДФН использовались параметры, полученные в группе контроля. Сравнительный анализ проводился с численными значениями медианы (см. Таблицу 4).

Таблица 4 — Медиана, верхние и нижние границы натрийуретических пептидных гормонов ANP и NT-proBNP в группе контроля

Показатели	ANP, нмоль/л	NT-proBNP, пг/мл
Медиана	0,65	249,65
Верхняя граница	1,35	800,0
Нижняя граница	0	0

Дизайн исследования с перечнем всех обследуемых групп и методов обследования представлен на рис.6.

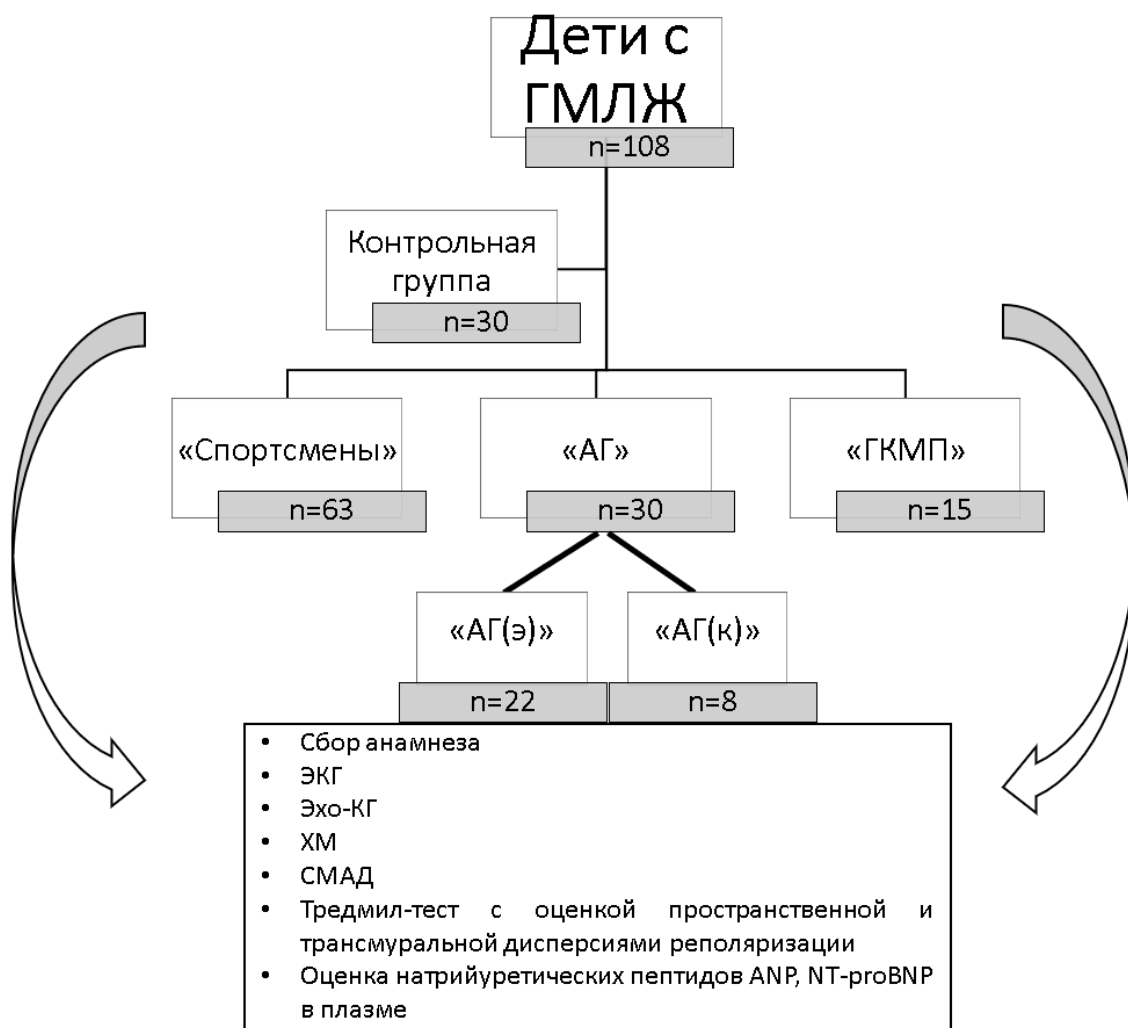


Рисунок 6 — Дизайн исследования

2.3 Статистическая обработка данных

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.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССА РЕПОЛЯРИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ ЗАНЯТИЙ СПОРТОМ И У ДЕТЕЙ С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

3.1 Клиническая характеристика основных групп исследования

3.1.1 Характеристика сердечно-сосудистой системы у подростков спортсменов с гипертрофией миокарда левого желудочка

Наибольшее количество спортсменов составили представители циклических видов спорта, тренировочная деятельность которых направлена преимущественно на выносливость. По данным осмотра физическое состояние расценивалось как удовлетворительное, жалоб на плохое самочувствие, переутомление, боль никто из атлетов не предъявлял. Наличие хронических и перенесенных инфекционных заболеваний отрицалось. У троих пациентов отмечалась гипертрофия миндалин. Двое жаловались на посттравматические боли в области голеностопного сустава, не ограничивающие движение. С учетом специфики тренировки аускультативно у 86% спортсменов выслушивалась умеренная брадикардия ($ЧСС=55\pm 2$ уд/мин.).

При проведении ЭКГ в покое были выявлены: миграция суправентрикулярного водителя ритма сердца ($n=41$) в двух случаях с резким отклонением электрической оси сердца влево; эктопический правопредсердный ритм с резким отклонением электрической оси сердца вправо ($n=8$); в 6 случаях был зарегистрирован S-тип ЭКГ; у 81% спортсменов ($n=51$) отмечался синдром ранней реполяризации желудочков. Нарушений ритма, нарушений проведения электрического импульса и ишемических изменений на ЭКГ в покое в данной группе выявлено не было (см. Таблицу 5).

Таблица 5 — Характеристика пациентов группы «Спортсмены» в соответствии с показателями электрокардиограммы в покое

Группа Показатель	Спортсмены (n=63) n / %	Норма (n=30) n / %
Ритм синусовый, регулярный	2 / 3	27 / 81
Умеренная синусовая аритмия	4 / 6	3 / 9
Синусовая брадикардия	54 / 86	-
Миграция суправент-го водителя ритма	41 / 65	-
Правопредсердный ритм	8 / 13	-
Отклонение электр-й оси сердца влево	2 / 3	-
Отклонение электр-й оси сердца вправо	11 / 17	-
S-тип ЭКГ	6 / 9	-
Неполная блокада правой ножки п. Гиса	60 / 95	12 / 36
Блокада передней ветви левой ножки п. Гиса	1 / 2	-
Блокада задней ветви левой ножки п. Гиса	8 / 13	-
Нарушение процесса реполяризации (↓з.Т II, III, aVF, V5-6)	6 / 9	6 / 18
Синдром ранней реполяризации желуд-в	51 / 81	2 / 6

При измерении артериального давления у большинства атлетов преобладала незначительная систолодиастолическая 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 росто-возрастной нормы.

По результатам проведенного всем спортсменам данной группы 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») (см. Таблицу 6).

Таблица 6 — Средние показатели СМАД у пациентов группы «Спортсмены»

Дневные показатели			Ночные показатели		
Показатель	Значение	Норма (n=30)	Показатель	Значение	Норма (n=30)
Ср. САД (мм рт. ст.)	114,9±4,8	121,3±6,4	Ср. САД (мм рт. ст.)	98,6±2,8	104±1,9
Ср. ДАД (мм рт. ст.)	68,7±6,5	73,1±3,6	Ср. ДАД (мм рт. ст.)	55,5±1,4	56±5,8
ИБ САД (%)	7±3	< 15%	ИБ САД (%)	8±4	< 15%
ИБ ДАД (%)	6±1	< 15%	ИБ ДАД (%)	9±3	< 15%
Степень ночного снижения САД (%)			non dipper (норма <10%)	dipper (норма 10-20 %)	over dipper (норма >20%)
			-	13±2	-
Степень ночного снижения ДАД (%)			non dipper (норма <10%)	dipper (норма 10-20 %)	over dipper (норма >20%)
			-	14±2	-

При индивидуальном анализе у одного из спортсменов при измерении АД в покое была выявлена артериальная гипертензия (мальчик, возраст 17 лет, вид спорта – академическая гребля; ЧСС в покое = 58 уд/мин., АД в покое = 145/85 мм рт. ст., (95 %)). По данным СМАД у данного ребенка была зарегистрирована стабильная систолодиастолическая артериальная гипертензия дневное время суток (среднедневное САД = 138 мм рт. ст.; ДАД = 91 мм рт. ст.). По результатам проведенной эхокардиографии у данного атлета была выявлена концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, в связи с чем данный пациент был включен в подгруппу исследования детей с концентрической гипертрофией миокарда на фоне стабильной артериальной гипертензии.

По результатам суточного холтеровского мониторирования 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 (>1500мс). 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 вариабельности

ритма сердца было отмечено повышение функции разброса ритма (SDNN) до 305,5мс и 314,8мс при норме $227 \pm 56,6$ мс (см. Таблицу 7).

Таблица 7 — Характеристика пациентов группы «Спортсмены» в соответствии с показателями суточного холтеровского мониторирования (ХМ).

Показатель \ Группа	Спортсмены (n=63) n / %	Норма (n=30) n / %
Среднесуточная синусовая брадикардия	47 / 74	-
Усиленный циркадный профиль ритма	3 / 5	2 / 6
Макс. пауза ритма > нормы (1500-1700мс)	9 / 14	-
Остановка синусового узла	11 / 17	-
Транзиторная АВ-блокада I ст.	3 / 14	-
АВ-блокада II ст.	1 / 2	-
Одиночные НЖЭ	51 / 81	1 / 3
Одиночные ЖЭС	2 / 3	-
QTc > нормы (480мс)	1 / 2	-
Нарушения ВРС	2 / 3	4 / 12

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 (см. Таблицу 8).

Таблица 8 — Характеристика пациентов группы «Спортсмены» в соответствии с показателями эхокардиографии

Группа Показатель	Спортсмены (n=63) n / %	Норма (n=30) n / %
Функционально 2-х створчатый аортальный клапан	2 / 3	-
Концентрическая ГМЛЖ	9 / 14	-
Эксцентрическая ГМЛЖ	54 / 86	-
Повышенная трабекулярность в ЛЖ	18 / 29	6 / 18

Средние значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) в группе «Спортсмены» достоверно превышали контрольные и были сопоставимы с группой сравнения «ГКМП» (см. Таблицу 9).

Таблица 9 — Средние показатели ГМЛЖ в группе «Спортсмены» по данным ЭХО-КГ

Параметры Группы	ММЛЖ, г <i>Me</i> [25;75]	ИММЛЖ г/м ^{2,7} <i>Me</i> [25;75]	ОТС ЛЖ <i>Me</i> [25;75]	ТЗСЛЖ, см <i>Me</i> [25;75]	ТМЖП, см <i>Me</i> [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

3.1.2 Характеристика сердечно-сосудистой системы у подростков с гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензии

При первичном осмотре подростков группы со стабильной артериальной гипертензией у большинства детей имелись жалобы на периодические головные боли, усталость, слабость при физической нагрузке. Хронические сочетанные заболевания помимо основного диагноза всеми пациентами отрицались. Аускультативно у большинства детей выслушивалась незначительная тахикардия. Офисные значения артериального давления соответствовали 99 перцентилю ± 5 мм.

По результатам электрокардиограммы в покое группы пациентов со стабильной артериальной гипертензией у 18 (60%) подростков регистрировалась умеренная тахикардия, у 14 (47%) из которых – на фоне миграции суправентрикулярного водителя ритма; 1 эпизод правопредсердного ритма сердца на фоне умеренной брадикардии. В 6 (20%) случаях отмечалось невыраженное удлинение интервала QTc >440мс (по типу нарушения адаптации интервала QT к ЧСС). Отклонений электрической оси сердца и значимых нарушений ритма зафиксировано не было. Ишемических изменений, нарушений ритма сердца, проведения электрического импульса на ЭКГ в покое у пациентов данной группы выявлено не было (см. Таблицу 10).

Таблица 10 — Характеристика пациентов группы «АГ» в соответствии с показателями электрокардиограммы в покое

Группа Показатель	АГ (n=30) n / %	Норма (n=30) n / %
Ритм синусовый, регулярный	7 / 21	27 / 81
Умеренная синусовая аритмия	21 / 70	3 / 9
Синусовая брадикардия	2 / 7	-
Синусовая тахикардия	18 / 60	-
Миграция суправент-го водителя ритма	14 / 47	-
Правопредсердный ритм	1 / 3	-
Неполная блокада правой ножки п. Гиса	21 / 70	12 / 36
Вторичное удлинение инт. QTc (>440мс)	6 / 20	-
Нарушение процесса реполяризации (↓з.Т II, III, aVF, V5-6)	4 / 13	6 / 18
Синдром ранней реполяризации желуд-в	1 / 3	2 / 6

По результатам проведенного СМАД в группе «АГ» 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±4,8 мм рт. ст., ср. ДАД день = 85,7±6,5 мм рт. ст.; ср. САД ночь = 145,6±2,8 мм рт. ст., ср. ДАД ночь = 69,5±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») (см. Таблицу 11).

Таблица 11 — Средние показатели СМАД у пациентов со стабильной артериальной гипертензией

Дневные показатели			Ночные показатели		
Показатель	Значение	Норма (n=30)	Показатель	Значение	Норма (n=30)
Ср. САД (мм рт. ст.)	$165,9\pm 4,8$	$121\pm 6,4$	Ср. САД (мм рт. ст.)	$145,6\pm 2,8$	$104\pm 1,9$
Ср. ДАД (мм рт. ст.)	$85,7\pm 6,5$	$73,1\pm 3,6$	Ср. ДАД (мм рт. ст.)	$69,5\pm 1,4$	$56\pm 5,6$
ИБ САД (%)	97 ± 3	< 15%	ИБ САД (%)	58 ± 4	< 15%
ИБ ДАД (%)	96 ± 1	< 15%	ИБ ДАД (%)	49 ± 3	< 15%
Степень ночного снижения САД (%)			non dipper (норма <10%)	dipper (норма 10-20 %)	over dipper (норма >20%)
			5 ± 3	16 ± 2	-
Степень ночного снижения ДАД (%)			non dipper (норма <10%)	dipper (10-20 %)	over dipper (>20%)
			-	17 ± 1	24 ± 3

По результатам суточного холтеровского мониторирования у 18 (60%) пациентов группы «АГ» регистрируется среднесуточная синусовая тахикардия, в 1 случае (3%) – транзиторная АВ-блокада 1 ст. в ночное время, 4 эпизода АВ-блокады 2ст. Мобитц 1 с максимальной паузой 2204мс.

Таблица 12 — Характеристика пациентов группы «АГ» в соответствии с показателями суточного холтеровского мониторирования (ХМ)

Группа Показатель	АГ (n=30) n / %	Норма (n=30) n / %
Среднесуточная синусовая тахикардия	18 / 60	-
Макс. пауза ритма > нормы (1500-1700мс)	1 / 3	-
Усиленный циркадный профиль ритма	1 / 3	2 / 6
Транзиторная АВ-блокада I ст.	1 / 3	-
АВ-блокада II ст.	1 / 3	-
Одиночные НЖЭ	22 / 75	1 / 3
Одиночные ЖЭС	8 / 26	-
Нарушения ВРС	-	4 / 12

В 22 случаях (73%) – немногочисленные (менее 15) одиночные наджелудочковые экстрасистолы разной степени аберрации, в 8 случаях (27%) –

редкие 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 (см. Таблицу 12).

По результатам проведенной в группе «АГ» эхокардиографии в группе детей со стабильной артериальной гипертензией в 1 случае был выявлен функционально двухстворчатый аортальный клапан, в 1 случае – открытое овальное окно с лево-правым сбросом. При оценке численных значений ИММЛЖ в группе пациентов 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 ($n=22$) – гипертрофия миокарда была эксцентрической (ОТС ЛЖ $< 0,41$) (см. Таблицу 13).

Таблица 13 — Характеристика пациентов группы «АГ» в соответствии с показателями эхокардиографии

Показатель \ Группа	АГ ($n=30$) $n / \%$
Функционально 2-х створчатый аортальный клапан	1 / 3
ООО с лево-правым сбросом	1 / 3
Концентрическая ГМЛЖ	8 / 27
Эксцентрическая ГМЛЖ	22 / 73
Повышенная трабекулярность в ЛЖ	4 / 13

Принимая во внимание патологическую этиологию развития гипертрофии миокарда у подростков данной группы, было принято решение разделить пациентов на подгруппы с эксцентрической ($n=22$) и концентрической ($n=8$) гипертрофиями миокарда для дальнейшего межгруппового анализа.

Средние значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стеки левого желудочка (ОТС ЛЖ) группы пациентов «АГ» достоверно превышали контрольные и были сопоставимы со значениями группы сравнения «ГКМП» (см. Таблицу 14).

Таблица 14 — Средние показатели ГМЛЖ в группе «АГ» по данным ЭХО-КГ в сравнении с группами «ГКМП» и контрольной

Параметры Группы	ММЛЖ, г <i>Me [25;75]</i>	ИММЛЖ г/м ^{2,7} <i>Me [25;75]</i>	ОТС ЛЖ <i>Me [25;75]</i>	ТЗСЛЖ, см <i>Me [25;75]</i>	ТМЖП, см <i>Me [25;75]</i>
«АГ»	174,85 [165,19;199,32]**	42,82 [41,64;48,25]*	0,37 [0,36;0,41]*	0,95 [0,91; 1,03]**	0,97 [0,91;1,05]**
«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

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 (см. Таблицу 15). Остальные морфофункциональные параметры были сопоставимы ($p > 0,05$).

Таблица 15 – Межгрупповое сравнение средних показателей ГМЛЖ в подгруппах «АГ(э)» и «АГ(к)»

Параметры Группы	ММЛЖ, г <i>Me [25;75]</i>	ИММЛЖ г/м ^{2,7} <i>Me [25;75]</i>	ОТС ЛЖ <i>Me [25;75]</i>	ТЗСЛЖ, см <i>Me [25;75]</i>	ТМЖП, см <i>Me [25;75]</i>
«АГ (э)»	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)»	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

3.1.3 Характеристика результатов дозированной физической нагрузки

3.1.3.1 Результаты пробы с дозированной физической нагрузкой

При проведении тредмил-тестирования с дозированной физической нагрузкой у ряда пациентов исследуемых групп были выявлены функциональные нарушения в виде уровня толерантности к физической нагрузке ниже среднего, гипертонического типа гемодинамики, нарушений ритма сердца, удлинения интервала QTc на фоне ДФН и восстановления, замедления восстановления АД и ЧСС.

В группе «Спортсмены» по результатам тредмил-тестирования толерантность к физической нагрузке у всех подростков превысила средний

уровень ($16,0 \pm 1,5$ METS). Тип гемодинамики в большинстве случаев оценивался, как нормотонический с адекватным приростом и восстановлением АД и ЧСС в течение исследования. В группе атлетов при переходе на более высокую ступень нагрузки наблюдался быстрый переходный период вработывания (до 10 секунд), характеризующийся более низкой ЧСС на пиковой ступени нагрузки в сравнении с остальными детьми. В двух случаях отмечались одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы (не более 8), замедление восстановления ЧСС в конце периода восстановления, у одного – замедление восстановления АД.

Таблица 16 – Средние пиковые значения показателей работоспособности на фоне ДФН в основных группах исследования

Группа Показатель	«Спортсмены» (n=63)	«АГ» (n=30)	«ГКМП» (n=15)	Контрольная группа (n=30)
Скорость, (км/ч)	$6,1 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,1$	$6,0 \pm 0,7$
Ступень нагрузки	3-я	3-я	3-я	3-я
Время исследования, (мин.)	$7,5 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,1$	$7,5 \pm 0,5$
ЧСС макс., уд/мин.	140	170	170	170
Ср. САД пик, мм рт. ст.	138 ± 3	188 ± 3	144 ± 2	143 ± 4
Ср. ДАД пик, мм рт. ст.	70 ± 4	86 ± 6	76 ± 4	78 ± 6
Втор. удлинение инт. QTc на фоне ДФН и восстановления	2	14	3	4
Одиночные ЖЭС	2 / 3	-	2 / 13	-
Замедление восстановления АД	1	30	1	1
Замедление восстановления ЧСС	2	21	-	3
Феномен «бесконечного тона»	-	2	2	-
METS	$16,0 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,5$	$7,6 \pm 1,3$	$10,0 \pm 0,5$
Тип гемодинамики	Нормотонический	Гипертонический систолический / систоло - диастолический	Нормотонический	Нормотонический

У пациентов группы «АГ» толерантность к физической нагрузке соответствовала среднему уровню ($8,3 \pm 1,5$ METS). Отмечался гипертонический систолический, либо гипертонический систолодиастолический типы

гемодинамики с максимальным подъемом систолического АД до 188 ± 3 мм рт. ст., с замедлением восстановления АД и ЧСС у большинства подростков данной группы. Нарушений ритма сердца в данной группе пациентов выявлено не было.

У пациентов группы сравнения с симметричной гипертрофической кардиомиопатией в одном случае было отмечено снижение толерантности к физической нагрузке менее 6,5 METS, у остальных подростков уровень толерантности оценивался, как средний. Тип гемодинамики у всех детей данной группы был нормотонический, в одном случае отмечалось замедление восстановления АД, у двоих – феномен бесконечного тона и одиночные желудочковые экстрасистолы на 3 минуте восстановления (см. Таблицу 16).

3.2 Динамика показателей процесса реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки

3.2.1 Динамика показателей процесса реполяризации на фоне ДФН в группе контроля

В группе контроля на фоне тредмил-тестирования с дозированной физической нагрузкой был проведен анализ динамики параметров производных интервала QT, пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации (QT_{мин.}, QT_{макс.}, dQT, QT_{с мин.}, QT_{с макс.}, dQT_с, T peak, T end, T_{p-e}) в претесте, на пиковой нагрузочной ступени, 1-й и 3-й минутах восстановительного периода.

Интервал QT минимальный (QT_{мин.}) в группе контроля характеризовался нормальным исходным значением, достоверным снижением показателя на пике нагрузки. Сопоставимыми значениями пика нагрузки и 1-й минуты восстановления ($p > 0,05$). Соседние показатели QT_{мин.}, 1-й и 3-й минут восстановительного периода достоверно различались ($p < 0,05$) (см. Рисунок 7).



Рисунок 7 — Межинтервальное сравнение средних значений QTмин. в контрольной группе

Интервал QT максимальный (QT макс.) в группе контроля характеризовался нормальным исходным значением, достоверным снижением показателя на пике нагрузки ($p < 0,05$), сопоставимыми соседними значениями пика нагрузки и 1-й минуты восстановления ($p > 0,05$).

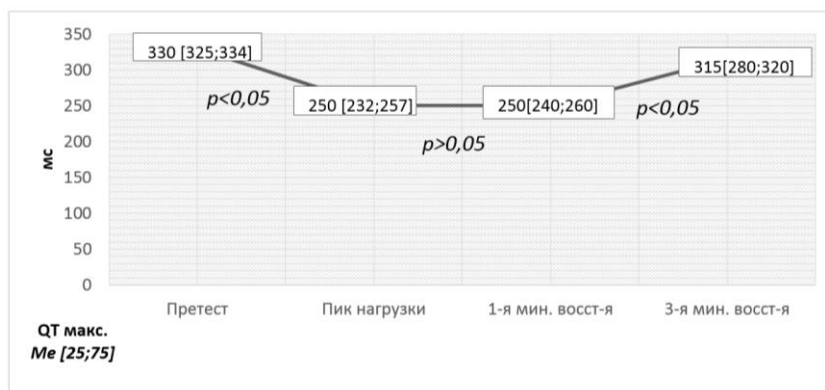


Рисунок 8 — Межинтервальное сравнение средних значений QTмакс. в контрольной группе

Показатели QT макс. 1-й и 3-й минут восстановительного периода достоверно различались ($p < 0,05$) (см. Рисунок 8).

Динамика пространственной дисперсии реполяризации интервала QT (dQT) в группе контроля в исходе характеризовалась показателями, не превышающими нормальные значения взрослых (≤ 80 мс), достоверным снижением параметра на пике нагрузки ($p < 0,05$), сопоставимыми соседними показателями пика и 1-й минуты восстановления, а также 1-й и 3-й минут восстановления ($p > 0,05$) (см. Рисунок 9).



Рисунок 9 — Межинтервальное сравнение средних значений dQT в контрольной группе

Интервал QTс минимальный (QTс мин.) в группе контроля характеризовался нормальным исходным значением, достоверным снижением показателя на пике нагрузки ($p<0,05$), сопоставимыми соседними значениями пиковой ступени и 1-й минуты восстановления ($p>0,05$).

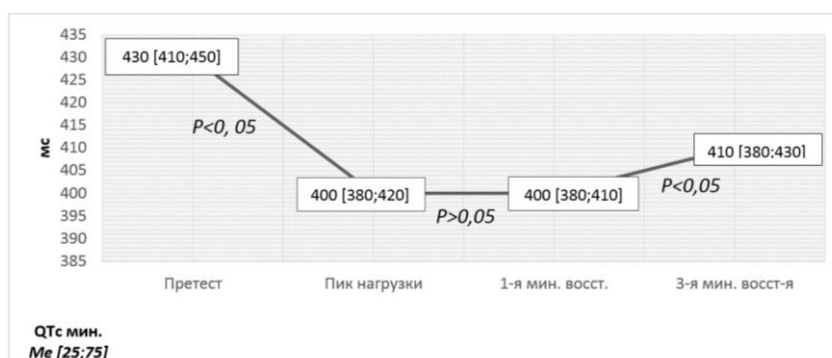


Рисунок 10 — Межинтервальное сравнение средних значений QTс мин. в контрольной группе

Отмечено статистически значимое повышение QTс мин. на 3-й минуте восстановительного периода ($p<0,05$) (см. Рисунок 10).

Интервал QTс максимальный (QTс макс.) в группе контроля характеризовался нормальным исходным значением, достоверным снижением показателя на пике нагрузки, достоверным повышением значения на 1-й минуте восстановления ($p<0,05$). Соседние значения QTс макс. 1-й и 3-й минут восстановительного периода были сопоставимы ($p>0,05$) (см. Рисунок 11).

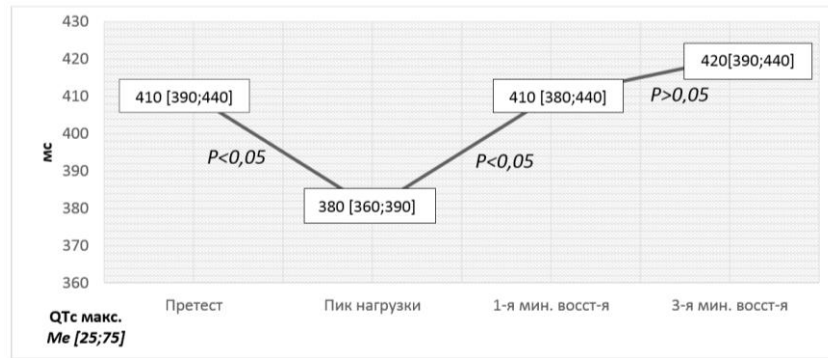


Рисунок 11 — Межинтервальное сравнение средних значений QTc макс. в контрольной группе

Динамика *пространственной дисперсии реполяризации корригированного интервала QT (dQTc)* в группе контроля характеризовалась показателями, не превышающими нормальные значения взрослых (≤ 80 мс), статистически значимой разницей соседних значений dQTc на всех этапах тестирования ($p < 0,05$) (см. Рисунок 12).

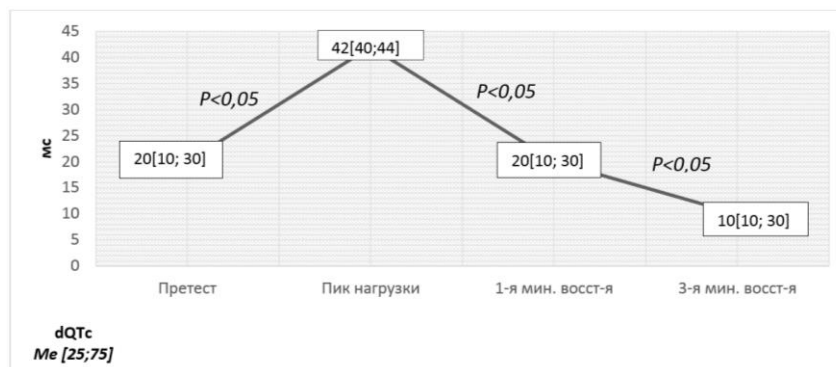


Рисунок 12 — Межинтервальное сравнение средних значений dQTc в контрольной группе

Интервал *T peak* в группе контроля характеризовался достоверным снижением показателя на пике нагрузки, статистически значимой разницей соседних значений dQTc на 1-й и 3-й минутах восстановления ($p < 0,05$). Соседние показатели пика нагрузки и 1-й минуты восстановления были сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 13).

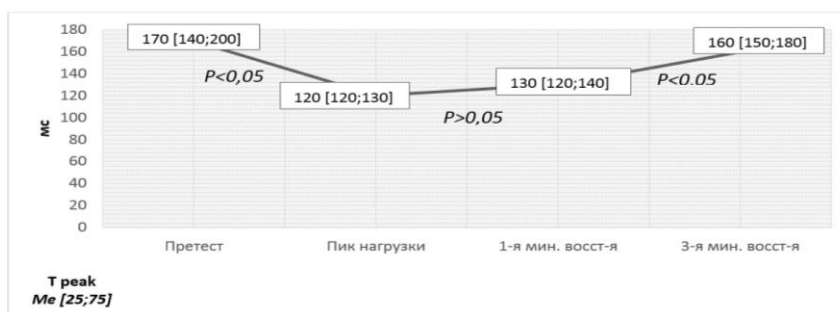


Рисунок 13 — Межинтервальное сравнение средних значений T peak в контрольной группе

Интервал *T end* в группе контроля характеризовался достоверной разницей соседних значений на всех этапах тестирования ($p < 0,05$) (см. Рисунок 14).



Рисунок 14 — Межинтервальное сравнение средних значений T end в контрольной группе

Динамика средних значений *трансмуральной дисперсии реполяризации* (*Tr-e*) в группе контроля характеризовалась статистически значимым снижением *Tr-e* на пике нагрузки и достоверным подъемом параметра на 1-й минуте восстановления ($p < 0,05$) (см. Рисунок 15).

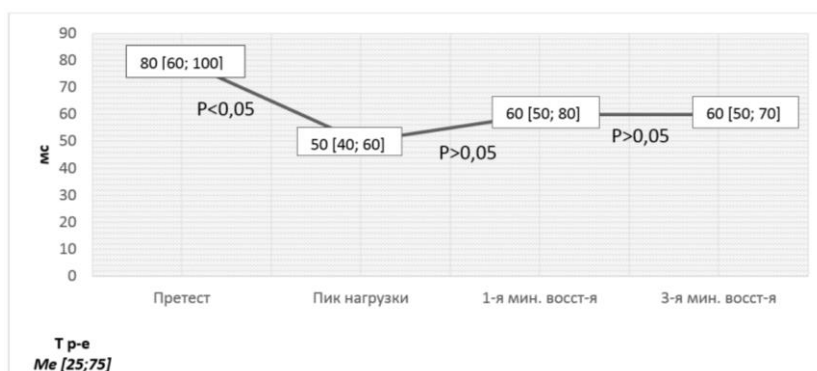


Рисунок 15 — Межинтервальное сравнение средних значений Tr-e в контрольной группе

Соседние значения $Tr-e$ 1-й и 3-й минут восстановительного периода были сопоставимы между собой ($p>0,05$).

Таким образом, динамика показателей пространственной и трансмуральной дисперсии реполяризации на фоне проведения тредмил-тестирования с ДФН в группе контроля характеризуется адекватной адаптацией процесса реполяризации к дозированной физической нагрузке на всех этапах исследования.

3.2.2 Динамика показателей процесса реполяризации на фоне ДФН в группе спортсменов с гипертрофией миокарда левого желудочка

В группе «Спортсмены» на фоне тредмил-тестирования с дозированной физической нагрузкой был проведен анализ динамики значений параметров производных интервала QT, пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации ($QT_{мин.}$, $QT_{макс.}$, dQT , $QTc_{мин.}$, $QTc_{макс.}$, $dQTc$, T_{peak} , T_{end} , $Tr-e$) в претесте, на пиковой нагрузочной ступени, 1-й и 3-й минутах восстановительного периода в сравнении с контрольной группой и группой «ГКМП» (см. Таблицу 17).

Таблица 17 — Показатели реполяризации на этапах тредмил-тестирования с ДФН группы «Спортсмены» в сравнении с группой «ГКМП» и контрольной группой

«СПОРТСМЕНЫ» <i>Me [25;75]</i>	QT мин., мс	QT макс., мс	dQT, мс	QTс мин., мс	QTс макс., мс	dQTс, мс	T peak, мс	T end, мс	T p-e, мс
Претест	400[380;400]*,**	410[400;420]*,**	20[10;20]*	400[400;430]	410[380;410]*,**	20[0;20]	190[130;230]	290[230;290]*	80[50;100]
Пик нагрузки	253[251;259]*	270[240;300]*	10[10;30]**	420[400;430]*	440[370;450]*	10[10;20]*,**	140[130;150]*,**	180[160;210]**	80[60;100]*
1-я мин. восст-я	270[240;300]	280[250;320]*	20[10;20]	400[380;420]	410[380;440]**	20[0;30]	130[120;140]	210[200;240]*,**	50[30;70]*,**
3-я мин. восст-я	280[280;340]	310[290;350]	10[10;20]	400[380;420]**	420[390;430]	20[10;30]**	160[160;180]	220[220;240]	70[50;80]**
«ГКМП» <i>Me [25;75]</i>	QT мин., мс	QT макс., мс	dQT, мс	QTс мин., мс	QTс макс., мс	dQTс, мс	T peak, мс	T end, мс	T p-e, мс
Претест	340 [320; 350]	360[320;370]	20[10;30]	430[390;470]	440[390;510]	20[10;30]	160[130;190]	240[230;260]	80[60;100]
Пик нагрузки	270 [240;280]	280[270;290]	60[54;68]	390[380;450]	410[390;430]	44[39;51]	120[110;130]	200[180;220]	70[40;100]
1-я мин. восст-я	280 [270; 290]	290[260;320]	20[0;30]	420[380;460]	430[390;470]	20[10;50]	130[110;150]	200[180;220]	70[50;90]
3-я мин. восст-я	320 [315; 325]	330[270;390]	20[10;20]	440[400;480]	440[390;490]	110[108;114]	160[130;190]	240[210;260]	80[60;100]
КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА <i>Me [25;75]</i>	QT мин., мс	QT макс., мс	dQT, мс	QTс мин., мс	QTс макс., мс	dQTс, мс	T peak, мс	T end, мс	T p-e, мс
Претест	320[315;328]	330[325;334]	26[23;29]	410[390;440]	430[410;450]	20[10;20]	170[140;200]	250[220;280]	80[60;100]
Пик нагрузки	244[240;246]	250[232;257]	10[10;20]	380[360;390]	400[380;420]	42[40;44]	120[120;130]	180[160;200]	50[40;60]
1-я мин. восст-я	244[240;260]	250[240;260]	20[10;20]	400[380;410]	410[380;440]	20[10;30]	130[120;140]	190[170;210]	60[50;80]
3-я мин. восст-я	300[280;310]	315[280;320]	10[0;20]	410[380;430]	420[390;440]	10[0;30]	160[150;180]	220[200;240]	60[50;70]

Примечания: * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля; ** - $p < 0,05$ при сравнении с группой ГКМП

Интервал *QT* минимальный (*QT* мин.) в группе «Спортсмены» характеризовался нормальным показателем в претесте, снижением интервала *QT* мин. на пике нагрузки и подъемом на 1-й и 3-й минутах восстановления. На всех этапах исследования соседние значения интервала *QT* мин. статистически значимо различны между собой ($p < 0,05$) (см. Рисунок 16).

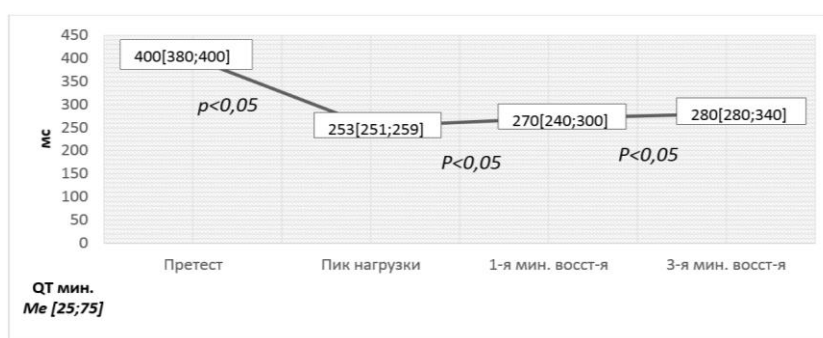
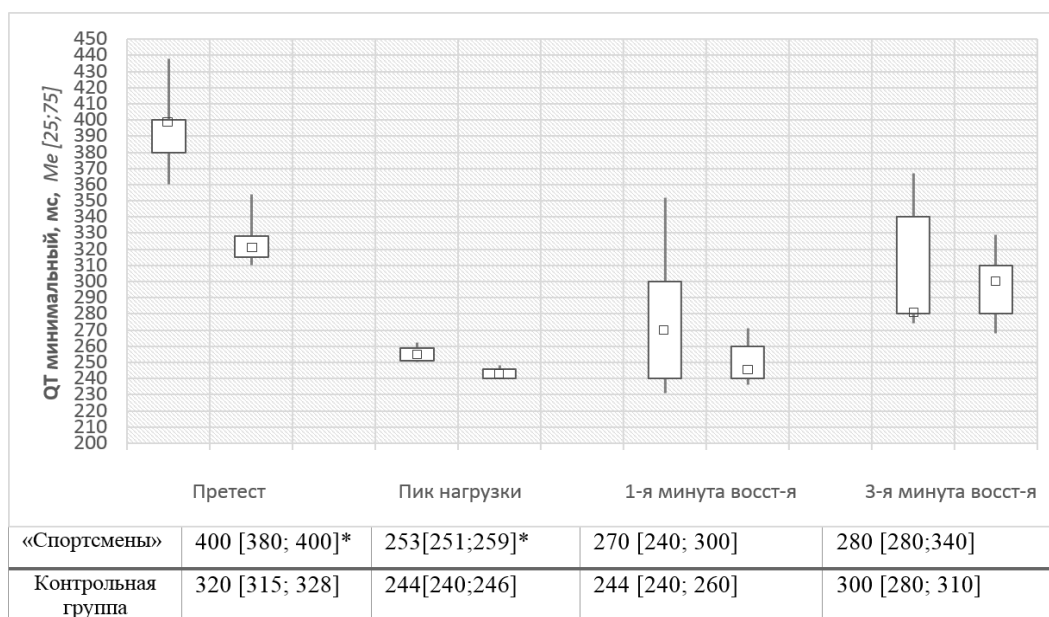


Рисунок 16 — Межинтервальное сравнение средних значений *QT* мин. в группе «Спортсмены»



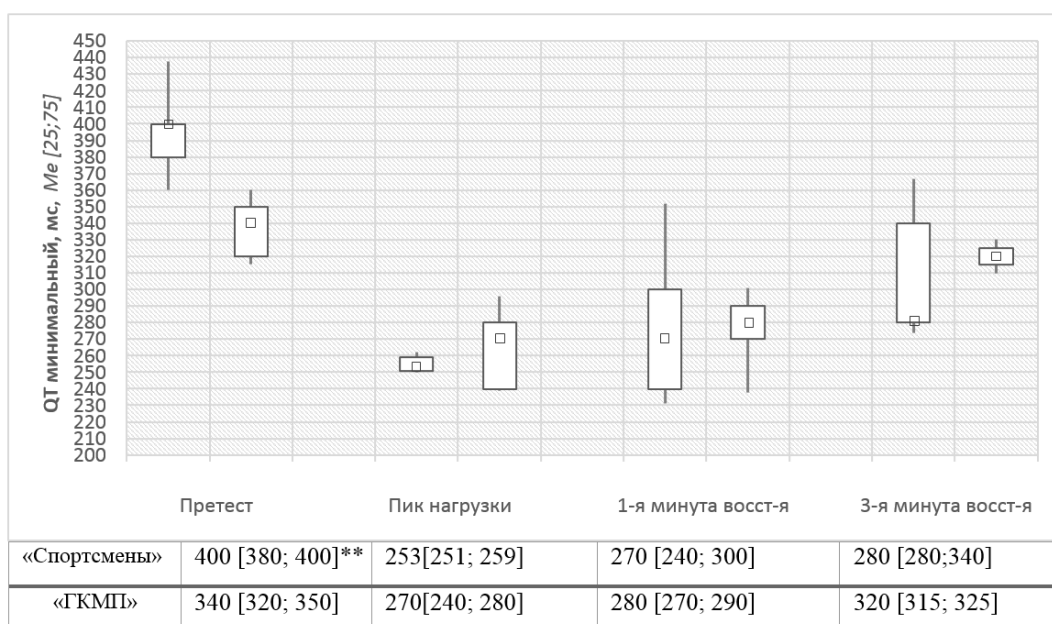
Примечание: * - достоверное различие с показателем контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 17 — Интервал *QT* мин. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В группе «Спортсмены», с учетом умеренной синусовой брадикардии и гиперадаптации ЧСС к нагрузке, среднее значение интервала *QT* мин. было статистически значимо выше, чем в контрольной группе на этапе претеста и на

максимальной ступени нагрузки ($p < 0,05$). Верхнюю границу нормы (440мс) в течение всего времени исследования значение интервала QT мин. в группе «Спортсмены» не достигает (см. Рисунок 17).

В группе «Спортсмены» средние значения интервала QT мин. были статистически значимо выше, чем в группе «ГКМП» на этапе претеста ($p < 0,05$). На пике нагрузки, 1-й и 3-й минутах восстановительного периода средние значения интервала QT мин. в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 18).



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

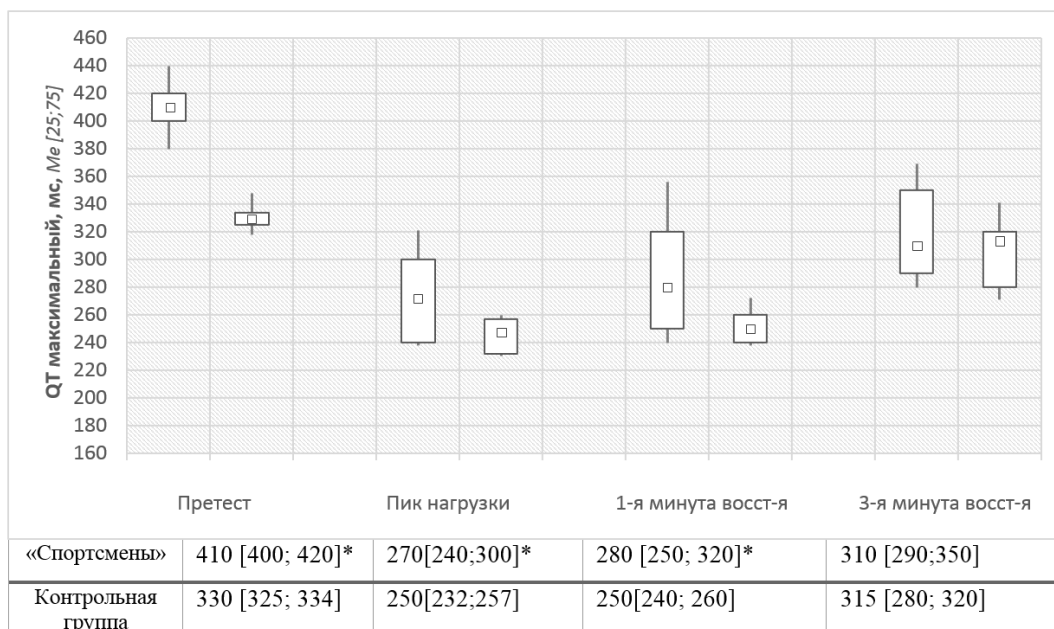
Рисунок 18 — Интервал QT мин. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

Интервал QT максимальный (QT макс.) в группе «Спортсмены» характеризовался нормальным показателем в претесте, снижением на пике нагрузки, подъемом на 1-й и 3-й минутах восстановления. На всех этапах исследования соседние значения интервала QT макс. были статистически значимо различны между собой ($p < 0,05$) (см. Рисунок 19).



Рисунок 19 — Межинтервальное сравнение средних значений QT макс. в группе «Спортсмены»

В группе «Спортсмены» средние значения интервала QT макс. были статистически значимо выше, чем в контрольной группе на этапе претеста, максимальной ступени нагрузки и 1-й минуте восстановления ($p<0,05$). На 3-й минуте восстановления значения интервала QT макс. обеих групп были сопоставимы ($p>0,05$). Верхнюю границу нормы (440мс) в течение всего времени исследования значение интервала QT макс. в группе «Спортсмены» не достигает (см. Рисунок 20).

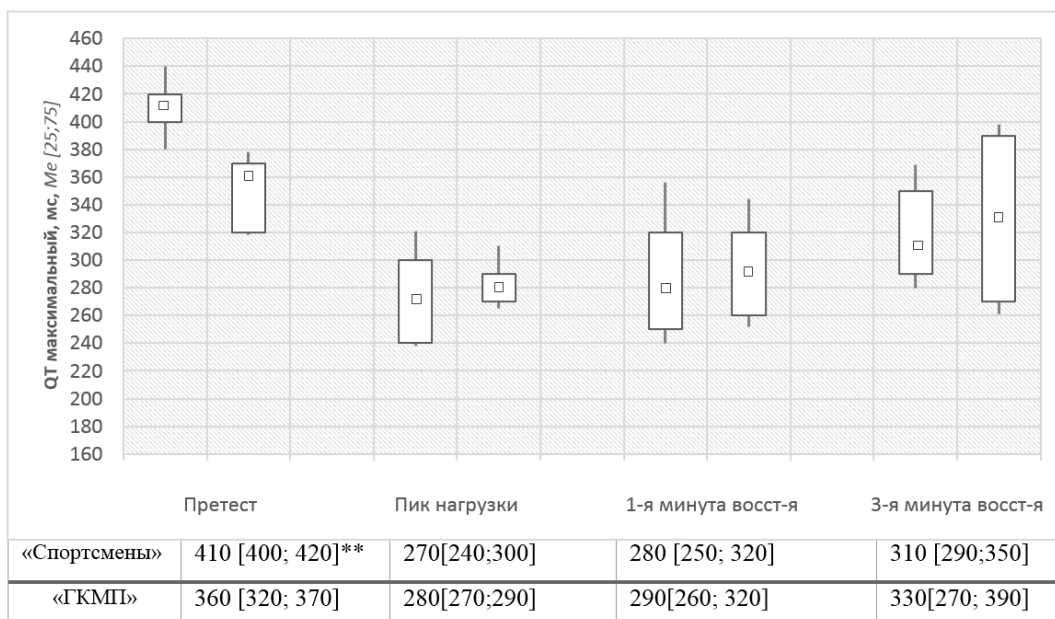


Примечание: * - достоверное различие с показателем контрольной группы ($p<0,05$)

Рисунок 20 — Интервал QT макс. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В группе «Спортсмены» средние значения интервала QT макс. были статистически значимо выше, чем в группе «ГКМП» на этапе претеста ($p<0,05$).

На пике нагрузки и в течение всего восстановительного периода данные значения в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 21).



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

Рисунок 21 — Интервал QT макс. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и в группе «ГКМП» (боксы справа)

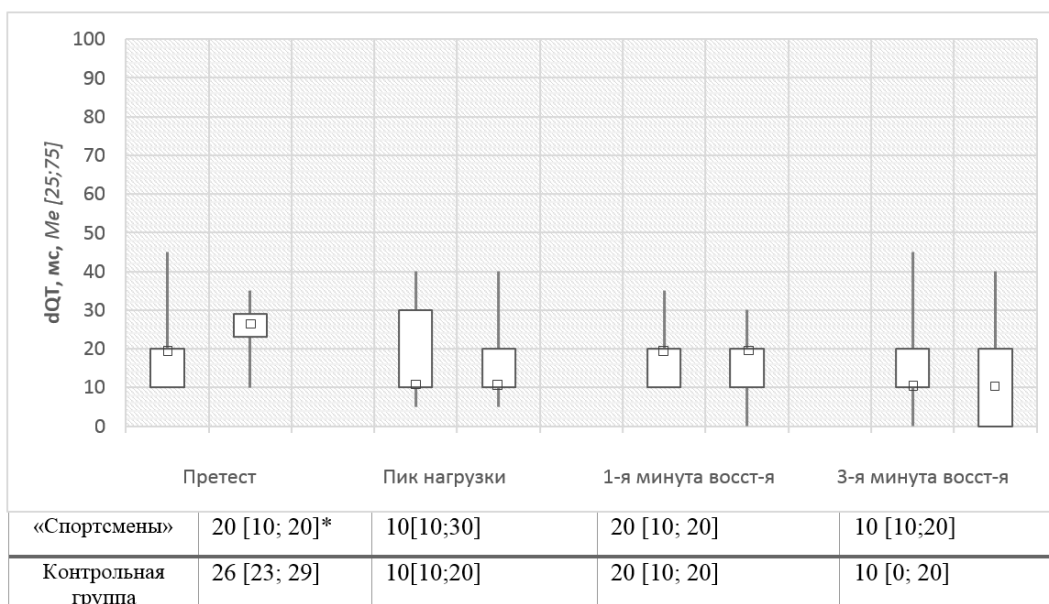
Пространственная дисперсия реполяризации интервала QT (dQT) в группе «Спортсмены» характеризовалась нормальным показателем в претесте, достоверным подъемом dQT на пике нагрузки, снижением на 1-й минуте восстановления ($p < 0,05$).



Рисунок 22 — Межинтервальное сравнение средних значений dQT в группе «Спортсмены»

Соседние значения dQT были статистически значимо различны между собой на всех этапах исследования ($p < 0,05$) за исключением пары 1-я и 3-я минуты восстановления ($p > 0,05$) (см. Рисунок 22).

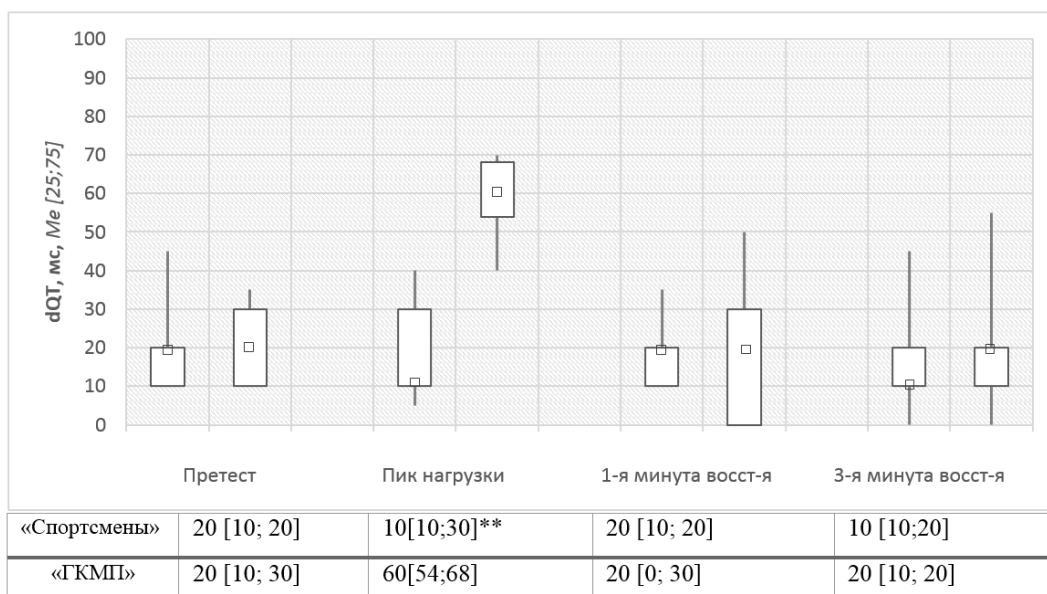
В группе «Спортсмены» (на фоне минимальной синусовой аритмии) средние значения dQT в претесте были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). На пике нагрузки и на всем протяжении периода восстановления значения dQT обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 23).



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

Рисунок 23 — Пространственная дисперсия реполяризации dQT на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В группе «Спортсмены» средние значения dQT были статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на максимальной ступени нагрузки, (что характеризует гипердаптацию ЧСС к нагрузке у атлетов и показывает гетерогенность миокарда у пациентов с ГКМП на фоне выраженной нагрузки), ($p < 0,05$). В претесте и в периоде восстановления данные значения в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 24).



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

Рисунок 24 — Пространственная дисперсия dQT на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (слева) и группе «ГКМП» (справа)

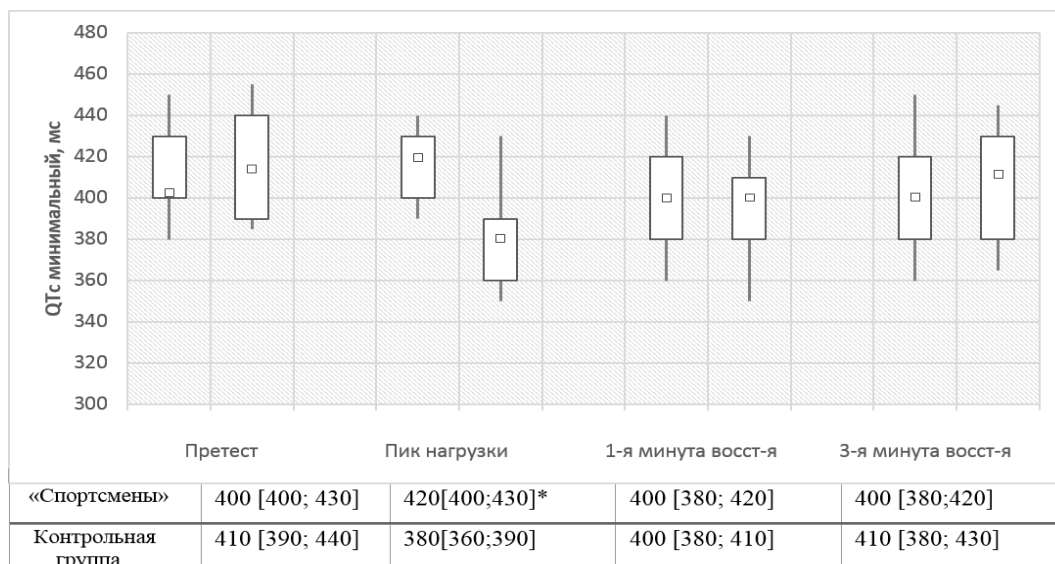
Интервал QTc минимальный (QTc мин.) в группе «Спортсмены» характеризовался нормальными показателями в претесте, достоверным повышением на пике нагрузки и снижением параметра к 1-й минуте восстановления ($p < 0,05$). В течение восстановительного периода соседние значения интервала QTc мин. были сопоставимы между собой ($p > 0,05$) (см. Рисунок 25).



Рисунок 25 — Межинтервальное сравнение средних значений QTc мин. в группе «Спортсмены» на фоне тредмил-тестирования

В группе «Спортсмены» средние значения интервала QTc мин. были статистически значимо выше, чем в контрольной группе на максимальной

ступени нагрузки ($p < 0,05$). В претесте и на всем протяжении периода восстановления значения интервала QTс мин. обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$). Верхнюю границу нормы в течение всего времени исследования значение QTс мин. в группе «Спортсмены» не достигает (см. Рисунок 26).

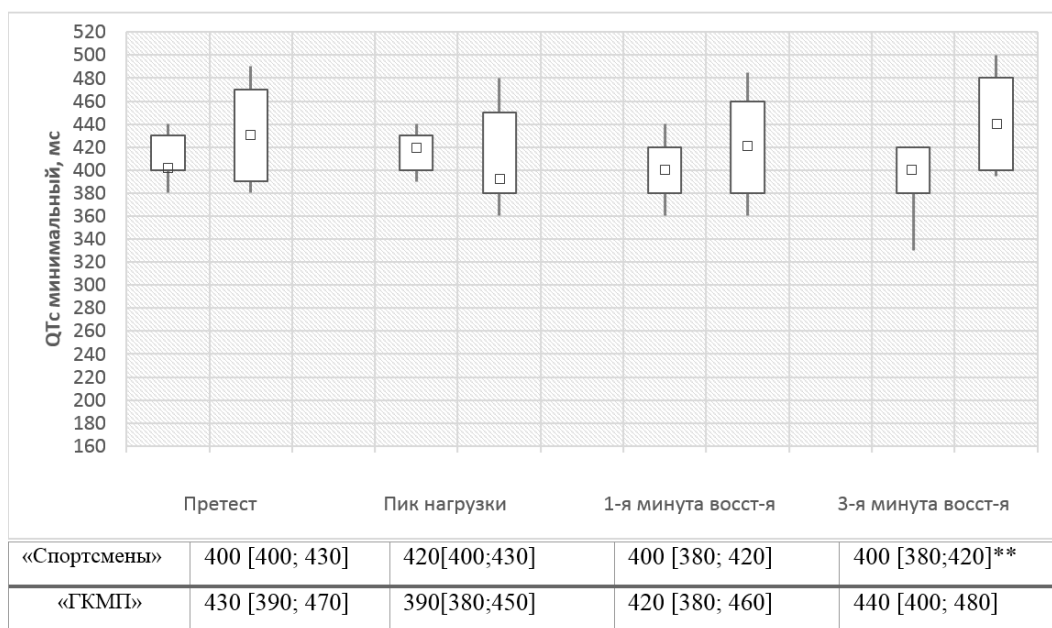


Примечание: * - достоверное различие с показателем контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 26 — Интервал QTс мин. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В группе «Спортсмены» средние значения интервала QTс мин. статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на 3-й минуте восстановления ($p < 0,05$). В претесте, на пике нагрузки и 1-й минуте восстановления данные значения в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 27).

Интервал QTс максимальный (QTс макс.) в группе «Спортсмены» характеризовался нормальными показателями в претесте, статистически значимым повышением на пике нагрузки и достоверным снижением параметра к 1-й минуте восстановления ($p < 0,05$). В течение восстановительного периода соседние значения QTс макс. были сопоставимы между собой ($p > 0,05$) (см. Рисунок 28).



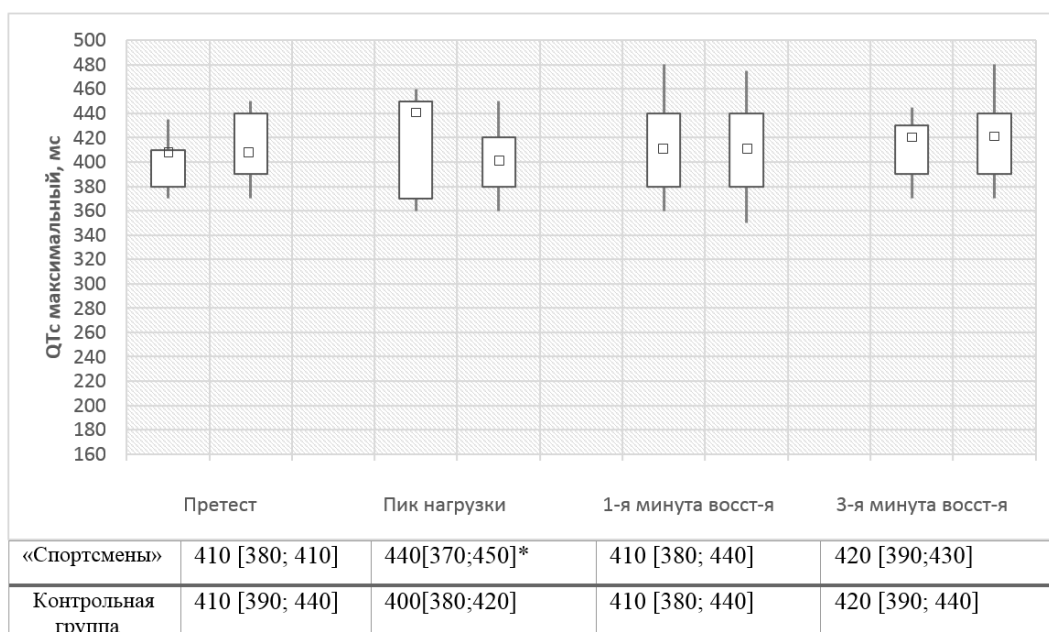
Примечание: ** - достоверное различие с показателем группы «ГКМП» ($p < 0,05$)

Рисунок 27 — Интервал QTc мин. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)



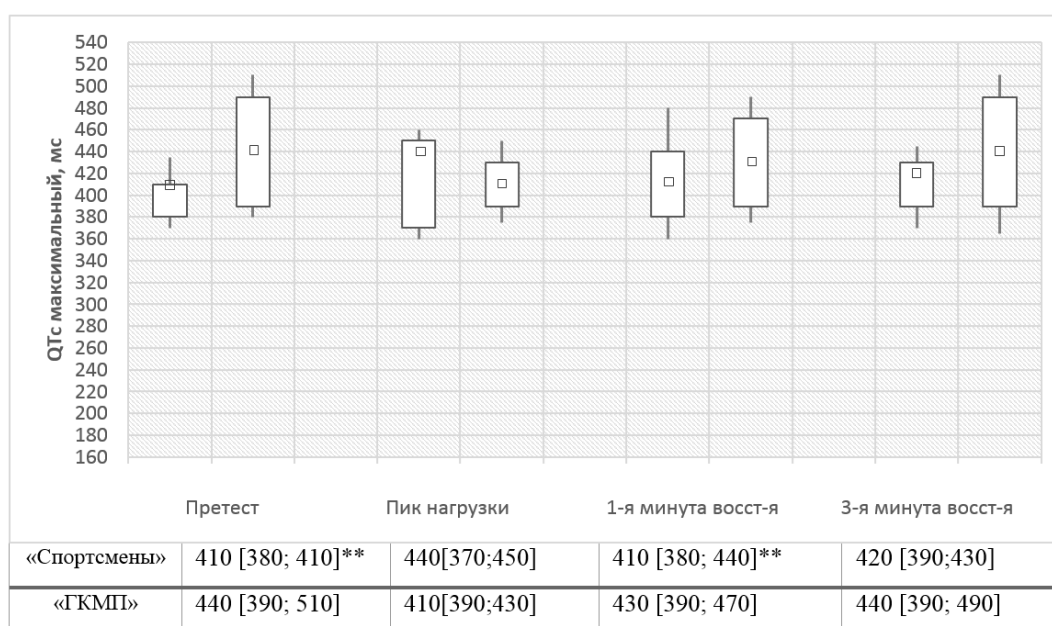
Рисунок 28 — Межинтервальное сравнение средних значений QTc макс. в группе «Спортсмены»

В группе «Спортсмены» средние значения интервала QTc макс. статистически значимо выше, чем в контрольной группе на максимальной ступени нагрузки ($p < 0,05$). На этапе претеста и в течение восстановительного периода данные значения в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$). Средние значения QTc макс. в группе «Спортсмены» достигали верхнюю границу нормы (440мс) на пике нагрузки (см. Рисунок 29).



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

Рисунок 29 — Интервал QTc макс. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)



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

Рисунок 30 — Интервал QTc макс. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

В группе «Спортсмены» средние значения интервала QTc макс. статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на этапе претеста и 1-й

минуте восстановительного периода ($p < 0,05$). На максимальной степени нагрузки и 3-й минуте восстановления данные значения в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 30).

Пространственная дисперсия реполяризации скорректированного интервала QT (dQTc) в группе «Спортсмены» характеризовалась нормальным средним показателем в претесте, незначительным снижением dQTc на пике нагрузки и увеличением до исходных показателей в период восстановления. Соседние значения dQTc были достоверно различны между собой на всех этапах исследования ($p < 0,05$) за исключением пары 1-я и 3-я минуты восстановления ($p > 0,05$) (см. Рисунок 31).

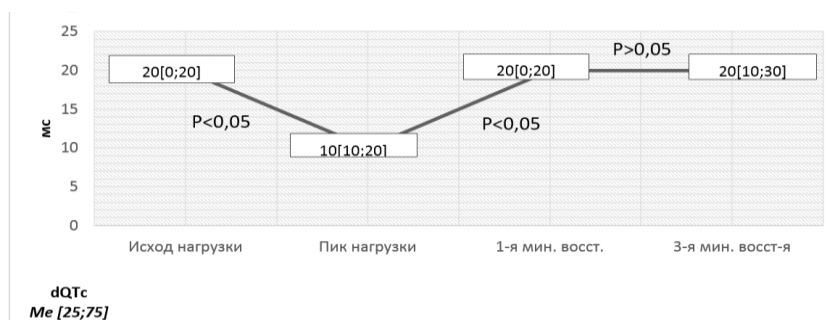
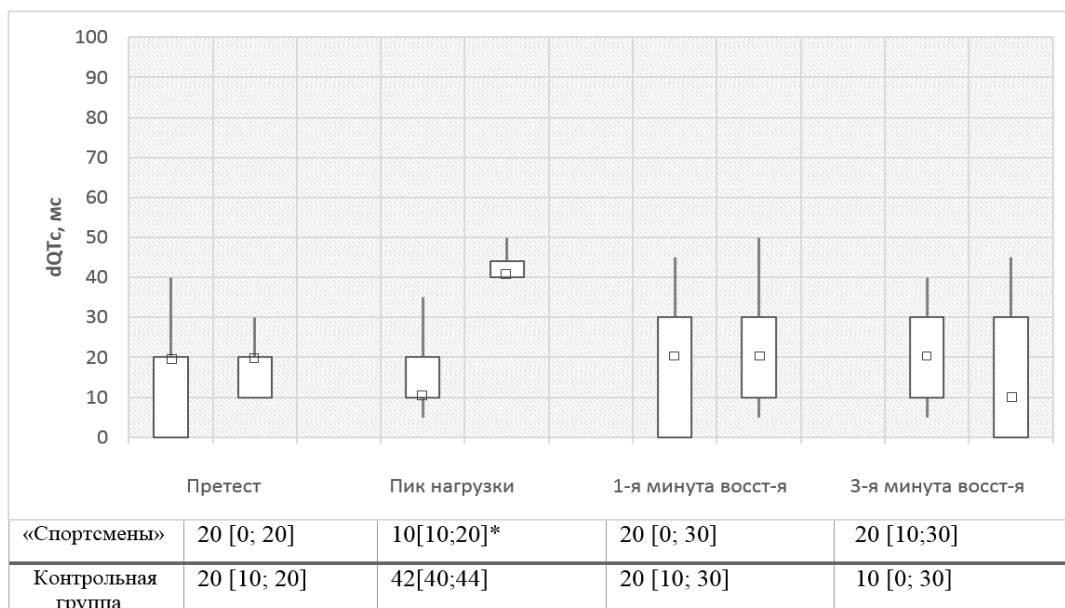


Рисунок 31 — Межинтервальное сравнение средних значений dQTc в группе «Спортсмены»

В группе «Спортсмены» средние значения dQTc были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе на максимальной степени нагрузки, ($p < 0,05$), (что показывает гипердаптацию ЧСС к нагрузке и отсутствие синусовой аритмии у профессиональных спортсменов в отличие от малоактивных здоровых детей). В претесте и в периоде восстановления данные значения в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 32).

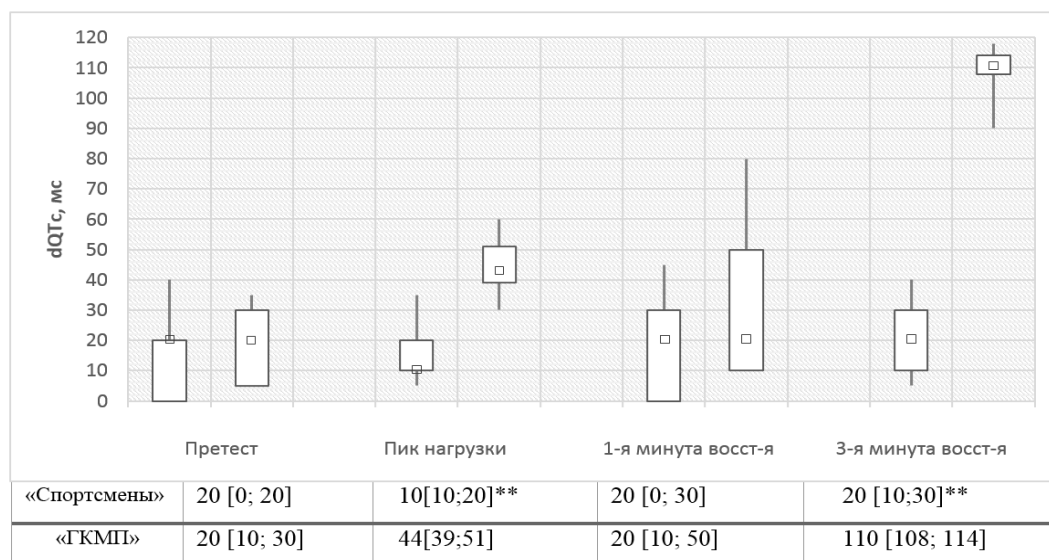
В группе «Спортсмены» средние значения dQTc были статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на максимальной степени нагрузки и 3-й минуте восстановительного периода ($p < 0,05$), (характеризуя тем самым выраженную гетерогенность миокарда на фоне синусовой тахикардии и резком снижении ЧСС в период восстановления у пациентов с ГКМП). В претесте и на

1-й минуте восстановления данные значения в обеих группах сопоставимы ($p>0,05$) (см. Рисунок 33).



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

Рисунок 32 — Пространственная дисперсия реполяризации dQTc на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)



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

Рисунок 33 — Пространственная дисперсия реполяризации dQTc на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

Интервал T peak в группе «Спортсмены» характеризовался статистически значимым снижением показателя на пике нагрузки и 1-й минуте периода

восстановления и достоверным подъемом параметра на 3-й минуте восстановления ($p<0,05$). На всех этапах исследования соседние значения T_r достоверно различались между собой ($p<0,05$) (см. Рисунок 34).

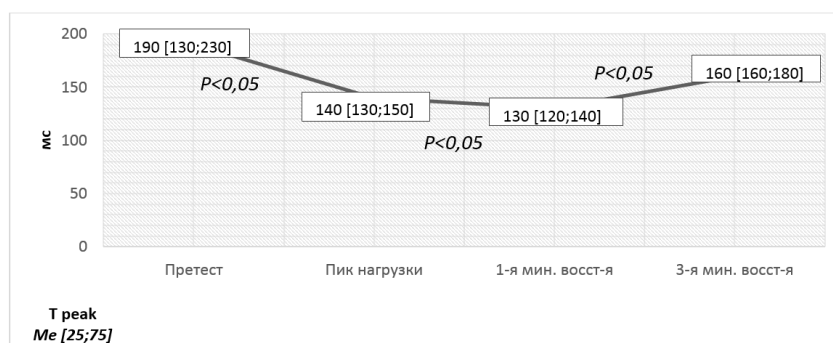
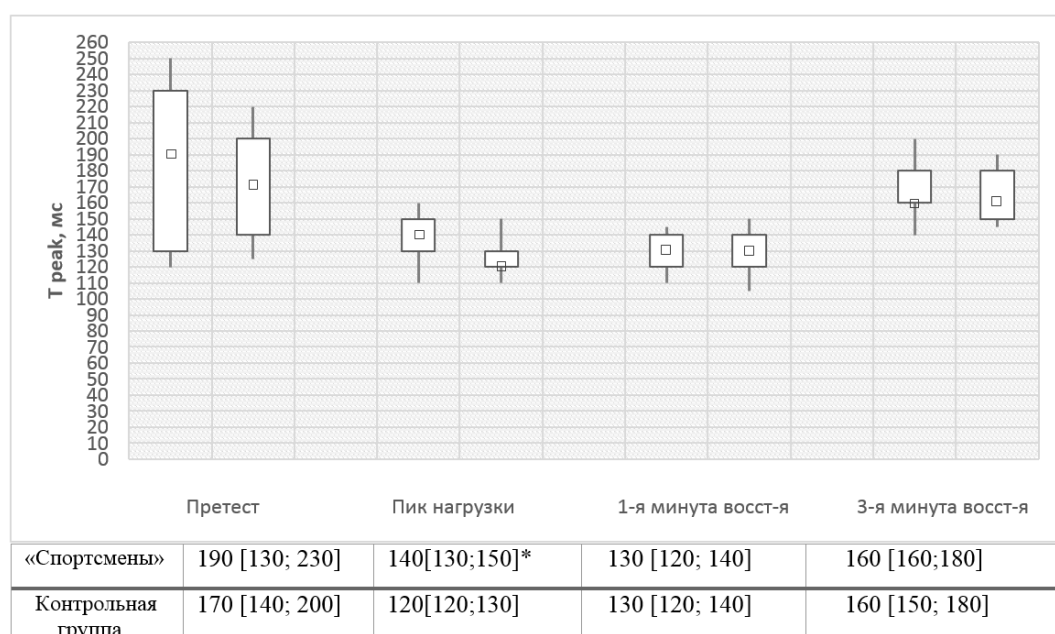


Рисунок 34 — Межинтервальное сравнение средних значений T_{peak} в группе «Спортсмены»

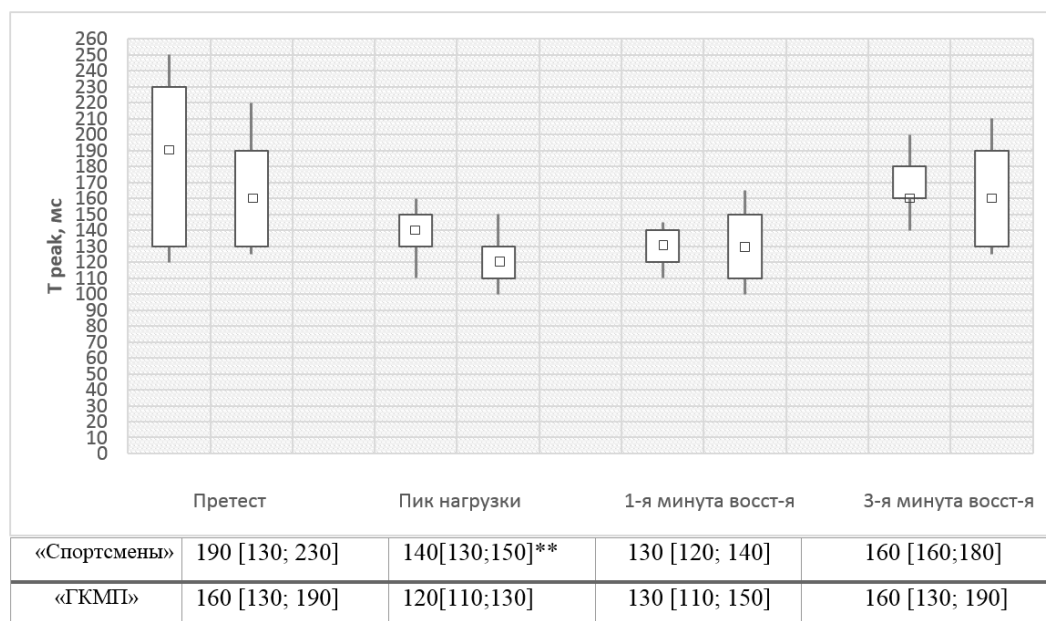


Примечание: * - достоверное различие с показателем контрольной группы ($p<0,05$)

Рисунок 35 — Интервал T_{peak} на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В группе «Спортсмены» средние значения T_{peak} были статистически значимо выше значений контрольной группы на максимальной степени нагрузки ($p<0,05$). В претесте и в течение восстановительного периода средние показатели T_{peak} обеих групп сопоставимы ($p>0,05$) (см. Рисунок 35).

В группе «Спортсмены» средние значения T_{peak} были статистически значимо выше значений группы «ГКМП» на максимальной ступени нагрузки (с учетом более низкого пульса атлетов), ($p < 0,05$). В претесте и в течение восстановительного периода средние показатели T_{peak} обеих групп сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 36).



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

Рисунок 36 — Интервал T_{peak} на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

Интервал T_{end} в группе «Спортсмены» характеризовался статистически значимым снижением показателя на пике нагрузки и достоверным подъемом на 1-й минуте восстановительного периода ($p < 0,05$). Соседние значения 1-й и 3-й минут восстановления были сопоставимы между собой ($p > 0,05$) (см. Рисунок 37).

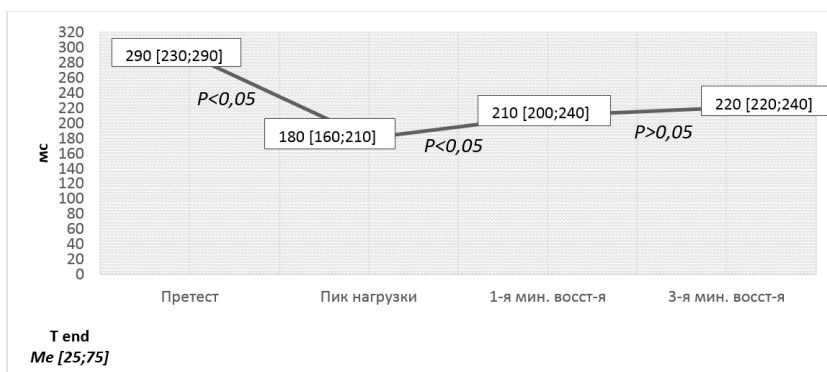
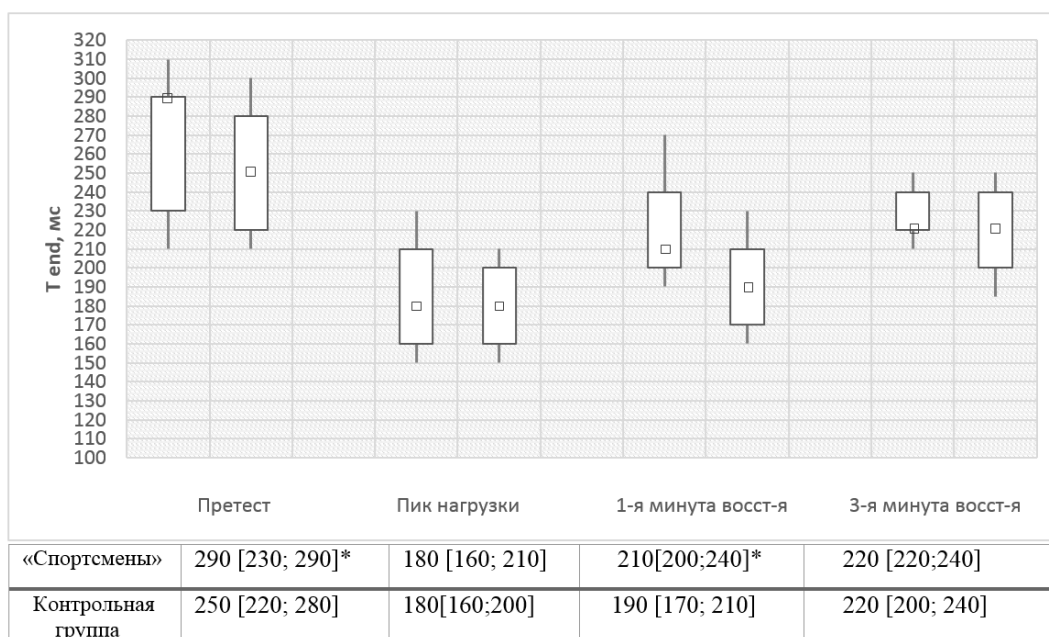


Рисунок 37 — Межинтервальное сравнение средних значений T_{end} в группе «Спортсмены»

В группе «Спортсмены» средние значения T_{end} были статистически значимо выше значений контрольной группы в претесте и на 1-й минуте восстановительного периода ($p<0,05$). На пике нагрузки и 3-й минуте восстановления показатели T_{end} обеих групп были сопоставимы ($p>0,05$) (см. Рисунок 38).

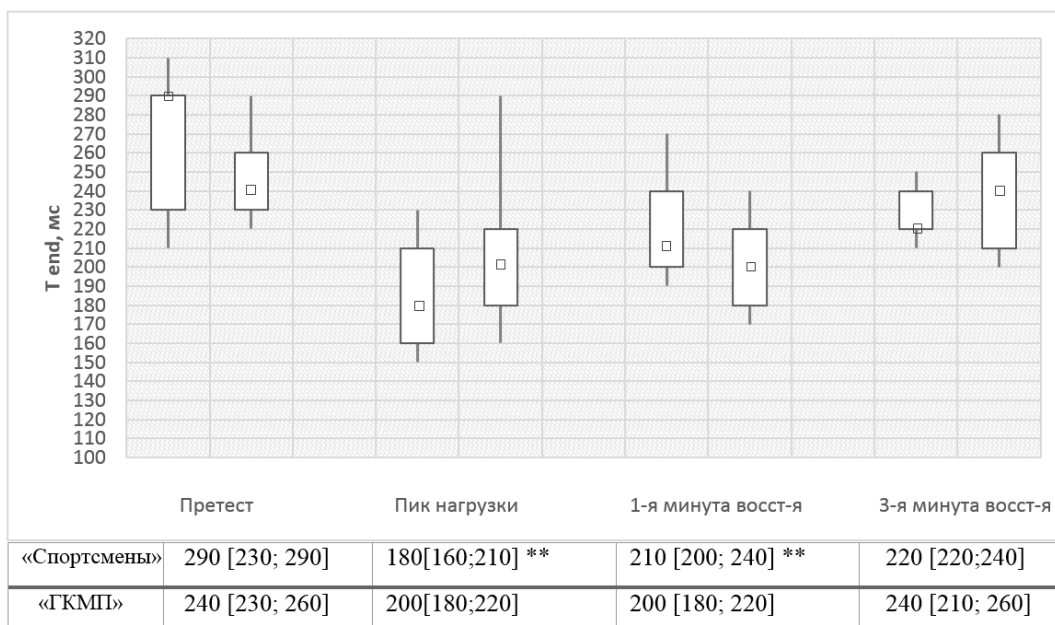


Примечание: * - достоверное различие с показателем группы контроля ($p<0,05$)

Рисунок 38 — Интервал T_{end} на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В группе «Спортсмены» средние значения T_{end} были статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на максимальной ступени нагрузки и достоверно выше на 1-й минуте восстановления. В претесте и на 3-й минуте

периода восстановления показатели T_{end} обеих групп были сопоставимы ($p>0,05$) (см. Рисунок 39).



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

Рисунок 39 — Интервал T_{end} на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

Трансмуральная дисперсия реполяризации - интервал $T_{peak-end}$ (T_{p-e}) в группе «Спортсмены» в претесте и на пике нагрузки статистически значимо не изменялся ($p>0,05$), отмечалось достоверное снижение T_{p-e} на 1-й минуте восстановительного периода и достоверный подъем параметра на 3-й минуте восстановления ($p<0,05$) (см. Рисунок 40).

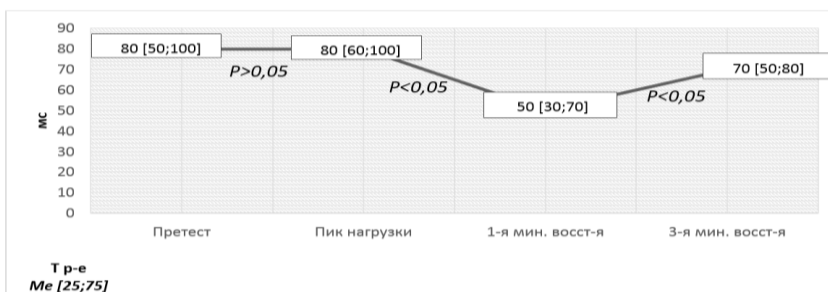
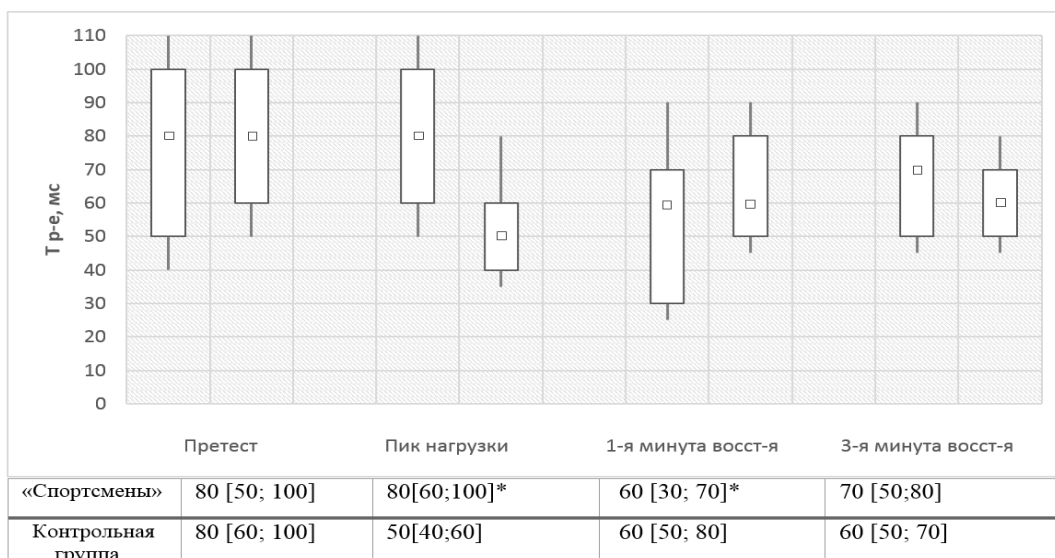


Рисунок 40 — Межинтервальное сравнение средних значений T_{p-e} в группе «Спортсмены»

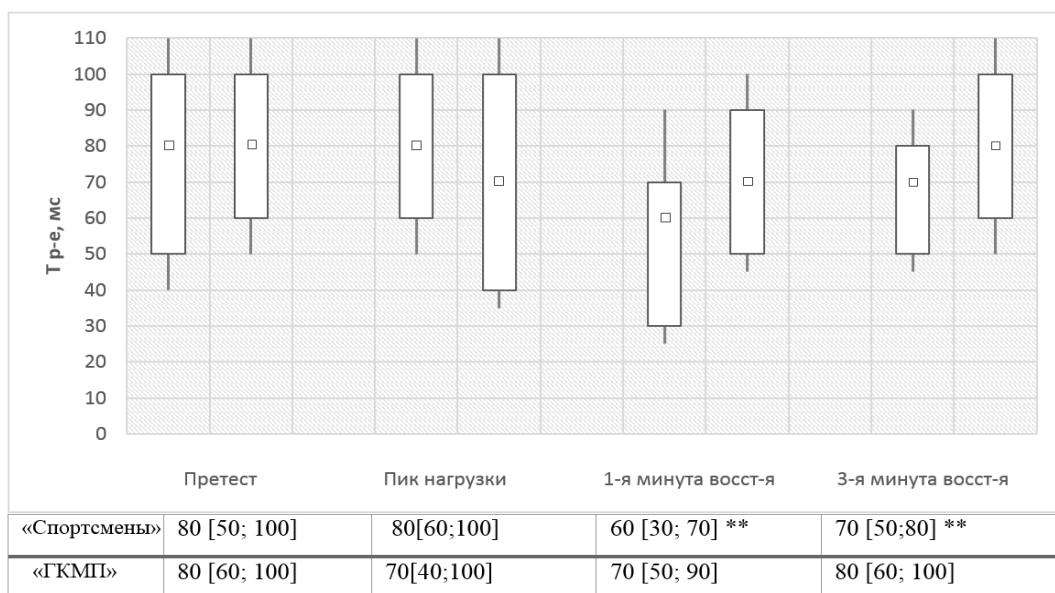
В группе «Спортсмены» средние значения T_{p-e} были статистически значимо выше значений контрольной группы на максимальной ступени нагрузки

и достоверно ниже на 1-й минуте восстановления ($p < 0,05$). В претесте и на 3-й минуте восстановительного периода средние показатели Тр-е в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 41).



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

Рисунок 41 — Интервал Тр-е на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)



Примечание: ** - достоверное различие с показателем группы «ГКМП» ($p < 0,05$).

Рисунок 42 — Интервал Тр-е на этапах тредмил-тестирования с ДФН в группе «Спортсмены» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

В группе «Спортсмены» средние значения Тр-е были статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на 1-й и 3-й минутах восстановительного

периода ($p < 0,05$). В претесте и на максимальной ступени нагрузки средние показатели Тр-е обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 42).

Таким образом, при оценке динамики производных интервала QT на фоне проведения тредмил-тестирования с дозированной физической нагрузкой в группе «Спортсмены» на этапе претеста и на пике нагрузки отмечались статистически значимо сниженные значения пространственной дисперсии (dQT, dQTc) относительно группы контроля ($p < 0,05$), на максимальной ступени нагрузки отмечалось достоверное превышение показателей трансмуральной дисперсии реполяризации (Тр-е) относительно значений контрольной группы ($p < 0,05$), при этом средние значения данных параметров группы «Спортсмены» не превышали 75-й квартиль Тр-е в контрольной группе.

Средние значения пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации (dQT, dQTc, Тр-е) группы «Спортсмены» на пике нагрузки и периоде восстановления были достоверно ниже, чем данные параметры в группе «ГКМП».

3.2.2.1. Многофакторный корреляционный анализ взаимосвязи между параметрами процесса реполяризации на фоне ДФН, структурно-морфологическими показателями левого желудочка, показателями СМАД в группе «Спортсмены»

В группе «Спортсмены» проводился корреляционный анализ взаимосвязи между структурно-морфологическими показателями левого желудочка и всеми параметрами процесса реполяризации, представленными в данном исследовании.

Была выявлена статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь между рядом структурно-морфологических показателей левого желудочка и параметрами реполяризации (QT макс., Тр-е) на этапе претеста ($p < 0,05$), а также умеренная обратная корреляционная связь между показателями КДД, ИММЛЖ и параметрами реполяризации (Т peak, Т end) на этапе претеста и на 3-й минуте восстановительного периода ($p < 0,05$) (см. Таблицу 18). На остальных этапах тестирования статистически значимой корреляционной взаимосвязи

между структурно-морфологическими показателями и параметрами реполяризации выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 18 — Корреляционный анализ структурно-морфологических показателей левого желудочка и параметров реполяризации на фоне ДФН в группе «Спортсмены»

Статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь				
Пара показателей	Этап ДФН	R	P	95% CI
ТМЖП – QT макс.	претест	0,38	0,04	0,02-0,65
ТЗСЛЖ – QT макс.	претест	0,43	0,02	0,09-0,69
КДД – QT макс.	претест	0,40	0,03	0,05-0,66
ОТС ЛЖ – QT макс.	претест	0,40	0,03	0,05-0,66
ММЛЖ – QT макс.	претест	0,45	0,01	0,1-0,7
ТМЖП – Tr-е	претест	0,39	0,03	0,04-0,66
ТЗСЛЖ – Tr-е	претест	0,42	0,02	0,08-0,68
КДД – Tr-е	претест	0,43	0,02	0,09-0,69
ОТС ЛЖ – Tr-е	претест	0,39	0,03	0,03-0,66
ММЛЖ – Tr-е	претест	0,47	0,01	0,14-0,71
ИММЛЖ – Tr-е	претест	0,37	0,04	0,01-0,65
Статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь				
КДД – T peak	претест	-0,42	0,02	-0,68 – -0,07
КДД – T peak	3-я минута восстановления	-0,45	0,01	-0,7 – -0,11
КДД – T end	3-я минута восстановления	-0,54	0,001	-0,75 – -0,22
ИММЛЖ – T peak	3-я минута восстановления	-0,44	0,02	-0,69 – -0,09
ИММЛЖ – T end	3-я минута восстановления	-0,44	0,02	-0,69 – -0,09

Была выявлена умеренная прямая корреляционная связь перцентиля САД в дневное время с уровнем Tr-е на 3-й минуте восстановительного периода ($R=0,12$; $P=0,04$). Корреляционной связи между перцентилем САД в ночное время и ДАД в дневное и ночное время с параметрами реполяризации выявлено не было ($P>0,05$). Корреляционной связи между перцентилем САД и ДАД в дневное и ночное время и структурно-морфологическими показателями выявлено не было ($P>0,05$).

3.2.3. Динамика показателей процесса реполяризации на фоне ДФН в группе «АГ»

При проведении тредмил-тестирования в группе пациентов с ГМЛЖ на фоне стабильной артериальной гипертензии («АГ») тип гемодинамики на нагрузку у 100% (n=30) оценивался, как гипертонический с резким приростом систолического АД на каждой нагрузочной ступени. Среднее значение АД на пике нагрузки составило $188 \pm 3,0$ мм рт. ст. Толерантность к физической нагрузке у всех пациентов данной группы соответствовала нормальным значениям ($>6,5$ METS). Каждый из детей достиг запланированной ЧСС = 170 уд/мин.

Анализ динамики значений параметров производных интервала QT, пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации (QT_{мин.}, QT_{макс.}, dQT, QT_{с мин.}, QT_{с макс.}, dQT_с, T peak, T end, Tr-e) в претесте, на пиковой нагрузочной ступени, 1-й и 3-й минутах восстановительного периода проводился в подгруппе пациентов с эксцентрической гипертрофией миокарда на фоне стабильной артериальной гипертензии «АГ(э)» в сравнении с контрольной группой и группой «ГКМП» (см. Таблицу 19). С учетом малочисленности подгруппы пациентов с концентрической гипертрофией миокарда при АГ («АГ(к)»), было принято решение о проведении дополнительного индивидуального сравнительного анализа основных параметров исследования (пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации) между обеими подгруппами группы «АГ».

Таблица 19 — Показатели реполяризации на этапах тредмил-тестирования с ДФН подгруппы «АГ(э)» в сравнении с группой «ГКМП» и контрольной группой

«АГ(э)» Me [25;75]	QT _{мин.} , мс	QT _{макс.} , мс	dQT, мс	QTс мин., мс	QTс макс., мс	dQTс, мс	T peak, мс	T end, мс	T p-e, мс
Претест	320[317;327]**	330[328;332]**	25[10;30]	420[380;460]	430[410;440]	20[10;20]	170[140;200]	240[230;250]	70[50;90]
Пик нагрузки	270[260;280]*	270[240;300]*	20[10;30]**	390[370;420]**	440[400;480]**	20[0;40]**	120[90;150]	180[160;200]**	50[30;70]**
1-я мин. восст-я	270[250;290]*	280[260;300]*	20[10;30]	400[390;420]	410[400;450]	20[10;20]	130[120;140]	190[180;200]	70[60;80]
3-я мин. восст-я	290[270;310]**	310[290;330]	10[0;10]**	420[410;430]	440[410;470]*	20[10;30]**	150[130;170]*	210[200;220]**	70[60;80]*
«ГКМП» Me [25;75]	QT _{мин.} , мс	QT _{макс.} , мс	dQT, мс	QTс мин., мс	QTс макс., мс	dQTс, мс	T peak, мс	T end, мс	T p-e, мс
Претест	340 [320; 350]	360[320;370]	20[10;30]	430[390;470]	440[390;510]	20[10;30]	160[130;190]	240[230;260]	80[60;100]
Пик нагрузки	270 [240;280]	280[270;290]	60[54;68]	390[380;450]	410[390;430]	44[39;51]	120[110;130]	200[180;220]	70[40;100]
1-я мин. восст-я	280 [270; 290]	290[260;320]	20[0;30]	420[380;460]	430[390;470]	20[10;50]	130[110;150]	200[180;220]	70[50;90]
3-я мин. восст-я	320 [315; 325]	330[270;390]	20[10;20]	440[400;480]	440[390;490]	110[108;114]	160[130;190]	240[210;260]	80[60;100]
КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА Me [25;75]	QT _{мин.} , мс	QT _{макс.} , мс	dQT, мс	QTс мин., мс	QTс макс., мс	dQTс, мс	T peak, мс	T end, мс	T p-e, мс
Претест	320[315;328]	330[325;334]	26[23;29]	410[390;440]	430[410;450]	20[10;20]	170[140;200]	250[220;280]	80[60;100]
Пик нагрузки	244[240;246]	250[232;257]	10[10;20]	380[360;390]	400[380;420]	42[40;44]	120[120;130]	180[160;200]	50[40;60]
1-я мин. восст-я	244[240;260]	250[240;260]	20[10;20]	400[380;410]	410[380;440]	20[10;30]	130[120;140]	190[170;210]	60[50;80]
3-я мин. восст-я	300[280;310]	315[280;320]	10[0;20]	410[380;430]	420[390;440]	10[0;30]	160[150;180]	220[200;240]	60[50;70]

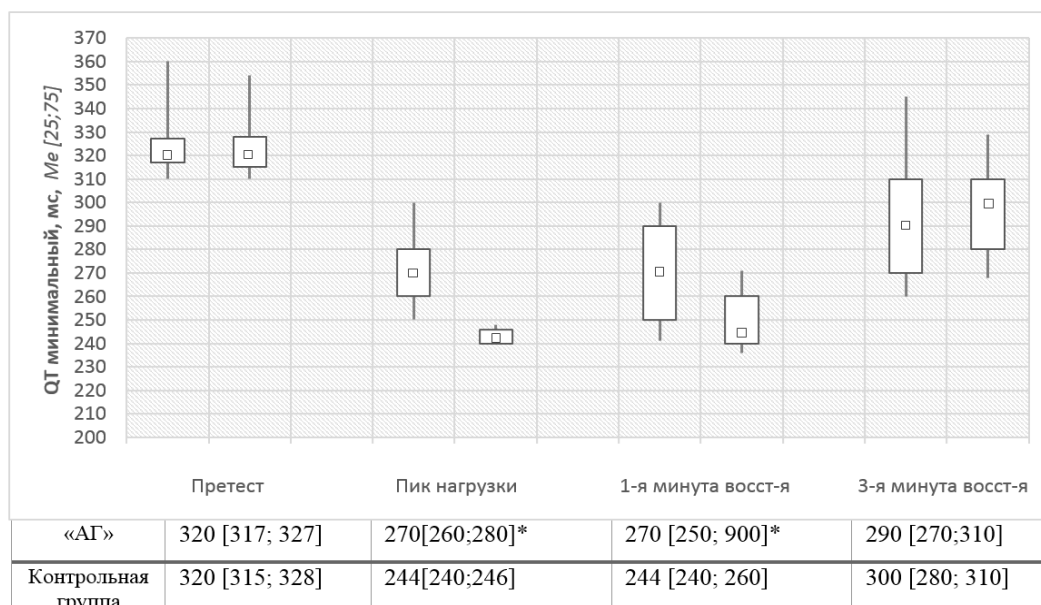
Примечания: * - $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля; ** - $p < 0,05$ при сравнении с группой ГКМП

3.2.3.1 Динамика показателей процесса реполяризации на фоне ДФН в подгруппе «АГ(э)»

У пациентов с эксцентрической гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензии («АГ(э)») интервал QT минимальный (QT мин.) характеризовался нормальным показателем в претесте, статистически значимым снижением интервала QT мин. на пике нагрузки ($p < 0,05$). Соседние значения QT мин. на пике нагрузки и 1-й минуте восстановления были сопоставимы ($p > 0,05$). На 3-й минуте восстановления отмечается достоверный подъем показателя ($p < 0,05$) (см. Рисунок 43).



Рисунок 43 — Межинтервальное сравнение средних значений QT мин. в подгруппе «АГ(э)»

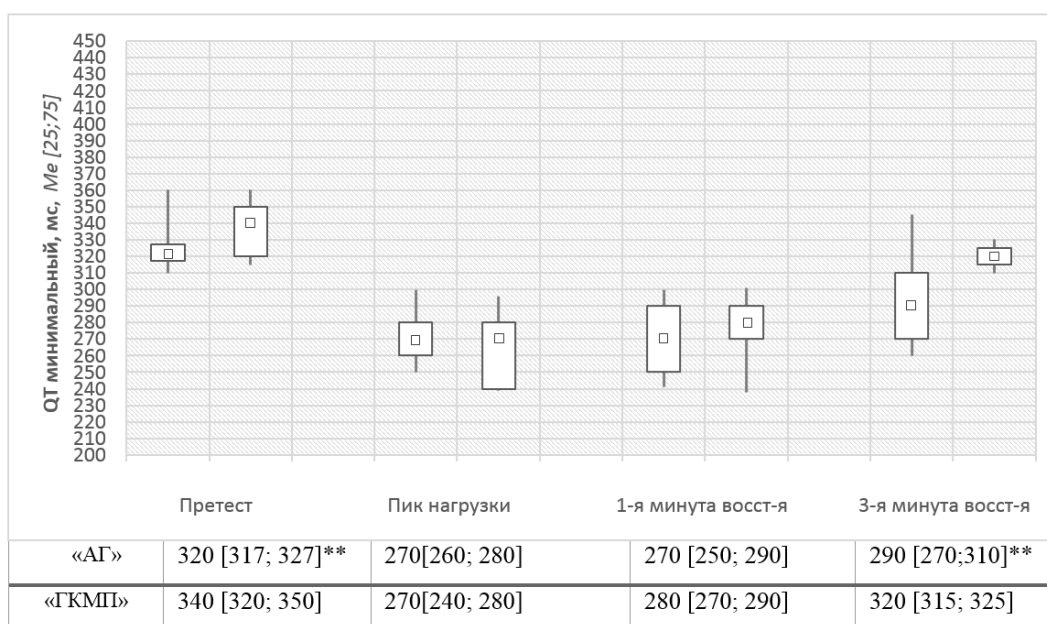


Примечание: * - достоверное различие с показателем контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 44 — Интервал QT мин. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В подгруппе «АГ(э)» среднее значение интервала QT мин. было статистически значимо выше, чем в контрольной группе на максимальной ступени нагрузки и 1-й минуте восстановления ($p < 0,05$). На этапе претеста и 3-й минуте восстановительного периода данные значения в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$). Верхнюю границу нормы (440мс) в течение всего времени исследования значение интервала QT мин. в подгруппе «АГ(э)» не достигает (см. Рисунок 44).

В подгруппе «АГ(э)» средние значения интервала QT мин. были статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на этапе претеста и на 3-й минуте восстановления ($p < 0,05$). На пике нагрузки и 1-й минуте восстановительного периода средние значения интервала QT мин. в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 45).



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

Рисунок 45 — Интервал QT мин. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

Интервал QT максимальный (QT макс.) в подгруппе «АГ(э)» характеризовался нормальным показателем в претесте, статистически значимым снижением значения на пике нагрузки, достоверным подъемом на 1-й и 3-й минутах восстановления. На всех этапах исследования соседние значения

интервала QT_{макс.} были статистически значимо различны между собой ($p < 0,05$) (см. Рисунок 46).

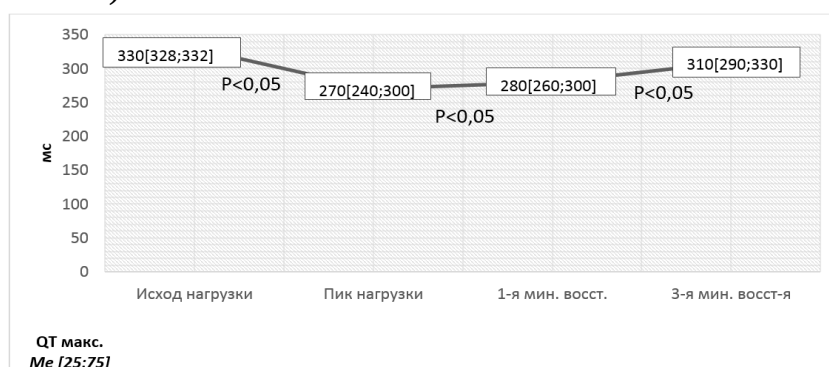
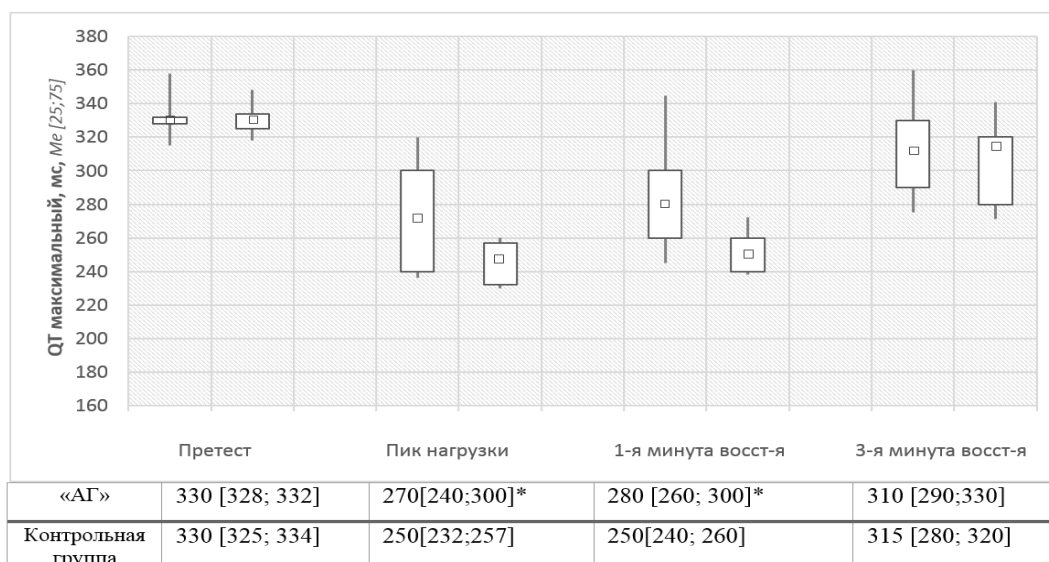


Рисунок 46 — Межинтервальное сравнение средних значений QT макс. в подгруппе «АГ(э)»

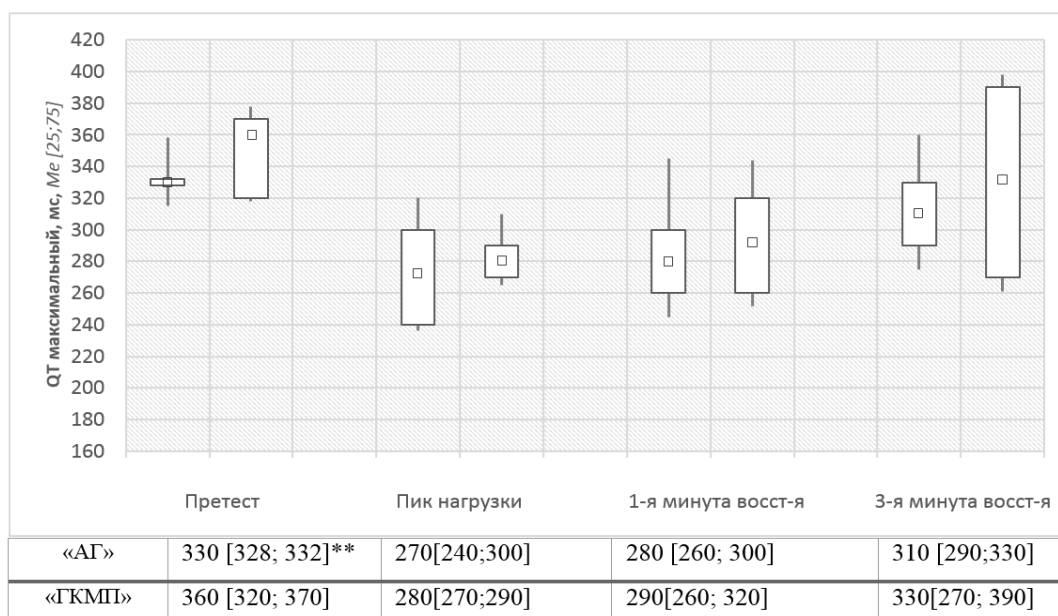
В подгруппе «АГ(э)» средние значения интервала QT макс. были статистически значимо выше, чем в контрольной группе на максимальной ступени нагрузки и 1-й минуте восстановления ($p < 0,05$). На этапе претеста и 3-й минуте восстановления значения интервала QT макс. обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$). Верхнюю границу нормы (440мс) в течение всего времени исследования значение интервала QT макс. в подгруппе «АГ(э)» не достигает (см. Рисунок 47).



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

Рисунок 47 — Интервал QT макс. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В подгруппе «АГ(э)» средние значения интервала QT макс. были статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на этапе претеста ($p < 0,05$). На пике нагрузки и в течение всего восстановительного периода данные значения в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 48).



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

Рисунок 48 — Интервал QT макс. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и в группе «ГКМП» (боксы справа)

Пространственная дисперсия реполяризации интервала QT (dQT) в подгруппе «АГ(э)» характеризовалась нормальным показателем в претесте, достоверным снижением dQT на пике нагрузки ($p < 0,05$).

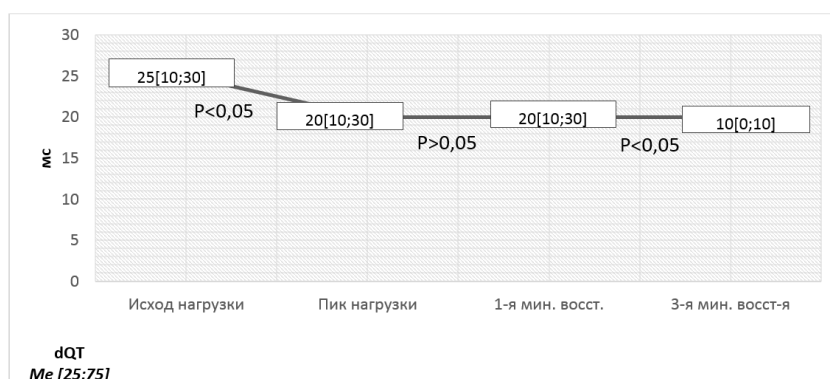


Рисунок 49 — Межинтервальное сравнение средних значений dQT в подгруппе «АГ(э)»

Соседние значения dQT максимальной ступени нагрузки и 1-й минуты восстановления были сопоставимы ($p>0,05$), Соседние значения dQT 1-й и 3-й минут статистически значимо различались ($p<0,05$) (см. Рисунок 49).

В подгруппе «АГ(э)» средние значения dQT в течение всего времени исследования статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы ($p>0,05$) (см. Рисунок 50).

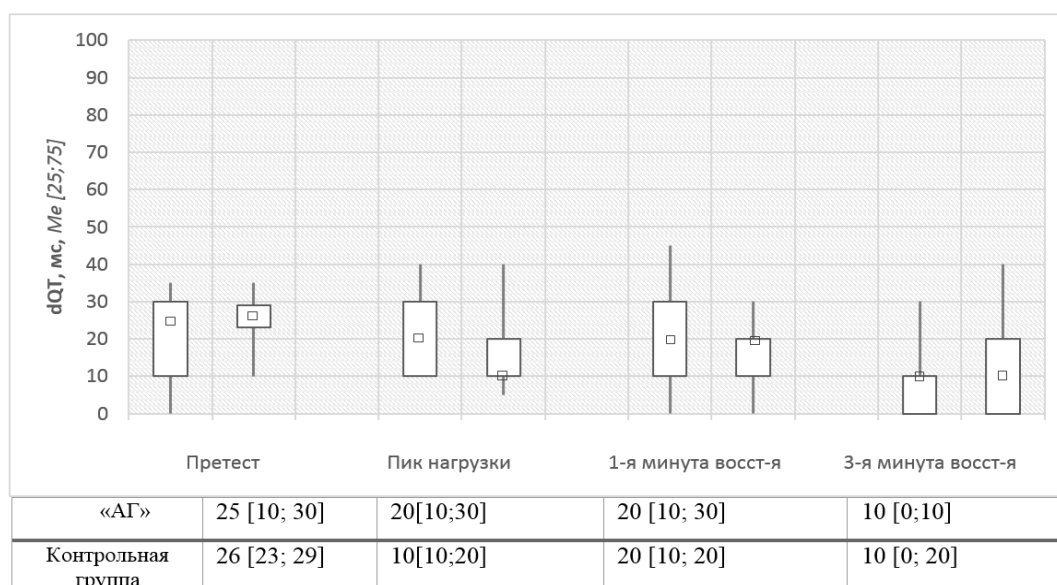
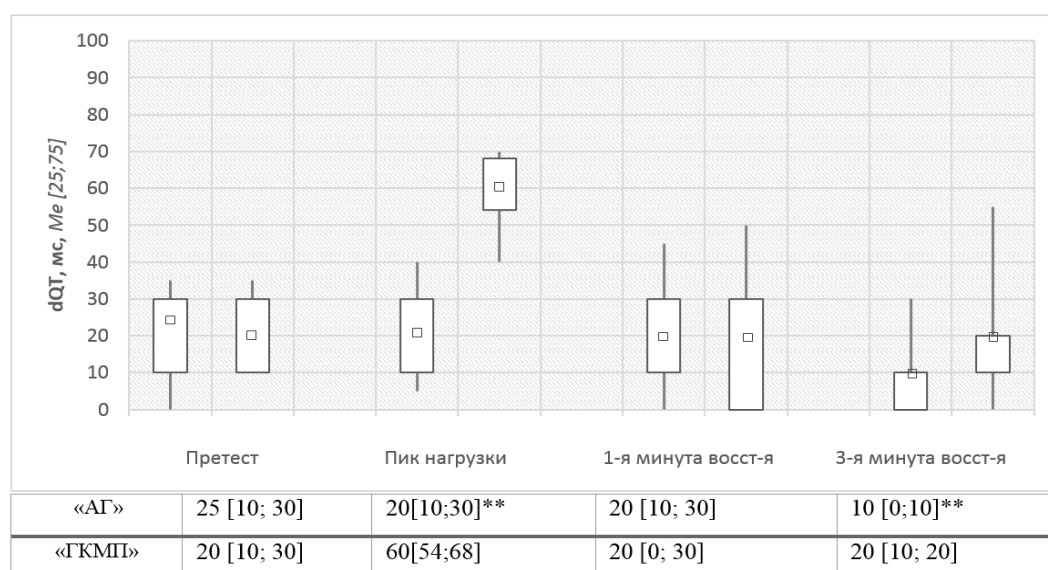


Рисунок 50 — Пространственная дисперсия реполяризации dQT на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и контрольной группы (боксы справа)



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

Рисунок 51 — Пространственная дисперсия dQT на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (слева) и группе «ГКМП» (справа)

В подгруппе «АГ(э)» средние значения dQT были статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на максимальной ступени нагрузки и 3-й минуте восстановления ($p < 0,05$). В претесте и на 1-й минуте восстановительного периода данные значения в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 51).

Интервал QTс минимальный (QTс мин.) в подгруппе «АГ(э)» характеризовался нормальными показателями в претесте, статистически значимым снижением параметра на пике нагрузки ($p < 0,05$). Соседние значения QTс мин. максимальной ступени нагрузки и 1-й минуты восстановления, а также 1-й и 3-й минут восстановления были сопоставимы между собой ($p > 0,05$) (см. Рисунок 52).

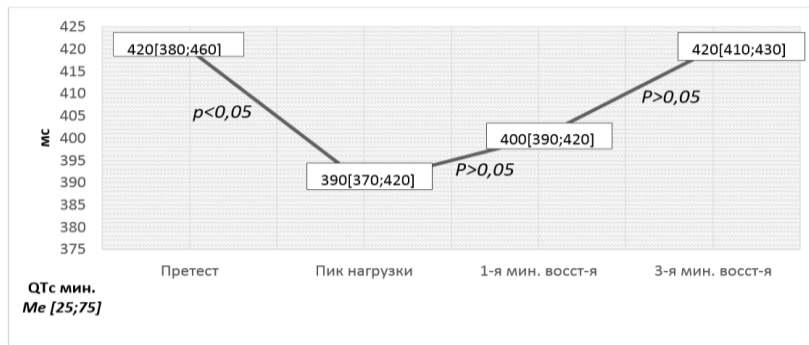
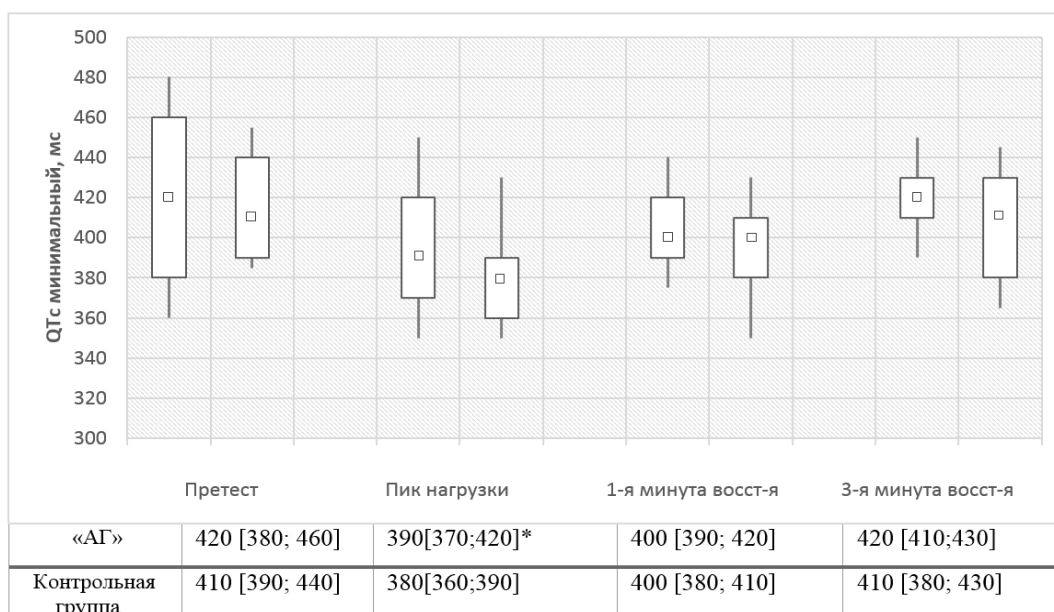


Рисунок 52 — Межинтервальное сравнение средних значений QTс мин. в подгруппе «АГ(э)» на фоне тредмил-тестирования

В подгруппе «АГ(э)» средние значения интервала QTс мин. были статистически значимо выше, чем в контрольной группе на максимальной ступени нагрузки ($p < 0,05$). В претесте и на всем протяжении периода восстановления значения интервала QTс мин. обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$). Верхнюю границу нормы (440мс) в течение всего времени исследования значение QTс мин. в подгруппе «АГ(э)» не достигает (см. Рисунок 53).

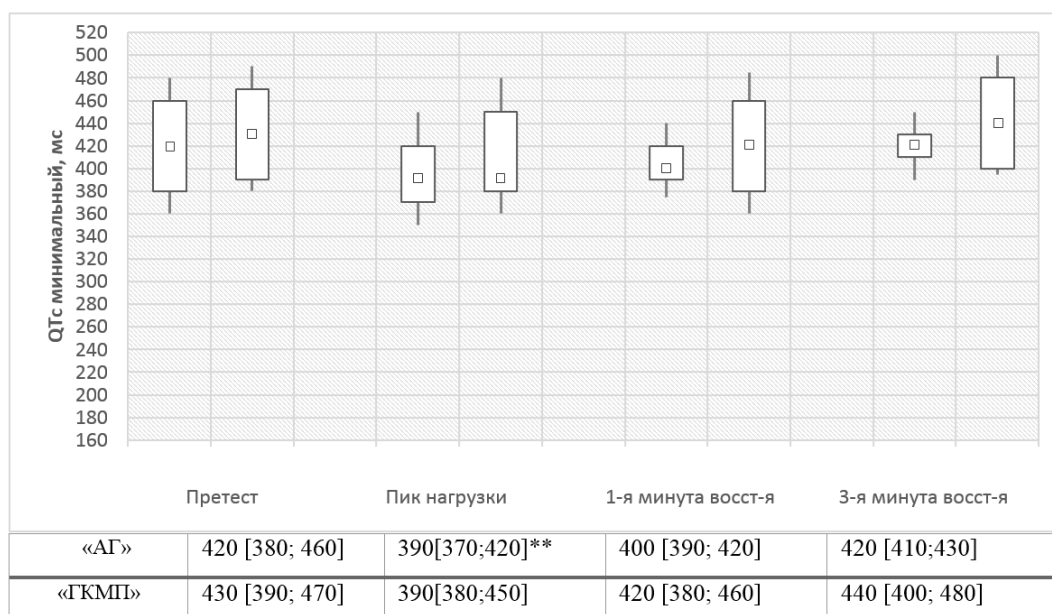
В подгруппе «АГ(э)» средние значения интервала QTс мин. статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на пике нагрузки. На этапе претеста. 1-й и

3-й минутах восстановительного периода значения в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 54).



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

Рисунок 53 — Интервал QTc мин. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)



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

Рисунок 54 — Интервал QTc мин. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

Интервал QTс максимальный (QTс макс.) в подгруппе «АГ(э)» характеризовался нормальными показателями в претесте, статистически значимым повышением на пике нагрузки, достоверным снижением параметра к 1-й минуте восстановления и повышением на 3-й минуте восстановительного периода ($p<0,05$). В течение всего времени исследования соседние значения QTс макс. были статистически значимо различны между собой ($p<0,05$) (см. Рисунок 55).

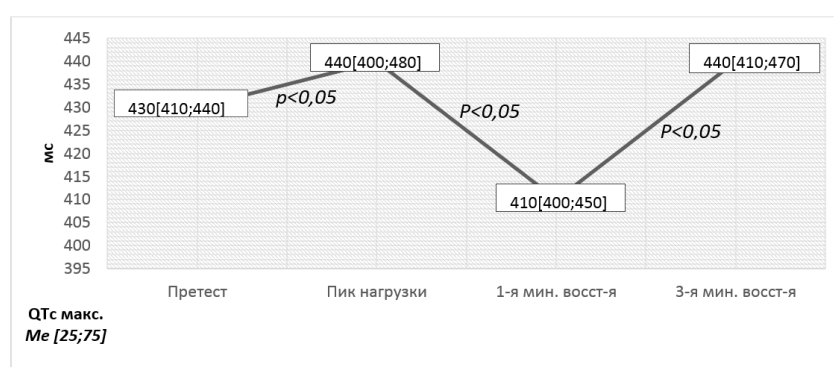
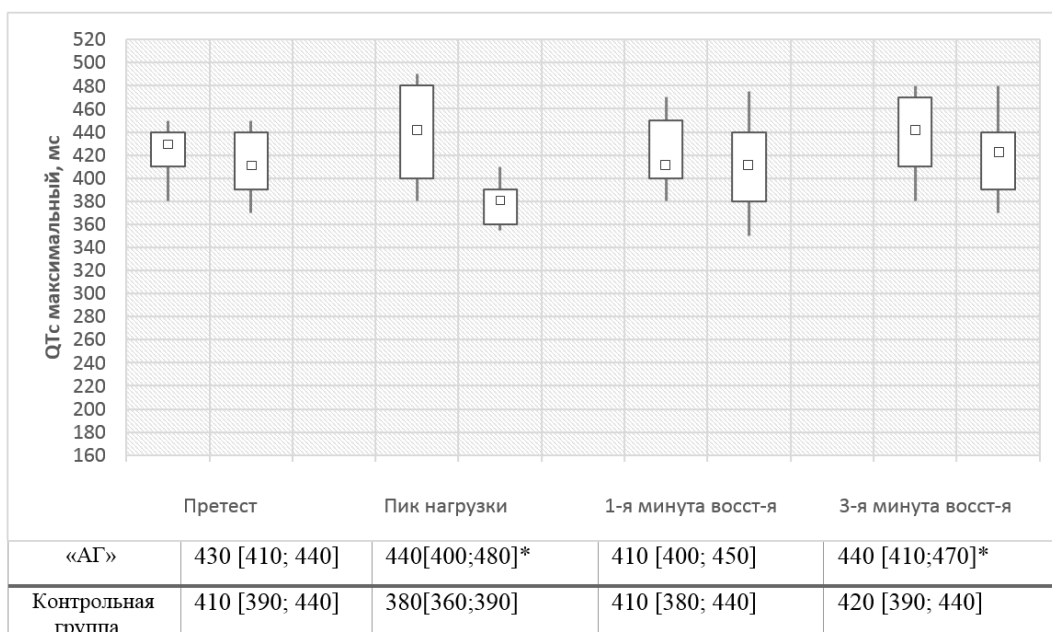


Рисунок 55 — Межинтервальное сравнение средних значений QTс макс. в подгруппе «АГ(э)»

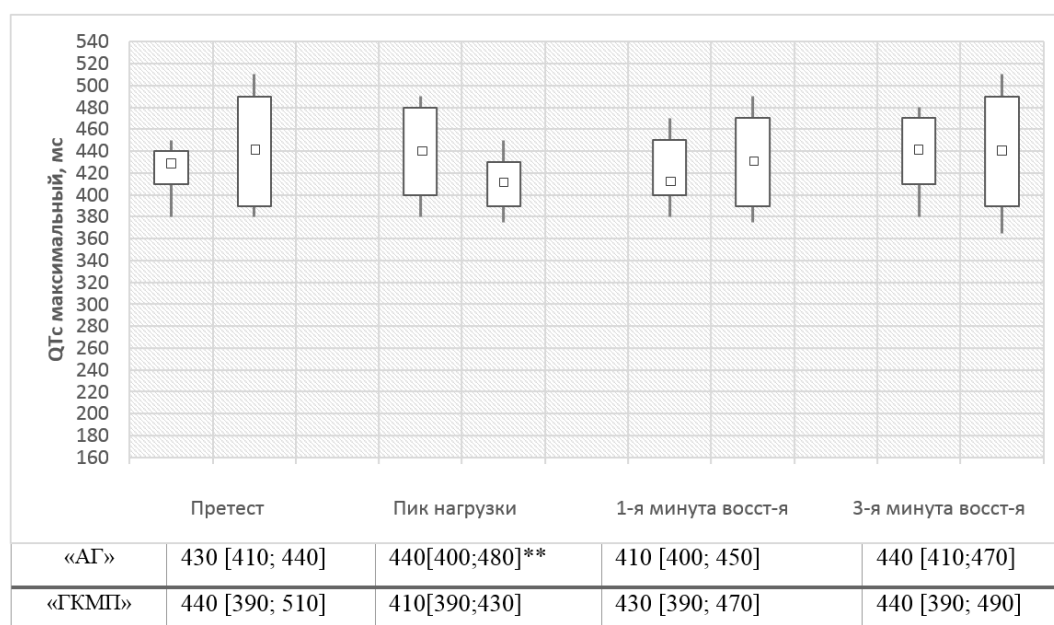


Примечание: * — достоверное различие с показателем контрольной группы ($p<0,05$)

Рисунок 56 — Интервал QTс макс. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В подгруппе «АГ(э)» средние значения интервала QTс макс. статистически значимо выше, чем в контрольной группе на максимальной ступени нагрузки и 3-й минуте восстановительного периода ($p < 0,05$). На этапе претеста и в течение восстановительного периода данные значения в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$). Средние значения QTс макс. в подгруппе «АГ(э)» достигали верхнюю границу нормы (440мс) на пике нагрузки и 3-й минуте восстановления (см. Рисунок 56).

В подгруппе «АГ(э)» средние значения интервала QTс макс. статистически значимо выше, чем в группе «ГКМП» на максимальной ступени нагрузки ($p < 0,05$). На этапе претеста и в периоде восстановления данные значения в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 57).



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

Рисунок 57 — Интервал QTс макс. на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

Пространственная дисперсия реполяризации скорректированного интервала QT ($dQTc$) в подгруппе «АГ(э)» характеризовалась стагнационным средним показателем в течение всего периода исследования ($p > 0,05$) (см. Рисунок 58).

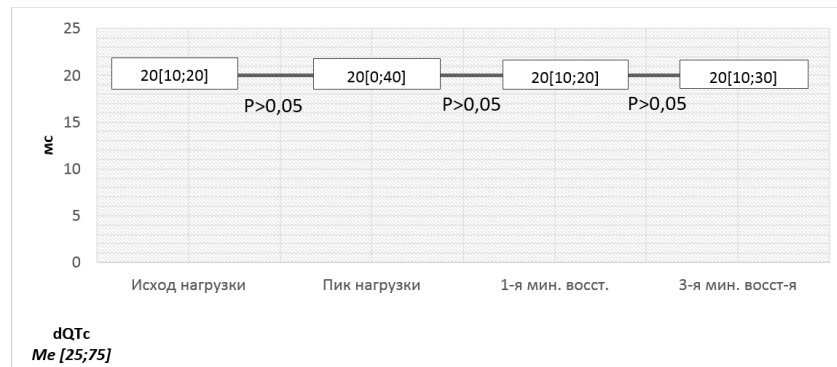
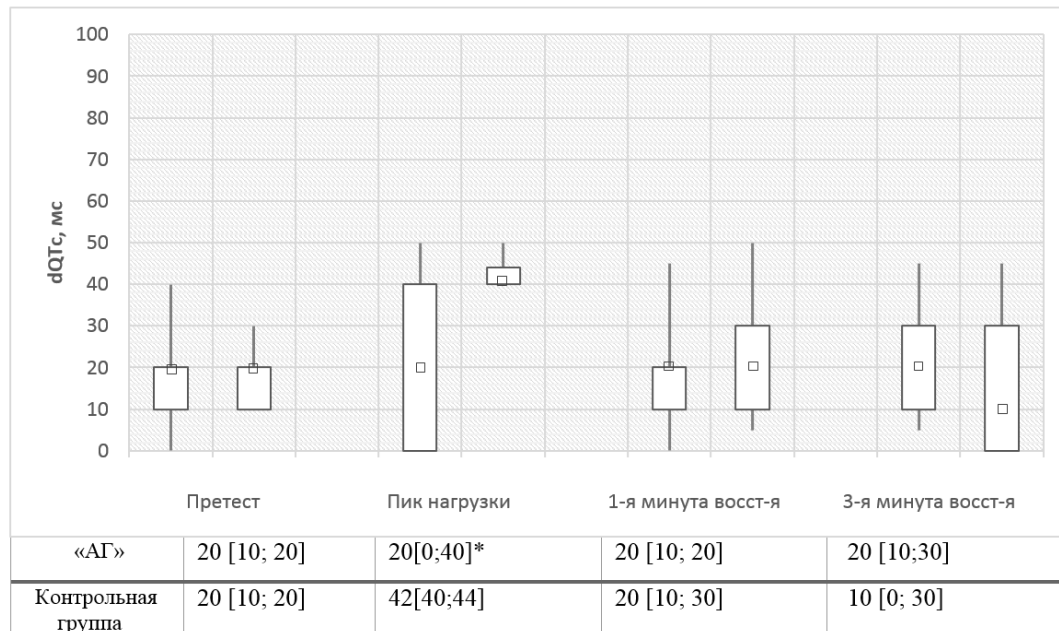


Рисунок 58 — Межинтервальное сравнение средних значений dQTc в подгруппе «АГ(э)»

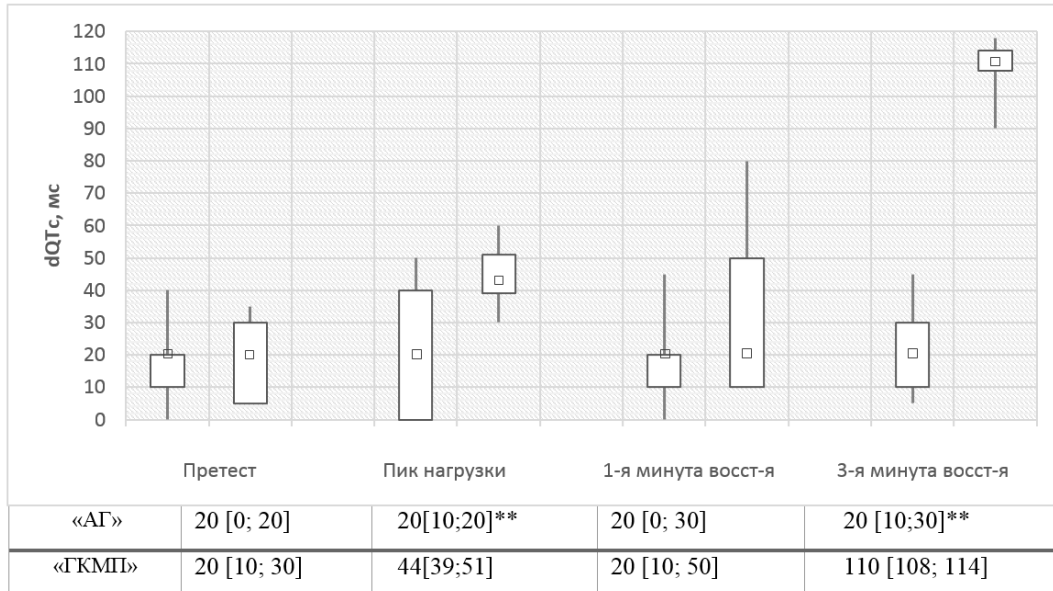
В подгруппе «АГ(э)» средние значения dQTc были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе на максимальной степени нагрузки ($p < 0,05$). В претесте и в периоде восстановления данные значения в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 59).



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

Рисунок 59 — Пространственная дисперсия реполяризации dQTc на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В подгруппе «АГ(э)» средние значения dQTc были статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на максимальной степени нагрузки и 3-й минуте восстановительного периода ($p < 0,05$). В претесте и на 1-й минуте восстановления данные значения в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 60).



Примечание: ** - достоверное различие с показателем группы «ГКМП» ($p < 0,05$)
 Рисунок 60 — Пространственная дисперсия реполяризации dQTc на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

Интервал T_{peak} в подгруппе «АГ(э)» характеризовался статистически значимым снижением показателя на пике нагрузки и 1-й минуте периода восстановления и достоверным подъемом параметра на 3-й минуте восстановления ($p < 0,05$) (см. Рисунок 61).

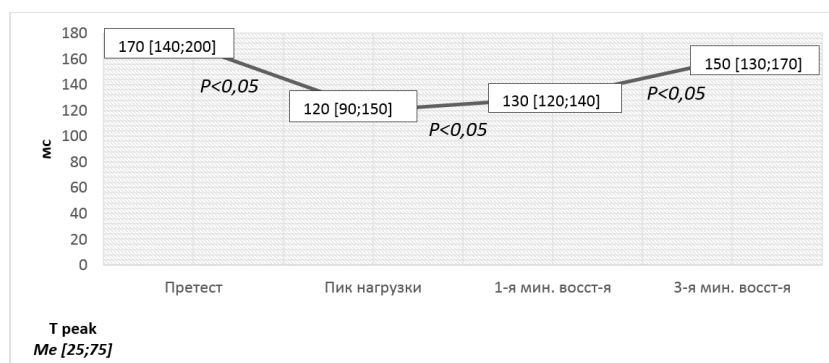
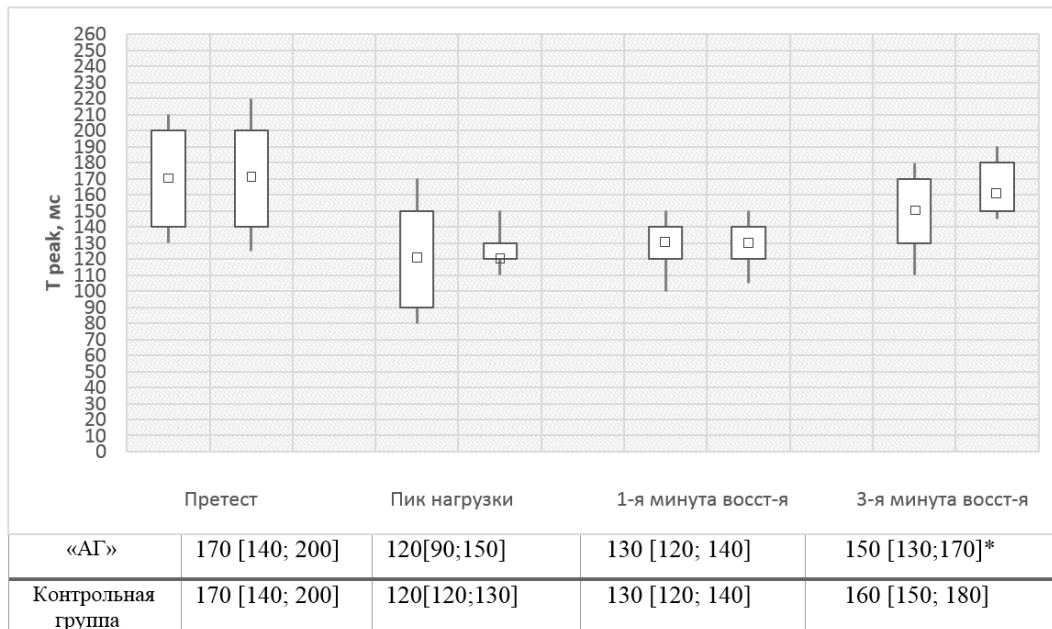


Рисунок 61 — Межинтервальное сравнение средних значений T_{peak} в подгруппе «АГ(э)»

В подгруппе «АГ(э)» средние значения T_{peak} были статистически значимо ниже значений контрольной группы на 3-й минуте восстановления ($p<0,05$). В претесте, на пике нагрузки и на 1-й минуте восстановительного периода средние показатели T_{peak} обеих групп сопоставимы ($p>0,05$) (см. Рисунок 62).



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

Рисунок 62 — Интервал T_{peak} на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

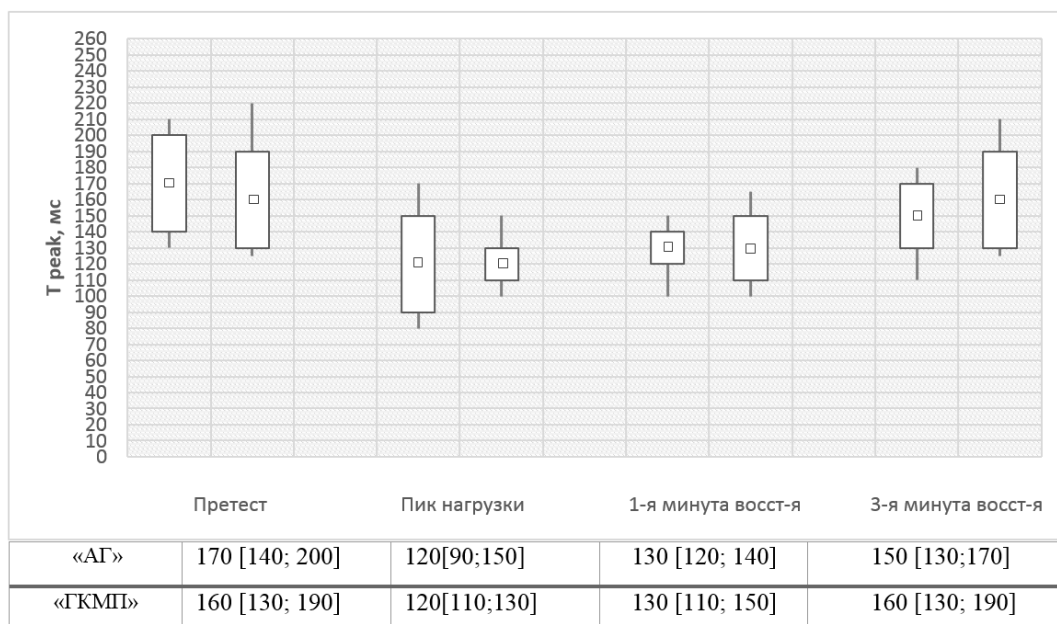


Рисунок 63 — Интервал T_{peak} на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

В подгруппе «АГ(э)» средние значения T_{peak} статистически значимо не отличались от значений группы «ГКМП» в течение всего времени исследования ($p>0,05$) (см. Рисунок 63).

Интервал T_{end} в подгруппе «АГ(э)» характеризовался статистически значимым снижением показателя на пике нагрузки и достоверным подъемом на 1-й и 3-й минутах восстановительного периода ($p<0,05$). Соседние значения T_{end} в течение всего исследования были статистически значимо различны между собой ($p<0,05$) (см. Рисунок 64).

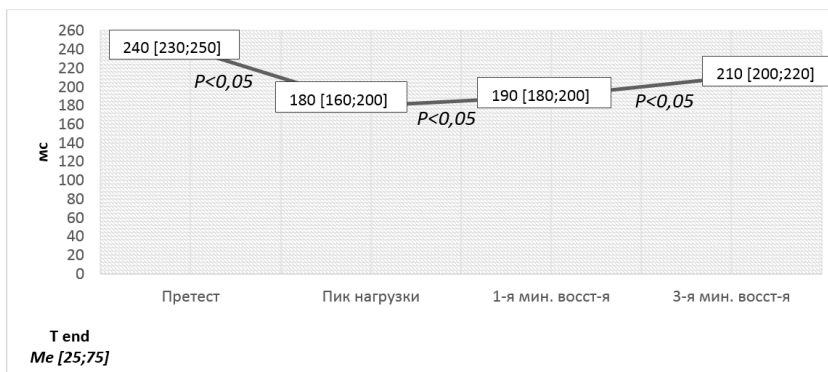


Рисунок 64 — Межинтервальное сравнение средних значений T_{end} в подгруппе «АГ(э)»

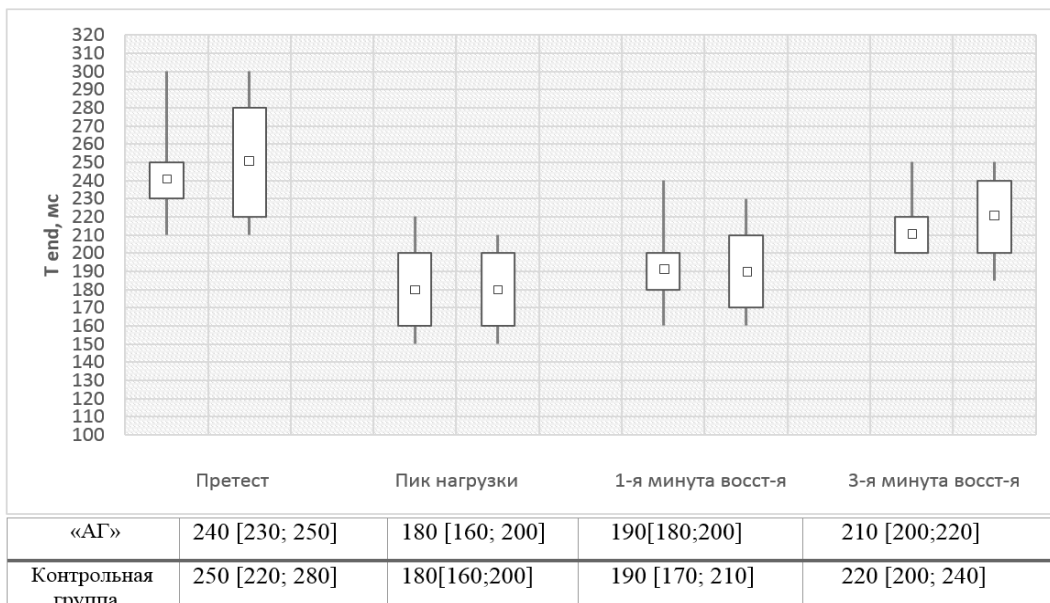
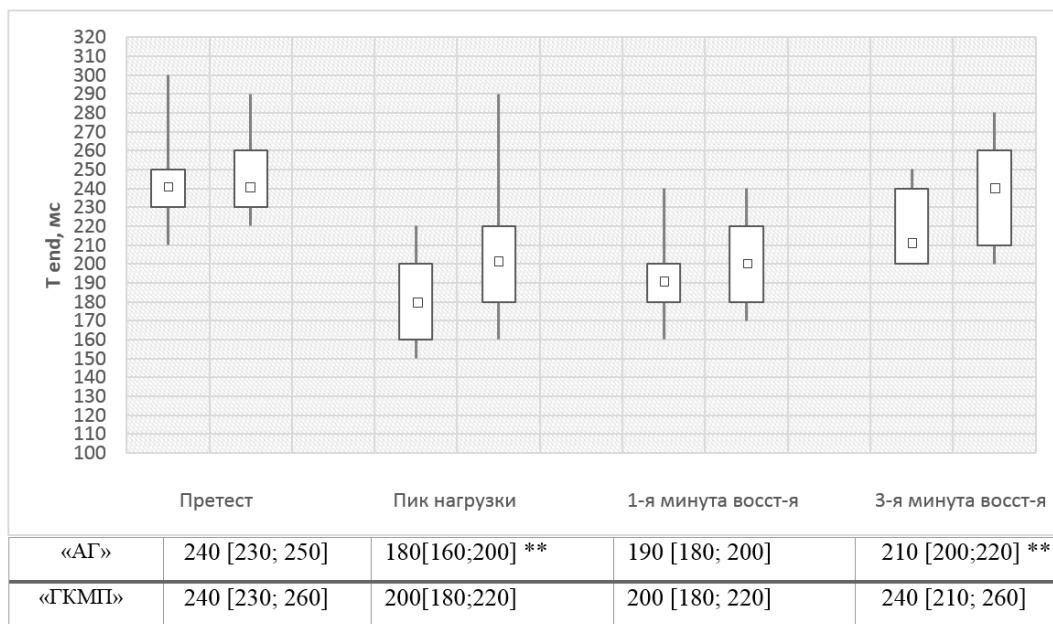


Рисунок 65 — Интервал T_{end} на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В подгруппе «АГ(э)» средние значения T_{end} статистически значимо не отличались от значений контрольной группы в течение всего времени исследования ($p>0,05$) (см. Рисунок 65).

В подгруппе «АГ(э)» средние значения T_{end} были статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на максимальной ступени нагрузки и 3-й минуте восстановления. В претесте и на 1-й минуте периода восстановления показатели T_{end} обеих групп были сопоставимы ($p>0,05$) (см. Рисунок 66).



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

Рисунок 66 — Интервал T_{end} на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

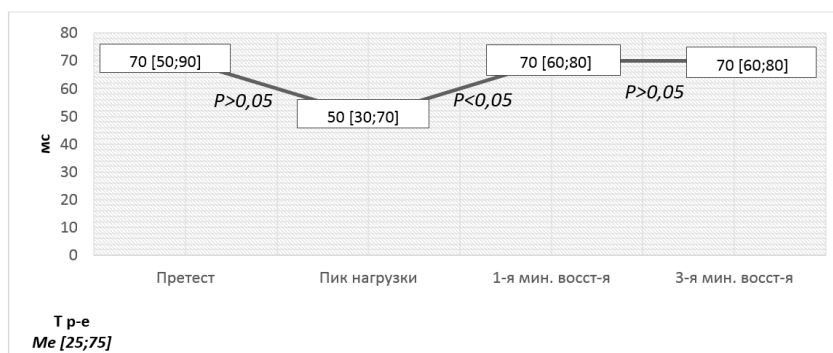
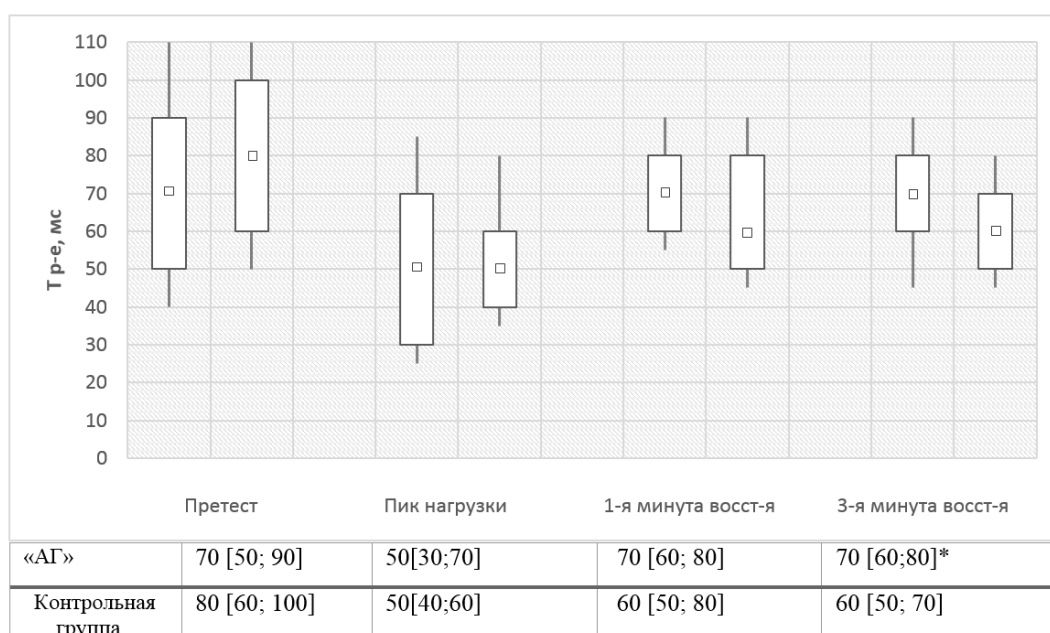


Рисунок 67 — Межинтервальное сравнение средних значений T_{re} в подгруппе «АГ(э)»

Трансмуральная дисперсия реполяризации - интервал T peak-end (T p-e) в подгруппе «АГ(э)» соответствует нормальным значениям в претесте, статистически значимо снижается на пике нагрузки, достоверно повышается на 1-й минуте восстановления ($p > 0,05$). Соседние значения T p-e 1-й и 3-й минут восстановительного периода сопоставимы ($p < 0,05$) (см. Рисунок 67).

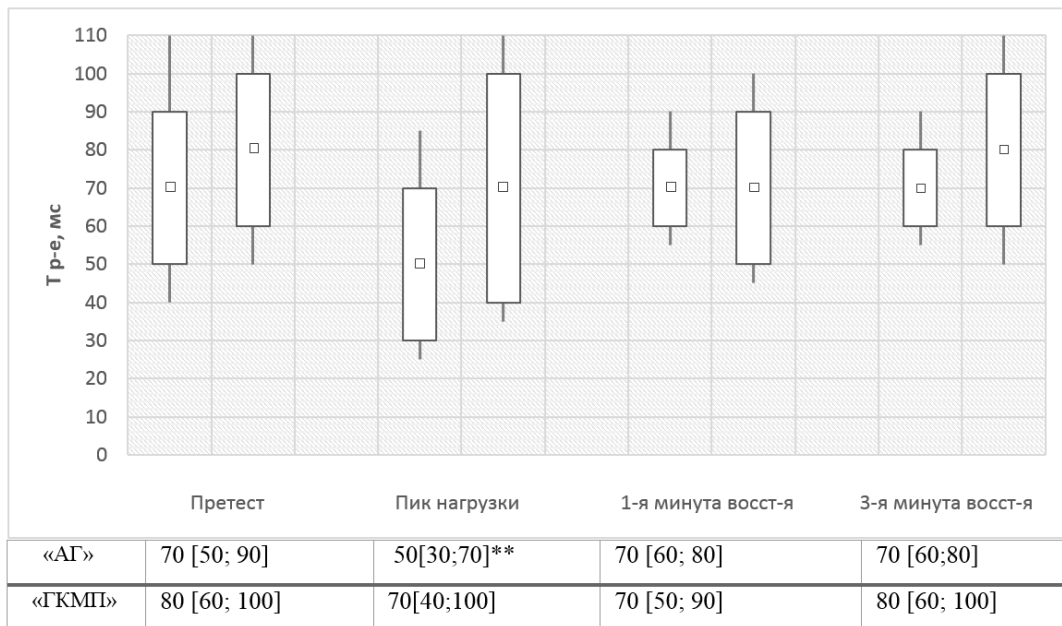
В подгруппе «АГ(э)» средние значения T p-e были статистически значимо выше значений контрольной группы на 3-й минуте восстановления ($p < 0,05$). На этапе претеста, максимальной степени нагрузки и 1-й минуте восстановления средние показатели T p-e в обеих группах сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 68).



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

Рисунок 68 — Интервал T p-e на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и контрольной группе (боксы справа)

В подгруппе «АГ(э)» средние значения T p-e были статистически значимо ниже, чем в группе «ГКМП» на максимальной степени нагрузки ($p > 0,05$). На 1-й и 3-й минутах восстановительного периода средние показатели T p-e обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$) (см. Рисунок 69).



Примечание: ** - достоверное различие с показателем группы «ГКМП» ($p < 0,05$).

Рисунок 69 — Интервал Т р-е на этапах тредмил-тестирования с ДФН в подгруппе «АГ(э)» (боксы слева) и группе «ГКМП» (боксы справа)

Таким образом, при оценке динамики пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне проведения тредмил-тестирования в подгруппе пациентов с эксцентрической гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензии («АГ(э)»), значения данных параметров по большей части оставались сопоставимыми со значениями группы контроля на протяжении всего времени исследования. Было отмечено достоверное превышение показателя трансмуральной дисперсии реполяризации (Тр-е) на 3-й минуте периода восстановления ($p < 0,05$), значение которого не превысило 75-й перцентиль нормальных значений.

Вместе с тем, средние значения пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации (dQT, dQTс, Тр-е) подгруппы «АГ(э)» на пике нагрузки и 3-й минуте восстановления были достоверно ниже, чем данные параметры в группе «ГКМП» ($p < 0,05$), что минимизирует риск развития кардиоваскулярных отклонений у пациентов с эксцентрической гипертрофией на фоне стабильной АГ.

3.2.3.2 Сравнительный анализ показателей процесса реполяризации у пациентов с эксцентрической и концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензии

При сравнении динамики параметров пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации обеих подгрупп «АГ» – у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка («АГ(к)») относительно первой подгруппы с эксцентрической гипертрофией миокарда («АГ(э)») отмечались достоверно повышенные значения параметров пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации (dQT, dQTc, Tp-e) на этапах пика нагрузки и 3-й минуты восстановительного периода (см. Таблицу 20).

Таблица 20 — Сравнительный анализ показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации в подгруппах «АГ(э)» и «АГ(к)»

«АГ(э)» Me [25;75]	dQT, мс	dQTc, мс	Tp-e, 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	dQTc, мс	Tp-e, 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)»

3.2.4 Многофакторный корреляционный анализ взаимосвязи между параметрами процесса реполяризации на фоне ДФН, структурно-морфологическими показателями левого желудочка, показателями СМАД в группе «АГ»

В группе «АГ» проводился многофакторный корреляционный анализ взаимосвязи между структурно-морфологическими показателями левого

желудочка и всеми параметрами процесса реполяризации на фоне ДФН, представленными в данном исследовании.

Была выявлена статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь между показателем ИММЛЖ и параметром трансмуральной дисперсии реполяризации (Tr-e) на 1-й минуте восстановительного периода ($p < 0,05$), а также умеренная обратная корреляционная связь между показателями КДД, ММЛЖ, ТЗСЛЖ и параметром реполяризации T peak на этапе претеста и на максимальной степени нагрузки ($p < 0,05$) (см. Таблицу 21). На остальных этапах тестирования статистически значимой корреляционной взаимосвязи между структурно-морфологическими показателями и параметрами реполяризации выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 21 — Корреляционный анализ структурно-морфологических показателей левого желудочка и параметров реполяризации на фоне ДФН в группе «АГ»

Статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь				
Пара показателей	Этап ДФН	R	P	95% CI
ИММЛЖ – Tr-e	1-я минута восстановления	0,38	0,04	0,01-0,65
Статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь				
КДД – T peak	претест	-0,45	0,01	-0,7 – -0,1
ММЛЖ – T peak	претест	-0,42	0,02	-0,68 – -0,07
ТЗСЛЖ – T peak	макс. степень нагрузки	-0,52	0,02	-0,78 – -0,11

Также была выявлена умеренная прямая корреляционная связь перцентиля САД в дневное время с уровнем Tr-e на максимальной степени нагрузки ($R=0,18$; $P=0,02$); перцентиля САД в дневное время с уровнем dQTc на 3-й минуте восстановительного периода ($R=0,17$; $P=0,04$). Корреляционной связи между перцентилем САД в ночное время и ДАД в дневное и ночное время с параметрами реполяризации выявлено не было ($P > 0,05$).

Была выявлена корреляционная связь между перцентилем САД в дневное время и показателем ИММЛЖ в группе «АГ» ($R=0,24$; $P=0,03$).

Корреляционной связи между перцентилем САД и ДАД в ночное время и структурно-морфологическими показателями выявлено не было ($P>0,05$).

3.3 Содержание натрийуретических пептидов в плазме крови у детей с гипертрофией миокарда левого желудочка

Для оценки степени ремоделирования миокарда и выявления сердечной недостаточности всем пациентам была проведена оценка содержания натрийуретических пептидов (ANP и NT-proBNP) в плазме.

При сравнительном анализе уровня концентрации ANP и NT-proBNP в подгруппах детей группы «АГ» с эксцентрической и концентрической гипертрофией статистически значимого различия в значениях получено не было ($p>0,05$) (см. Таблицу 22), в связи с чем было принято решение включать в дальнейшее межгрупповое сравнение средние значения ANP и NT-proBNP всей группы исследования «АГ».

Таблица 22 – 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)»	<i>P</i>
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

3.3.1 Содержание предсердного натрийуретического пептида ANP в плазме крови в группе «Спортсмены»

В группе «Спортсмены» среднее значение концентрации ANP в плазме крови статистически значимо не отличается от контрольной группы ($p>0,05$). Вместе с тем, среднее значение концентрации ANP в группе «Спортсмены» достоверно ниже показателя группы «ГКМП» ($p<0,05$) (см. Таблицу 23), что соответствует критериям диагностики ХСН (повышение уровня ANP $\geq 55\%$ от нормы) у пациентов с ГКМП.

Таблица 23 — Межгрупповое сравнение содержания предсердного натрийуретического пептида (ANP) в группе «Спортсмены» с группой «ГКМП» и контрольной группой

Показатель <i>Me [25;75]</i>	«Спортсмены»	ГКМП	Контрольная группа
ANP, нмоль/л	0,65[0,52;0,85]**	1,72[0,89;2,15]	0,63[0,58;0,71]

** - статистическая значимость различий показателей относительно группы «ГКМП» ($p < 0,02$)

Корреляционной взаимосвязи уровня ANP с параметрами реполяризации на фоне ДФН и со структурно-морфологическими показателями в группе «Спортсмены» не выявлено ($p > 0,05$).

Также не было выявлено корреляционной взаимосвязи уровня ANP с перцентилем САД и ДАД в дневное и ночное время ($p > 0,05$) (см. Таблицу 24).

Таблица 24 — Корреляционная связь уровня ANP в плазме крови с систолическим и диастолическим АД в дневное и ночное время по результатам СМАД в группе «Спортсмены»

ANP \ АД	R	p
САД день	0,12	0,7
ДАД день	0,35	0,17
САД ночь	0,33	0,18
ДАД ночь	0,18	0,46

3.3.2 Содержание натрийуретического пептида NT-proBNP в плазме крови в группе «Спортсмены»

Средний уровень концентрации NT-proBNP в группе «Спортсмены» статистически значимо не отличается от контрольной группы ($p > 0,05$). Среднее значение концентрации NT-proBNP в группе «Спортсмены» достоверно ниже показателя группы «ГКМП» ($p < 0,05$) (см. Таблицу 25), что соответствует критериям диагностики ХСН (повышение уровня NT-proBNP до 70% от нормы) в группе «ГКМП» [152].

Таблица 25 — Межгрупповое сравнение содержания натрийуретического пептида NT-proBNP в группе «Спортсмены» с группой «ГКМП» и контрольной группой

Показатель <i>Me [25;75]</i>	Спортсмены	ГКМП	Контрольная группа
NT-proBNP, пг/мл	231,02[32,14;437,25]**	856,36 [500,88;1155,22]	249,65[59,27;256,92]

Примечание: ** - статистическая значимость различий показателей относительно группы «ГКМП» ($p < 0,001$)

Корреляционной взаимосвязи уровня NT-proBNP с параметрами реполяризации на фоне ДФН и со структурно-морфологическими показателями в группе «Спортсмены» не выявлено ($p > 0,05$).

Также не было выявлено корреляционной взаимосвязи уровня NT-proBNP с перцентилем САД и ДАД в дневное и ночное время ($p > 0,05$) (см. Таблицу 26).

Таблица 26 — Корреляционная связь уровня NT-proBNP в плазме крови с систолическим и диастолическим АД в дневное и ночное время по результатам СМАД в группе «Спортсмены»

NT-proBNP АД	R	p
САД день	0,11	0,9
ДАД день	0,46	0,18
САД ночь	0,26	0,28
ДАД ночь	0,14	0,35

3.3.3 Содержание предсердного натрийуретического пептида ANP в плазме крови в группе «АГ»

В группе «АГ» среднее значение концентрации ANP в плазме крови оценивалось статистически значимо выше, чем в контрольной ($p < 0,05$), что может являться критерием скрытой сердечной недостаточности у пациентов группы «АГ». Вместе с тем, ANP в группе «АГ» достоверно ниже, чем в группе «ГКМП» ($p < 0,05$) (см. Таблицу 27), что соответствует критериям диагностики ХСН (повышение уровня ANP $\geq 55\%$ от нормы) в группе «ГКМП».

Таблица 27 — Межгрупповое сравнение содержания ANP в группе «АГ» с группой «ГКМП» и контрольной группой

Показатель <i>Me [25;75]</i>	«АГ»	«ГКМП»	Контрольная группа
ANP, нмоль/л	0,97[0,9;1,00]***	1,72[0,89;2,15]	0,63[0,58;0,71]

Примечание: * - статистическая значимость различий показателей относительно контрольной группы ($p < 0,02$)

** - статистическая значимость различий показателей относительно группы «ГКМП» ($p < 0,02$)

Выявлена статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь между уровнем ANP и параметрами реполяризации: Т peak - в претесте и Тр-е - на 3-й минуте восстановительного периода в группе «АГ» (см. Таблицу 28).

Таблица 28 — Корреляционный анализ ANP и параметров реполяризации на фоне ДФН в группе «АГ»

Пара показателей	Этап ДФН	R	P	95% CI
ANP – Тр-е	Претест	0,42	0,02	0,06-0,68
ANP – Т peak	3-я минута восстановления	0,4	0,03	0,03-0,67

Статистически значимой корреляционной связи между ANP и структурно-морфологическими параметрами левого желудочка выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 29 — Корреляционная связь уровня ANP в плазме крови с систолическим и диастолическим АД в дневное и ночное время по результатам СМАД в группе «АГ»

АД \ ANP	R	P
САД день	0,12	0,03
ДАД день	0,35	0,17
САД ночь	0,33	0,18
ДАД ночь	0,18	0,46

Проводилась оценка корреляционной взаимосвязи ANP с перцентилем САД и ДАД в дневное и ночное время, была выявлена умеренная прямая корреляционная связь ANP с среднедневным САД ($p < 0,05$) (см. Таблицу 29).

3.3.4 Содержание натрийуретического пептида NT-proBNP в плазме крови в группе «АГ»

В группе «АГ» среднее значение концентрации NT-proBNP в плазме крови статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), не превышая при этом значение 75-го квартиля группы контроля, что может являться критерием скрытой сердечной недостаточности у пациентов группы «АГ». Количество обследованных пациентов группы «АГ» со значением концентрации NT-proBNP выше 75-го квартиля значений группы контроля (565,92 пг/мл) составило 40% от всех исследуемых в группе «АГ», что значимо коррелирует с более длительной продолжительностью течения артериальной гипертензии и видом ремоделирования миокарда у части пациентов данной группы. Вместе с тем, NT-proBNP в группе «АГ» достоверно ниже, чем в группе «ГКМП» ($p < 0,05$) (см. Таблицу 30), что соответствует критериям диагностики ХСН (повышение уровня NT-proBNP $\geq 70\%$ от нормы) в группе «ГКМП».

Таблица 30 — Межгрупповое сравнение содержания натрийуретического пептида NT-proBNP в группе «АГ» с группой «ГКМП» и контрольной группой

Показатель <i>Me [25;75]</i>	«АГ»	«ГКМП»	Контрольная группа
NT-proBNP, пг/мл	501,17 [410,05;580,12]*,**	856,36[500,88;1155,22]	249,65[59,27;565,92]

Примечание: * - статистическая значимость различий показателей относительно контрольной группы ($p < 0,02$)

** - статистическая значимость различий показателей относительно группы «ГКМП» ($p < 0,02$)

Таблица 31 — Корреляционный анализ NT-proBNP и параметров реполяризации на фоне ДФН в группе «АГ»

Пара показателей	Этап ДФН	R	P	95% CI
NT-proBNP – Tr-e	Претест	0,40	0,03	0,02-0,60
NT-proBNP – T peak	3-я минута восстановления	0,38	0,04	0,02-0,61

Выявлена статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и параметрами реполяризации T peak, Tr-e в

претесте и на 3-й минуте восстановительного периода (см. Таблицу 31). Статистически значимой корреляционной связи между NT-proBNP и структурно-морфологическими параметрами левого желудочка выявлено не было ($p > 0,05$).

В группе «АГ» проводилась оценка корреляционной взаимосвязи NT-proBNP с параметрами САД и ДАД в дневное и ночное время, была выявлена умеренная прямая корреляционная связь NT-proBNP с показателем САД в дневное время (см. Таблицу 32).

Таблица 32 — Корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в плазме крови с систолическим и диастолическим АД в дневное и ночное время по результатам СМАД в группе «АГ»

АД \ NT-proBNP	R	P
САД день	0,16	0,02
ДАД день	0,31	0,14
САД ночь	0,32	0,18
ДАД ночь	0,19	0,41

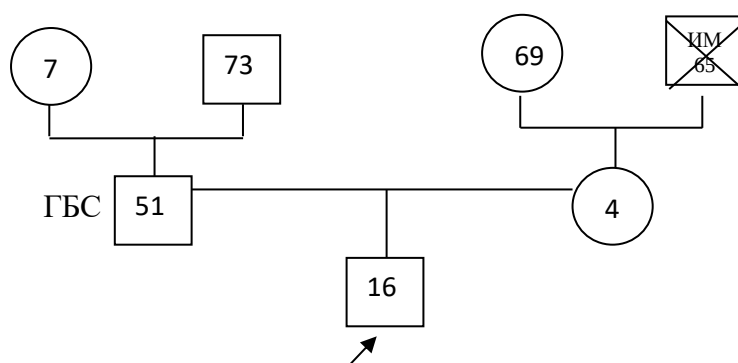
Гипертрофия миокарда при артериальной гипертензии ассоциируется с повышением концентрации ANP и NT-proBNP в плазме крови, что отражает патологический характер ремоделирования миокарда. Уровень ANP и NT-proBNP в группе «АГ» находится в диапазоне умеренно повышенных значений, что достоверно ниже по сравнению с группой «ГКМП». Выявленное повышение ANP и NT-proBNP в группе «АГ» может быть критерием возникновения скрытой сердечной недостаточности и требует коррекции терапии.

Клинический пример

Мальчик А., 17 лет.

Ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений. Из перенесенных заболеваний – ветряная оспа в 13 лет.

Наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системыотягощена – у отца мальчика – гипертоническая болезнь сердца, дед умер от инфаркта миокарда в 65 лет.



Ребенок спортсмен. С 13 лет занимается академической греблей. Тренировочный процесс - не менее 20 часов в неделю, включающий скоростно-силовые упражнения на гребном эргометре, бег в аэробной пульсовой зоне в течение 40 минут.

По катamnестическим данным при плановой диспансеризации в возрасте 14 лет впервые было выявлено умеренно повышенное артериальное давление в покое (до 135/90мм рт. ст.). До 16 лет антигипертензивная терапия не назначалась, ребенок в динамике не наблюдался, от тренировок и соревнований отведен не был. В феврале 2014 года с жалобами на стабильно высокое артериальное давление мальчик впервые поступил на госпитализацию в отделение кардиоревматологии НИКИ Педиатрии с диагнозом «Артериальная гипертензия».

При обследовании: в клинических анализах крови и мочи патологии выявлено не было. Биохимические параметры сыворотки крови - в пределах возрастной нормы. По результатам ЭКГ – миграция суправентрикулярного водителя ритма на фоне регулярной ЧСС=65-73уд/мин. Горизонтальное направление электрической оси сердца. ЭКГ- признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Интервалы QT, QTc в норме (<440мс).

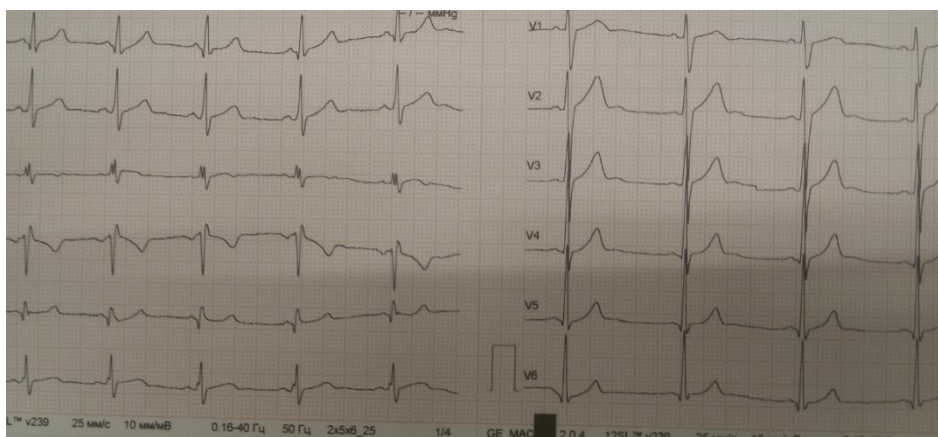


Рисунок 70 – Электрокардиограмма в покое, снятая при поступлении в стационар

По данным эхокардиографического исследования была диагностирована концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Было отмечено увеличение массы миокарда ЛЖ до 272г ($N < 204$ г) (формула Devereux), индекс массы миокарда левого желудочка, рассчитанный по формуле de Simone составил 48,76 г/рост^{2,7} ($N < 39,4$), относительная толщина стенки составила 0,42 ($< 0,41$). Пороков сердца выявлено не было. Сократительная способность миокарда и диастолическая функция не нарушены.

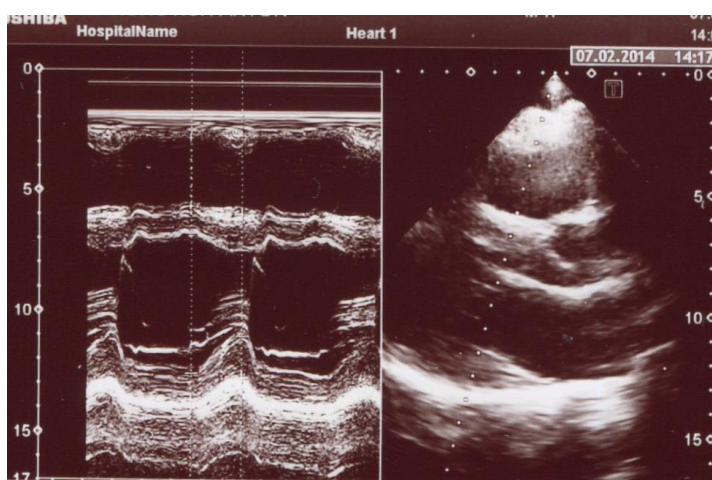


Рисунок 71 – Эхокардиограмма, снятая при поступлении в стационар

По данным УЗИ почек патологии выявлено не было.

По результатам проведенного Эхо-КГ пациент был включен в подгруппу с концентрической гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензии.

При проведении СМАД было выявлено повышение среднесуточного артериального давления (САД) до 142 мм рт. ст. на фоне синусового ритма, максимальное артериальное давление составило 152 мм рт. ст. во время ночного сна. Средненочное САД соответствует 134 мм рт. ст. Среднеинтегральное дневное и ночное САД оценивалось, как повышенное.

По данным холтеровского мониторинга у ребенка была отмечена умеренная среднесуточная брадикардия, ЧСС=58 уд/мин. Нарушений ритма сердца, нарушений проведения электрического импульса выявлено не было.

При проведении тредмил-тестирования был выявлен систолодиастолический гипертонический тип гемодинамики. Общее время нагрузки составило 10 мин. 18 сек. В исходе регистрировалась незначительная синусовая тахикардия, ЧСС=91 уд/мин., АД=132/85 мм рт. ст. На пике нагрузки (3-я ступень, скорость 5,5 км/ч, наклон дорожки 14%) при ЧСС=141 уд/мин был отмечен неадекватный подъем АД до 200/120 мм рт. ст.; регистрировалось нарушение процесса реполяризации в виде диффузного снижения з.Т. Отмечалось замедление восстановления ЧСС и АД (к 4-й минуте восстановления ЧСС=112 уд/мин., АД=140/90 мм рт. ст.) Толерантность к физической нагрузке средняя - 10,1 METS.

При оценке значений пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на пике нагрузки и 3-й минуте восстановления было выявлено удлинение показателя dQTc (до 95 мс и 100 мс соответственно) и трансмуральной дисперсии реполяризации (Tr-e) (до 98 мс и 105 мс соответственно). Значения данных показателей достоверно превышали средние нормальные значения на выше описанных этапах тестирования ($p < 0,05$) и были сопоставимы со средними значениями dQTc и Tr-e подгруппы «АГ» с концентрической гипертрофией миокарда ($p > 0,05$).

По результатам анализов концентрации натрийуретических пептидов в плазме крови (ANP и NT-proBNP) у ребенка отмечалось умеренное превышение значений ANP до 109 нмоль/мл (при норме 92-100 нмоль/мл); NT-proBNP до 485 пг/мл (при норме до 334 пг/мл).

Мальчику было рекомендовано отведение от тренировок и была назначена антигипертензивная терапия и-АПФ в возрастной дозировке (Моноприл - 15 мг/сут.). Пациент был выписан домой с диагнозом: артериальная гипертензия 1-2 степени с поражением органов мишеней в виде концентрической гипертрофии миокарда. Высокий риск.

В ноябре 2014 г. (через 9 месяцев) ребенок вновь поступил в отделение кардиоревматологии НИКИ Педиатрии для планового обследования, диагностики и коррекции терапии.

Клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови - соответствовали норме. На стандартной ЭКГ в покое регистрировалась миграция суправентрикулярного водителя ритма, ЧСС=78-84 уд/мин. Горизонтальное направление ЭОС. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

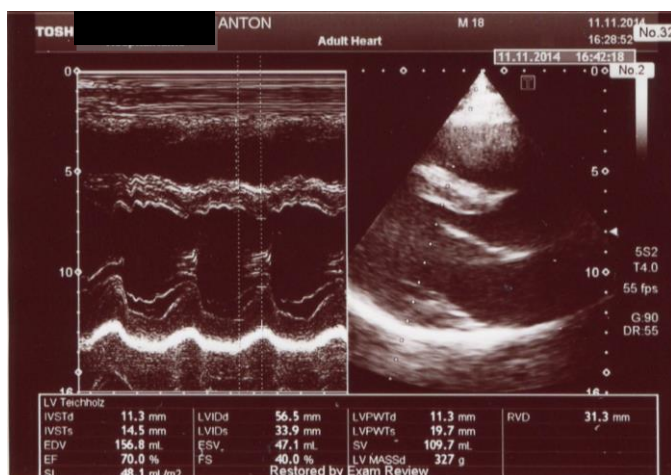


Рисунок 72 – Эхокардиограмма, снятая через 9 месяцев после первичной госпитализации

По данным Эхо-КГ в сравнении с исследованием от февраля 2014 г. сохранялась концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, масса миокарда левого желудочка и ИММЛЖ с учетом роста ребенка на 2 см и

прибавки в весе на 3 кг, оставались без изменения. Сократительная способность миокарда и диастолическая функция незначительно улучшились. В остальном динамика не наблюдалась.

По результатам СМАД среднеинтегральное САД составило 132,1 мм рт.ст. – незначительно повышенное, среднеинтегральное ДАД 70,6 мм рт. ст. – нормальное. Наибольшее САД -141 мм рт.ст., ДАД – 92мм рт.ст. Наименьшее САД - 105 мм рт.ст., ДАД - 47 мм рт.ст.

При проведении тредмил-теста сохранялся гипертонический систолодиастолический тип гемодинамики, однако показатели АД на пике нагрузки достоверно снизились, относительно предыдущего обследования (185/95мм рт.ст.), значительно возросла толерантность к физ. нагрузке (14.10 METS). Интервалы QT, QTс соответствовали норме ($QT/QTс=241/382$ мс).

При оценке показателей дисперсии реполяризации относительно предыдущего исследования, показатели dQTс и Tr-e на пиковой ступени нагрузки и 3-й минуте восстановления достоверно снизились (dQTс = 90мс и 95мс соответственно; Tr-e = 95мс и 90мс соответственно, $p<0,05$), оставаясь при этом выше средних показателей группы контроля ($p<0,05$). Антигипертензивная терапия и-АПФ в прежней дозировке была продолжена.

Представленный пример свидетельствует о том, что стабильная артериальная гипертензия, развившаяся у ребенка, профессионально занимающегося скоростно-силовым видом спорта является усугубляет развитие гипертрофии миокарда, исключая физиологический характер ремоделирования миокарда. Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка при длительно протекающей артериальной гипертензии у подростка-спортсмена является предиктором высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений, о чем свидетельствуют умеренное удлинение параметров пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне тредмил-тестирования, а также достоверное повышение контрольных средних значений натрийуретических пептидов А- и В- типов. Вместе с тем из данного примера видно, что при отведении ребенка

от выраженных физических нагрузок на период адекватной терапии и-АПФ, по данным повторных функционально-диагностических показателей, была отмечена достоверная положительная динамика.

Таким образом, гипертрофия миокарда в группе «Спортсмены» не сопряжена с повышением средних уровней ANP и NT-proBNP и удлинением показателей пространственной и трансмуральной дисперсией реполяризации выше нормальных показателей, что отражает физиологический характер ремоделирования миокарда и его благоприятное течение в обследованной группе атлетов.

Гипертрофия миокарда левого желудочка на фоне длительно протекающей артериальной гипертензии ассоциируется с достоверным увеличением биохимических показателей натрийуретических пептидов относительно группы контроля. У подгруппы пациентов с концентрическим типом гипертрофии миокарда на фоне АГ («АГ(к)») были выявлены достоверно более высокие значения параметров пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации в сравнении с подгруппой с эксцентрическим типом гипертрофии миокарда при АГ («АГ(э)»), что оправдывает риск развития нарушения сердечного ритма в перспективе у данных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Тенденции развития современного детского и юношеского спорта в нашей стране в последние годы уделяется огромное внимание. Забота о состоянии спортсменов юношеских составов, открытие новых спортивных школ, проведение международных соревнований среди юниоров в России сейчас является приоритетной задачей государства.

Очевидно, что эффективный результат в данном направлении невозможен без адекватного углубленного медицинского сопровождения, направленного на изучение молекулярных основ и тонких механизмов адаптации растущего организма к интенсивным физическим нагрузкам [3]. Состояние сердечно-сосудистой системы в условиях интенсивной физической нагрузки является одним из важнейших критериев оценки систематического спортивного воздействия на детский организм [20]. Также, учитывая высокую распространенность различных заболеваний и функциональных отклонений [2] у современных детей, становится понятным, что в этих условиях в соревновательный спорт наряду со здоровыми детьми вовлекается все больше носителей различных патологий, преобладающая часть из которых – сердечно-сосудистые.

Из современной литературы известно, что активная физическая нагрузка может оказывать адаптационно-приспособительный и даже негативный эффект, провоцируя аритмогенные нарушения и внезапную сердечную смерть у лиц с невыявленными различными врожденными патологиями, такими, как дефекты функционирования ионных каналов, кардиомиопатии, миокардиты, артериальная гипертензия [27,69,75,150]. Таким образом, изучение патофизиологических механизмов адаптации организма и оценка риска развития аритмогенных нарушений и ВСС особенно актуальны при медицинском обследовании детей и подростков, как занимающихся общей физической подготовкой, так и вовлеченных в профессиональный спорт высших достижений.

Гипертрофия миокарда левого желудочка является одной из наиболее распространенных и в то же время не до конца изученных проблем в детской кардиологии, ассоциирующейся с аритмогенными нарушениями, нередко внезапной сердечной смертью. Первичная гипертрофия миокарда классифицирующаяся, как гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), возникает на фоне мутации генов, кодирующих синтез белков миокарда [16, 147]. Длительное время ГКМП может протекать бессимптомно, и внезапная смерть нередко становится ее первым и единственным проявлением. Максимальная частота ВСС у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией относится к постподростковому возрасту [65]. Ежегодная смертность больных ГКМП может достигать 1-6% [19].

Также гипертрофия миокарда возникает вторично на фоне ремоделирования миокарда, обусловленного увеличением постнагрузки сердечной мышцы, характерной для артериальной гипертензии в следствие перегрузки давлением или объемом [133]. Выраженная физическая активность у спортсменов высших достижений также развивает гипертрофию миокарда, однако значительно медленнее, чем при патологическом генезе, в виде механизма адаптации сердечно-сосудистой системы [76].

Поскольку сердечно-сосудистая система является основной при адаптации организма к интенсивной физической нагрузке, наиболее доступным способом выявления и изучения нарушений ее деятельности является электрокардиографическая методика исследования, которая при проведении стресс-тестирования позволяет выявить те или иные дефекты, нарушения проведения возбуждения и автоматизма миокарда, как правило скрытые в покое [7,9,18,21]. По той причине, что у пациентов с ГМЛЖ на фоне АГ, а также у профессиональных спортсменов аритмогенные нарушения часто носят скрытый характер и не выявляются при стандартном обследовании, включая суточное холтеровское мониторирование, предпочтение в данной работе было отдано методу оценки основных ЭКГ-показателей в процессе дозированной физической нагрузки – тредмил-тестированию.

Среди ЭКГ- параметров наибольшей прогностической значимостью по мнению современных авторов обладают интервал QT, его производные (QTc, Tpeak, T end) и параметры пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации (dQT, dQTc, Tr-e) – предикторы фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти при многих сердечных патологиях [7, 9, 58, 62, 143].

Вместе с тем, реакция данных ЭКГ-параметров на дозированную физическую нагрузку и диапазоны их нормальных колебаний у детей различного пола и возраста в современной литературе освещены крайне скудно, что и продиктовало необходимость проведения исследования в данном направлении.

Все выше изложенное обосновало актуальность и **ЦЕЛЬ** настоящего исследования, заключающуюся в оценке изменений процесса реполяризации, формирующихся под влиянием гипертрофии миокарда левого желудочка у детей 14-17 лет.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

1. Оценить динамику показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки 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.

Нами было обследовано 138 детей в возрасте от 14 до 17 лет. Дети были разделены на 3 группы: первую группу составили 63 подростка-спортсмена (44 мальчика, 19 девочек), средний возраст $15,9 \pm 1$ г., с диагностированной на момент осмотра по результатам Эхо-КГ вторичной эксцентрической ($n=54$), либо концентрической ($n=9$) гипертрофией миокарда левого желудочка. Каждый из спортсменов являлся кандидатом в мастера спорта в своем виде, имел стаж занятий спортом высших достижений не менее 4-х лет с интенсивностью тренировок не менее 25 часов в неделю.

Вторую группу составили 30 пациентов (6 девочек, 24 мальчика), средний возраст $15,3 \pm 1,65$ г., страдающих длительной стабильной артериальной гипертензией 2-й степени, основным критерием включения которых так же, как и в первой группе была диагностированная по результатам Эхо-КГ вторичная эксцентрическая ($n=22$), либо концентрическая ($n=8$) гипертрофия миокарда левого желудочка.

Третью группу (сравнения) составили 15 пациентов, (9 мальчиков, 6 девочек), средний возраст 15 ± 1 г., страдающие первичной необструктивной симметричной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), (градиент давления по результатам Эхо-КГ не превышал 20 мм рт. ст.).

Контрольная группа включала 30 здоровых детей (16 мальчиков и 14 девочек), средний возраст $15,1 \pm 0,14$ лет с нормальными массово-ростовыми показателями, гармоничным (или умеренно дисгармоничным) физическим

развитием, нормальным АД, отнесенных к 1 и 2 группам здоровья, не имевших признаков поражения сердечно-сосудистой системы по данным клинического осмотра, ЭКГ и эхокардиографии.

В соответствии с поставленными задачами у всех детей помимо полного клинического, лабораторного и инструментального обследования проводилась оценка динамики процесса реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки при тредмил-тестировании. Изучалась динамика средних значений минимального и максимального интервалов QT, минимального и максимального скорректированных интервалов QT (QTc), которые рассчитывались по формуле Базетта. Проводилась оценка динамики производных значений интервала QT: дисперсии абсолютного и скорректированного интервалов QT (пространственная дисперсия реполяризации (dQT, dQTc); интервалов T peak, T end; показателя трансмуральной дисперсии реполяризации (Tp-e).

Для решения **первой задачи** были обследованы 30 здоровых детей группы контроля, из которых ни один не стоял на учете у кардиолога, не имел каких-либо жалоб на общее физическое состояние и не занимался спортом высших достижений. Всей группе было проведено тредмил-тестирование с дозированной физической нагрузкой по протоколу BRUCE модифицированный. В группе контроля динамика пространственной дисперсии реполяризации на фоне проведения нагрузочного тестирования соответствовала физиологическим закономерностям, предложенным в современных изданиях. Адаптация процесса реполяризации на этапах ДФН у здоровых детей выглядела, как снижение dQT на максимальной ступени нагрузки (26[23;29]мс относительно 10[10;20]мс) и дальнейшим возвращением к исходным значениям в период раннего восстановления. dQTc на максимальной нагрузке увеличилась на фоне нарушения адаптации интервала QT к ЧСС с дальнейшим возвращением к исходным значениям в период раннего восстановления. Максимальные численные значения dQT (10[10;20]мс) и dQTc (42[40;44]мс) можно сопоставить с представленными в публикации İmamoğlu E.Y. и соавт. (2016), где данные показатели у здоровых подростков на максимальной ступени нагрузки при

проведении стресс-тестирования были равны 21 ± 11 мс и 45 ± 27 мс соответственно [81]. Следует отметить, что параметры минимального и максимального интервалов QT и QTс в группе контроля в течение тестирования не выходили за границы представленных в литературе нормативов для динамической ЭКГ (480 мс) [17].

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 трансмуральной дисперсии реполяризации (интервал Tr-e) 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 нетренированных детей. Подобная тенденция была ранее описана в работе Горбуновой И.А. (2009), где на фоне велоэргометрии с ДФН у здоровых детей длительность интервала Tr-e на нагрузке существенно уменьшалась (от 73 ± 12 мс до 52 ± 13 мс, $p < 0,05$), а на 3-4 минуте восстановительного периода на 16% оставалась короче исходного значения ($p < 0,05$) [9]. Таким образом, в ходе исследования можно сделать заключение о том, что параметры пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации в ходе тредмил-тестирования с дозированной физической нагрузкой у здоровых малоактивных детей 14-17 лет на максимальной ступени нагрузки возрастают, возвращаясь к базовым значениям в период раннего восстановления.

Для решения **второй задачи** тредмил-тестирование с дозированной физической нагрузкой было проведено 63-м подросткам 14-17 лет, занимающимся спортом высших достижений.

По результатам проведенного обследования в группе «Спортсмены» численные значения минимального и максимального интервалов QT и QTс в группе «Спортсмены» на этапе претеста и максимальной ступени нагрузки достоверно превышали таковые в контрольной группе, подчеркивая тем самым

более длительную реполяризацию на фоне умеренной брадикардии в покое и более медленное нарастание ЧСС на нагрузке, в отличие от нетренированных здоровых детей.

На этапе раннего восстановления данные показатели обеих групп были сопоставимы между собой ($p > 0,05$). Следует отметить, что параметры должного и скорректированного интервалов QT в группе «Спортсмены», как и в группе контроля, не выходили за границы представленных в литературе нормативов для динамической ЭКГ [17]. При сравнении параметров пространственной дисперсии реполяризации, показатель dQT в группе «Спортсмены» 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 dQTc в группе «Спортсмены» значительно уменьшился на максимальной ступени нагрузки в сравнении с контрольной группой (10[10;20]мс относительно 42[40;44]мс, $p < 0,05$), представляя тем самым более быструю адаптацию ЧСС к пиковой нагрузке у спортсменов, в отличие от нетренированных детей, и был сопоставим с нормальными показателями на остальных этапах тестирования ($p > 0,05$). Корреляционной связи в группе «Спортсмены» между параметрами пространственной дисперсии реполяризации и показателями структурно-морфологических показателей левого желудочка на фоне ДФН выявлено не было ($p > 0,05$). В современных публикациях большинство исследователей не выявляют статистически значимых различий параметров пространственной дисперсии реполяризации у спортсменов с гипертрофией миокарда при сравнении с малоактивными здоровыми людьми. А. Braschi и соав. (2012) сравнивали спортсменов с гипертрофией миокарда и здоровых физически малоактивных людей на фоне ДФН. В покое, на максимальной ступени нагрузки и в периоде восстановления параметры пространственной дисперсии реполяризации (dQT, dQTc) в обеих группах на всех этапах исследования были сопоставимы [42]. Lutfullin I.Y. и соав. (2013) оценивая продолжительность интервалов QT, QTc, dQT у спортсменов-ребят с гипертрофией миокарда и без

нее, также выявили сопоставимые значения данных параметров в обеих группах при проведении тестирования [89]. Результаты описанных исследований, а также настоящей работы доказывают, что гипертрофия миокарда у спортсменов не приводит к значимому удлинению численных значений параметров пространственной дисперсии реполяризации в покое и при дозированной физической нагрузке.

Динамика средних значений интервалов T peak, T end в группе «Спортсмены» была аналогичной контрольной группе. Продолжительность интервала T peak достоверно превышала данный параметр в группе контроля на максимальной ступени 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, ($p < 0,05$). Параметр трансмуральной дисперсии реполяризации (Tr-e) в группе «Спортсмены» в начале исследования в числовом соотношении значимо не отличался от контрольной группы (80[50;100]мс, относительно 80[60;100]мс, $p > 0,05$). На максимальной ступени нагрузки, на фоне более низкой субмаксимальной ЧСС, интервал Tr-e в группе «Спортсмены» 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 юных атлетов при резком снижении скорости беговой дорожки. Минимальная динамика параметра трансмуральной дисперсии реполяризации от претеста до пика нагрузки в группе «Спортсмены» в данном случае является показателем выраженной адаптации ЧСС к нагрузке и медленного ее подъема в сравнении с нетренированными здоровыми детьми. Снижение показателя Tr-e группы «Спортсмены» относительно группы контроля в раннем восстановительном периоде свидетельствует о стабильной электрической активности миокарда и

минимизирует трансмуральную неоднородность процесса реполяризации при физиологической гипертрофии миокарда у спортсменов.

Выявлено, что в отличие от параметров пространственной дисперсии реполяризации, показатель трансмуральной дисперсии (Tr-e) в группе «Спортсмены» на этапе претеста умеренно коррелировал со структурно-морфофункциональными параметрами левого желудочка. По результатам исследования Sauer A и соав., (2012), при сравнительном анализе Tr-e у спортсменов с гипертрофией миокарда левого желудочка и здоровых пациентов, как и в данной работе, статистически значимого превышения данного параметра у атлетов выявлено не было, однако была отмечена прямая корреляционная связь показателя Tr-e на максимальной ступени нагрузки при тредмил-тестировании и структурно-морфофункциональных показателей Эхо-КГ [42,128].

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлено, что средние показатели пространственной дисперсии реполяризации у детей-спортсменов при дозированной физической нагрузке значимо не отличаются от значений таковых параметров группы контроля, что доказывает физиологический тип гипертрофии миокарда у атлетов. Вместе с тем показатели трансмуральной дисперсии реполяризации достоверно превысив на максимальной ступени нагрузки нормальные значения, явились признаком быстрой адаптации ЧСС к ступенчато возрастающей нагрузке у атлетов в сравнении со здоровыми нетренированными детьми.

Для решения **третьей задачи** были обследованы 30 детей со стабильной артериальной гипертензией, у 22 из которых была диагностирована эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, у 8 – концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Дети были разделены на две подгруппы, относительно типа ремоделирования.

У детей, включенных в подгруппу пациентов с эксцентрической гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензии («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 пространственной дисперсии реполяризации интервала QT (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 пространственной дисперсии реполяризации интервала QTс (dQTс) в группе «АГ(э)» был сопоставим с таковым в группе контроля в течение всего времени исследования ($p > 0,05$).

По мнению современных авторов, развившаяся на фоне длительной артериальной гипертензии гипертрофия миокарда левого желудочка, как правило усложняет течение данного заболевания. Ale O.K. и соав. (2013) проводя сравнительную оценку параметров пространственной дисперсии реполяризации среди пациентов с АГ при гипертрофии миокарда левого желудочка и с АГ без нее, пришли к выводу, что значения dQT и dQTс достоверно повышаются у пациентов с АГ при ГМЛЖ ($65,6 \pm 28,1$ мс; $64,0 \pm 23,7$ мс, относительно $38,7 \pm 11,3$ мс; $48,4 \pm 11,1$ мс; $p < 0,05$) [31]. У детей и подростков пространственная дисперсия реполяризации при АГ недостаточно изучена. В работе Бугун О.В. (2008) показатель dQT у подростков с АГ достоверно превышал данный параметр у здоровых детей ($48,4 \pm 22,6$ мс, относительно $40,6 \pm 20,4$ мс, $p < 0,05$), что доказывает неомогенность процесса реполяризации у пациентов с ГМЛЖ при стабильной АГ [6]. В настоящей работе параметры пространственной дисперсии реполяризации (dQT, dQTс) у пациентов подгруппы «АГ(э)» достоверно не отличались от данных значений группы контроля ($p > 0,05$). Вероятнее всего, причиной сопоставимых показателей dQT, dQTс между данными группами явилось непродолжительное течение стабильной артериальной гипертензии и недавно развившаяся эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, что говорит о необходимости катamnестического исследования параметров

пространственной дисперсии реполяризации на фоне ДФН у данной группы пациентов для динамического анализа признаков гетерогенности процесса реполяризации при данном диагнозе. При проведении многофакторного корреляционного анализа между параметрами пространственной дисперсии реполяризации и структурно-морфофункциональными показателями в группе «АГ» значимой корреляционной связи выявлено не было ($p > 0,05$).

Вместе с тем, при сравнении показателей пространственной дисперсии реполяризации подгруппы пациентов с эксцентрической гипертрофией миокарда ($n=22$) и пациентов с концентрической гипертрофией миокарда ($n=8$) на фоне артериальной гипертензии на максимальной ступени нагрузки и 3-й минуте восстановительного периода были отмечены достоверно повышенные значения dQT , $dQTc$ у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка ($p < 0,05$). Показатель трансмуральной дисперсии реполяризации ($Tr-e$) 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 $Tr-e$ в подгруппе «АГ(э)» был сопоставим с группой контроля ($p > 0,05$). При сравнении $Tr-e$ подгрупп «АГ(э)» и «АГ(к)» достоверное превышение данного параметра отмечалось в подгруппе «АГ(к)» на максимальной ступени нагрузки ($p > 0,05$). Значения трансмуральной дисперсии реполяризации на 3-й минуте восстановления в обеих подгруппах были сопоставимы ($p > 0,05$). Данный результат доказывает более высокую информативность параметра трансмуральной дисперсии в сравнении с dQT , $dQTc$ в данной группе пациентов, показывая тем самым, что этап раннего восстановления, сопряженный с резким снижением ЧСС, наиболее ярко выявляет выраженную гетерогенность реполяризации у пациентов с ГМЛЖ на фоне АГ. При проведении многофакторного корреляционного анализа в группе «АГ» была выявлена статистически значимая корреляционная связь между параметром трансмуральной дисперсии реполяризации ($Tr-e$) и показателем ИММЛЖ на 1-й минуте восстановительного периода ($R=0,38$; $P=0,04$).

Подобная тенденция была зафиксирована в работе Demir M. и соав. (2014), где сравнивались параметры трансмуральной дисперсии реполяризации у пациентов с концентрической и эксцентрической гипертрофией миокарда на фоне АГ при стресс-тестировании. Статистически значимо более высокие показатели Тр-е были выявлены в группе АГ с концентрической гипертрофией миокарда ($97,5 \pm 11,2$ относительно $84,2 \pm 8,3$ мс; $p < 0,05$) в период с 3-й по 5-ю минуты восстановления [58].

Таким образом, оценивая полученные результаты, можно сделать заключение, что у пациентов с эксцентрической гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензией значения параметров пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации достоверно не отличаются от таковых в группе контроля. Вместе с тем, статистически значимо более высокие значения данных параметров на максимальной ступени нагрузки и 3-й минуте восстановительного периода регистрируются у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка относительно подгруппы «АГ(э)», из чего можно предположить, что концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензии является предиктором высокого риска развития электрической нестабильности миокарда.

Для решения **четвертой задачи** был проведен сравнительный анализ показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки между основными группами исследования и группой сравнения.

При сравнении параметров пространственной дисперсии реполяризации (dQT, dQTc) группы «Спортсмены» и группы сравнения «ГКМП» было выявлено статистически значимое превышение dQT в группе «ГКМП» на пике нагрузки ($10[10;30]$ мс относительно $60[54;68]$ мс; $p < 0,05$) и dQTc 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, dQTc)

группы «ГКМП» и подгруппы пациентов с эксцентрической гипертрофией на фоне АГ. Несмотря на патологический генез гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов со стабильной артериальной гипертензией, параметры dQT, dQTc в подгруппе «АГ(э)», как и у юных спортсменов на пике нагрузки и 3-й минуте восстановительного периода были статистически значимо ниже показателей группы «ГКМП» (20[10;30]мс относительно 60[54;68]мс; 20[0;40]мс относительно 44[39;51]мс, $p<0,05$).

При сравнении параметра трансмуральной дисперсии реполяризации (Tr-e) пациентов с ГКМП и группы «Спортсмены» было установлено достоверное преобладание показателей группы «ГКМП» на 1-й и 3-й минутах восстановления (50[30;70]мс относительно 70[50;90]мс; 70[50;80]мс относительно 80[60;100]мс, $p<0,05$). При сравнении Tr-e группы «ГКМП» и группы «АГ» на максимальной степени нагрузки также было отмечено преобладание показателя группы «ГКМП» (50[30;70]мс относительно 70[40;100]мс, $p<0,05$).

При проведении многофакторного корреляционного анализа в группе «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.

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

В настоящий момент подобных исследований с численностью выборки, характерной для установки референтных значений по возрастным группам не

опубликовано. Полученные различными мировыми исследователями показатели пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации, определенные как нормальные, варьируются в значительном диапазоне. Bayrak F. и соав. (2007) на фоне длительного исследования 101 пациента с ГКМП установили, что в 3-х случаях ВСС и 26-ти эпизодах госпитализации с жалобами на плохое самочувствие у данных 29-ти пациентов продолжительность dQT, dQTс составила 83 ± 18 мс; 90 ± 18 мс соответственно. У пациентов без негативных событий в анамнезе значения были достоверно ниже (64 ± 30 мс; 71 ± 33 мс соответственно), однако статистически значимо превосходили контрольные [40]. Dinshaw L. и соав. (2018) в течение $41,8 \pm 35,1$ месяца проводили сравнительную оценку продолжительности интервала Tr-e среди 40 взрослых пациентов с ГКМП с ранее имплантированным ИКД. У 14 пациентов с желудочковой аритмией продолжительность Tr-e была наиболее выраженной в сравнении с 26 пациентами без нарушения ритма ($101,3 \pm 19,6$ относительно $79,9 \pm 15,3$ мс; $p = 0,004$). Исследователи пришли к выводу, что при $Tr-e \leq 78$ мс у пациентов с ГКМП риск развития желудочковой аритмогенной дисфункции и ВСС минимален [62].

Принимая во внимание полученные результаты, можно прийти к заключению, что при сравнении пациентов с первичной (ГКМП) и вторичной гипертрофией миокарда левого желудочка, у детей с гипертрофической кардиомиопатией при выраженной синусовой тахикардии на этапе максимальной ступени нагрузки, а также резком снижении ЧСС в период раннего восстановления отмечается максимальное удлинение параметров пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации (dQT, dQTс, Tr-e), значительно превосходящее численные средние значения данных параметров у детей со вторичной гипертрофией миокарда левого желудочка, что значительно повышает риск развития электрической нестабильности миокарда у детей с ГКМП.

Для решения **пятой задачи** всем обследуемым пациентам был проведен лабораторный анализ концентрации натрийуретических пептидов (ANP, NT-

proBNP) в плазме крови. Также в ходе дальнейшего исследования проводился поиск взаимосвязи между электрофизиологическими показателями миокарда (dQT, dQTc, Tp-e) и содержанием натрийуретических пептидов в плазме у детей с различными вариантами гипертрофии миокарда.

При сравнительном анализе результатов группы «Спортсмены», группы сравнения «ГКМП» и контрольной группы, 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 «Спортсмены» подтвердили роль ANP и NT-proBNP, как маркеров ремоделирования миокарда и доказали физиологический характер гипертрофии миокарда у юных атлетов.

При сравнительном анализе уровня концентрации ANP и NT-proBNP в подгруппах детей группы «АГ» с эксцентрической и концентрической гипертрофией статистически значимого различия в значениях получено не было ($p > 0,05$), в связи с чем было принято решение включать в дальнейшее межгрупповое сравнение средние значения ANP и NT-proBNP всей группы исследования «АГ».

При сравнительной оценке уровня концентрации ANP в группе «АГ» значение ANP оценивалось достоверно ниже показателя группы «ГКМП» и статистически значимо превышало 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 группы «АГ». Уровень концентрации NT-proBNP в группе «АГ» был значительно ниже группы ГКМП (501,17[410,05;580,12] относительно 856,36[500,88;1155,22]пг/мл), вместе с тем вдвое превышая значения группы

контроля, оставаясь в диапазоне умеренно повышенных показателей (501,17[410,05;580,12] относительно 249,65[59,27;565,92]пг/мл).

Аналогичные результаты были получены Тап ЛН и соав., (2007) в сравнительном анализе концентрации ANP и NT-proBNP группы с гипертрофией миокарда левого желудочка при стабильной артериальной гипертензии относительно группы контроля. Автором было определено, что достоверно повышенные относительно группы контроля показатели натрийуретических пептидов А- и В- типов являются предикторами сердечной недостаточности у детей с гипертрофией миокарда при стабильной артериальной гипертензии [136].

Таким образом, значения биохимических маркеров ремоделирования (ANP, NT-proBNP), сопоставимые со значениями группы контроля ($p > 0,05$) у юных атлетов с гипертрофией миокарда левого желудочка подтверждают физиологический характер ремоделирования в данной группе исследования. У пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне стабильной артериальной гипертензии имеют место умеренно повышенные показатели ANP и NT-proBNP относительно группы контроля, явившиеся предиктором развития кардиоваскулярных осложнений, а показатели ANP и NT-proBNP у пациентов с симметричной ГКМП значительно превосходили данные параметры в обеих группах со вторичной гипертрофией миокарда, что соответствует I-II функциональному классу хронической сердечной недостаточности у пациентов с ГКМП.

Для решения **шестой задачи**, заключавшейся в оценке выраженности морфофункциональных изменений в миокарде у детей исследуемых групп, был проведен многофакторный корреляционный анализ между биохимическими маркерами ремоделирования (ANP, NT-proBNP) и параметрами пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации. Следует отметить, что в современных, как отечественных, так и зарубежных публикациях подобного исследования до настоящего времени представлено не было.

По результатам многофакторного анализа, корреляционной взаимосвязи уровня биохимических маркеров ремоделирования (ANP и NT-proBNP) с

показателями пространственной и трансмуральной дисперсии реполяризации на фоне ДФН, а также со структурно-морфологическими параметрами в группе «Спортсмены» выявлено не было ($p > 0,05$), в очередной раз подтверждая, что гипертрофия миокарда в группе «Спортсмены» не сопряжена с повышением средних уровней ANP и NT-proBNP и удлинением показателей пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации выше нормальных значений, что отражает физиологический характер ремоделирования миокарда и его благоприятное течение в обследованной группе атлетов.

Анализируя взаимосвязь ANP и NT-proBNP с параметрами реполяризации в группе пациентов «АГ» была выявлена статистически значимая умеренная прямая корреляция между уровнем ANP и параметрами трансмуральной дисперсии: T peak - в претесте ($R=0,4$; $P=0,03$); Tr-e - на 3-й минуте восстановительного периода ($R=0,42$; $P=0,02$). А также между уровнем NT-proBNP и параметрами трансмуральной дисперсии на аналогичных этапах тестирования: T peak - в претесте ($R=0,38$; $P=0,04$); Tr-e - на 3-й минуте восстановительного периода ($R=0,40$; $P=0,03$). Статистически значимой корреляционной связи между ANP; NT-proBNP и структурно-морфологическими параметрами левого желудочка в группе «АГ» выявлено не было ($p > 0,05$). Данный результат может свидетельствовать о скрытом характере хронической сердечной недостаточности у пациентов данной группы, сопряженным с риском развития аритмогенной дисфункции.

У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией на фоне значительного превышения уровня концентрации натрийуретических пептидов ANP и NT-proBNP по сравнению со вторичной гипертрофией миокарда в группах «АГ» и «Спортсмены» выявлена статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь уровня ANP с рядом параметров реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки, большинство из которых – минимальный и максимальный должные интервалы QT, а также интервал T end на этапе претеста. Корреляция отмечена на каждом из этапов тестирования, что четко подчеркивает

нарушение макроструктуры миокарда и внутриклеточное поражение кардиомиоцитов у пациентов с ГКМП. Корреляционная связь уровня NT-proBNP с параметрами реполяризации в группе «ГКМП» отсутствовала ($p>0,05$), в связи с чем можно утверждать, что концентрация натрийуретического пептида ANP, кроме выраженности гипертрофии миокарда, является маркером развития нарушения процесса реполяризации у данного рода пациентов.

Таким образом, приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что концентрация натрийуретических пептидов в плазме (ANP и NT-proBNP) достоверно отражает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка до появления клинических и инструментальных признаков сердечной недостаточности, оптимизируя процесс диагностики и лечения данного рода пациентов. Уровень взаимосвязи биохимических и функционально-диагностических параметров характеризует патологическую этиологию морфофункциональных изменений в миокарде у пациентов данных групп исследования.

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 ступени 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 ступени 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, Tr-e), т.к. сопоставимые численные значения эхокардиографии - показателей у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка 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 дозированной физической нагрузкой 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 СОКРАЩЕНИЙ

ANP	предсердный натрийуретический пептид (А- типа)
BNP	мозговой натрийуретический пептид (В- типа)
NT-proBNP	гормонально неактивный натрийуретический пептид В-типа
CNP	натрийуретический пептид С-типа
dQT	дисперсия интервала QT
dQTc	дисперсия интервала QT
QT	интервал QT
QTc	интервал QTc
Tend	интервал продолжительности зубца Т
T peak	интервал от начала до пика зубца Т
Tr-e	интервал от пика до окончания зубца Т
АД	артериальное давление
АГ	артериальная гипертензия
ВС	внезапная смерть
ВСС	внезапная сердечная смерть
ВПС	врожденный порок сердца
ГБС	гипертоническая болезнь сердца
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия
ГМЛЖ	гипертрофия миокарда левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДФН	дозированная физическая нагрузка
и-АПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИМ	инфаркт миокарда
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
ПД	потенциал действия
ПП	потенциал покоя
ТДР	трансмуральная дисперсия реполяризация
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
САД	систолическое артериальное давление
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СН	сердечная недостаточность
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
Эхо-КГ	эхокардиограмма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Щекина Н.В. Артериальная гипертензия у детей-спортсменов. // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2015 – Т.60 – №6 – С.48-54.
2. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Винярская И.В. Итоги, задачи и перспективы изучения качества жизни в отечественной педиатрии социальная педиатрия и организация здравоохранения. // Вопросы современной педиатрии – 2007 – Т.6 – №3 – С. 62-65.
3. Белоцерковский З.Б., Любина Б.Г. Сердечная деятельность и функциональная подготовленность у спортсменов. Норма и атипичные изменения. – М.: Советский спорт, 2012; 43.
4. Бойцов С.А., поражения органов-мишеней и осложнения при АГ. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М. 2005; 201–216.
5. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Машина Т.В. Лейомиосаркома левого предсердия. // Креативная кардиология – 2014 –№ 3 – С. 263.
6. Бугун О.В. Клинико-функциональные варианты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков: Автореф. дисс. ...д-ра мед. наук. М. 2008; 39.
7. Бутаева Т.Д., Трешкур Т.В., Овечкина М.А. Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала QT. СПб. 2002; 48.
8. Габрусенко С.А., Сафрыгина Ю.В., Наумов В. Г. Современные подходы к лечению больных гипертрофической кардиомиопатией. // Кардиология – 2010 – №12 – С.20-22.
9. Горбунова И.А. Влияние дозированной физической нагрузки на процессы адаптации и дизадаптации сердечно-сосудистой системы у детей и подростков в норме и при патологии: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Саранск. 2009; 18.
10. Гутхайль Х., Линдингер А. ЭКГ детей и подростков. Перевод с немецкого языка под редакцией проф. М.А. Школьниковой. М. Гэотар-медиа. 2012;171.

11. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте. М. Миклош. 2007; 296.
12. Комолятова В.Н. Характеристика проаритмогенных маркеров электрической нестабильности миокарда у детей и подростков: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М. 2009; 6.
13. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб. Гиппократ. 1992; 544.
14. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С., Ключников С.О. Митохондриальная дисфункция при кардиомиопатиях у детей. Лекции по педиатрии. — М. Кардиология – 2004 – Т. 4; С.399-413.
15. Леонтьева И.В. Поражение органов-мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией. // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2010 – №2 – С.30-39.
16. Леонтьева И.В., Макарова В.А. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2013 – № 5 – С. 28-29.
17. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. 2-е издание. М. Медпрактика-М. 2013; 544.
18. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М. Медпрактика-М. 2008; 31–35.
19. Макаров Л.М. Внезапная сердечная смерть в спорте: тенденции XXI века // Медицинский алфавит. Кардиология – 2017 – Т.2 – №31 – С.51-57.
20. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М. Медицина. 1988; 256.
21. Михайлов В.М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ. Иваново. А-Гриф. 2005; 199.
22. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. М. 2008; 20 – 56.
23. Оганов Р.Г., Чазов И.Е., Школьников М.А. (под ред.) Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2009 – №8 (4) – С.32.

24. Руденко Т.Е., Кутырина И.М., Васильева М.П. Натрийуретические пептиды: диагностическое и прогностическое значения при хронической болезни почек. // Клиническая нефрология – 2013 – №2 – С. 29-33.
25. Рябыкина Г. В., Лаптев Д. Н., Сеид-Гусейнов А. А. Изменение длительности интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа // Кардиология. – 2007. – № 12. – с. 31-33.
26. Рябыкина Г. В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. 2-е изд., испр. и доп. М. Медпрактика-М. 2016; 352.
27. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Недогода С.В. и др. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция в лечении больных артериальной гипертензией. // Системные гипертензии – 2011 – Т.8 – №3 – С.21-25.
28. Abdal-Barr MG, Safwat M, Nammass W. Would corrected QT dispersion predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients? // Blood Press. – 2012 – № 21(4) – P.249-54.
29. ACE commiti recommendation. Recommendation for chamber quantification: a report from American Society Echocardiography. // J. Am. Soc. Echocard – 2005 – Vol. 18. – P. 1440-1463.
30. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and interpetation of the electrocardiogram Part IV...// J. Am. Coll. Cardiol. – 2009.
31. Ale OK, Ajuluchukwu JN, Oke DA, et al. QT dispersion in hypertensive Nigerians with and without left ventricular hypertrophy. // West Afr J Med. – 2013 – №32(1) – P.57-61.
32. Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. // Am J Physiol Heart Circ Physiol – 2007 – №4 – P. 293.
33. Antzelevitch C. Drug-induced spatial dispersion of repolarization. // Cardiol J. – 2008 – №15(2) – P.100-21.
34. Antzelevitch C., Electrical heterogeneity, cardiac arrhythmias, and the sodium channel. // Circ Res. – 2010 – Vol. 11 – №24 – P.964-965.

35. Antzelevitch C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. // *Eur J Clin Invest* – 2011 – Vol.31 - №7 – P.555–557.
36. Attanasio P, Blaschke F, Pieske B, et al. Assessment of risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2016 – №141(14) – P.1035-9.
37. Bahramali E, Firouzabadi N, Rajabi M, et al. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a case-control study. // *Clin Exp Hypertens.* – 2017 – №39(4) – P.371-376.
38. Basso C, Burke M, Fornes P. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death // *Virchows Arch* – 2008 – №452 – P.11–18.
39. Bayrak F., Kahveci G.B. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. // *Am J Cardiol.* – 2007 – Vol.15 – №10 – P.1429-33.
40. Bayrak F, Kahveci G, Mutlu B. et al. Usefulness of surface electrocardiogram in predicting the clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy. // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2007 – №7 – Suppl. 1 – P.178-81.
41. Biagini E., Coccolo F., Ferlito M. Dilated-hypokinetic evolution of HCM: prevalence, incidence, risk factors and prognostic implications in pediatric and adult patients. // *J Am Coll Cardiol* – 2008 – Vol. 46 – №19 – P.1543-1550.
42. Braschi A, Francavilla VC, Abrignani MG, et al. Behavior of repolarization variables during exercise test in the athlete's heart. // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2012 – Vol.17 – №2 – P.95-100.
43. Brito D, Richard P, Isnard R, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: the same mutation, different prognosis. Comparison of two families with a long follow-up. // *Rev Port Cardiol* - 2013 – Vol.22 – №12 – P.1445-1446.
44. Caselli S, Maron MS, Maron BJ, et al. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // *Am J Cardiol.* – 2014 – №114 (9) – P.1383-9.

45. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. // J Am Coll Cardiol – 2008 – Vol. 2 – №47 – P.1828-34.
46. Colan S., Lipshultz S., Epidemiology and Cause-Specific Outcome of HCM in children. Findings from the pediatric cardiomyopathy registry. // Circulation – 2007 – №115 – P.773-78.
47. Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. // Congenit Heart Dis. – 2014 – №9(2) – P.44-50.
48. Coppini R, Ferrantini C, Yao L, et al. Late sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy.// Circulation. – 2013 – №5 – Vol. 127(5) – P. 575-84.
49. Corrado D, Basso C, Thiene G. Letter by Corrado et al regarding article, "sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006". // Circulation – 2009 – Vol.120 (16) – №20 – P.143.
50. Corrado D. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. // Eur Heart J. - 2015 – Vol. 36(46) – № 7 – P.3227-37.
51. Daniels S.R., Loggie J.M., Khoury P. Left ventricular hypertrophy in children adolescents with essential hypertension. // Circulation. – 2008 – Vol. 97 – P. 1907-1911.
52. Danlof B., Devereux R.B., Kiildsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. // Lancet – 2009 – Vol.359 (9311) – №23 – P.995-1003.
53. Davis G.K., Bamforth F., Sarpal A. B-type natriuretic peptide in pediatrics. // Clin. Biochem. – 2009 – Vol. 39 – P. 600-605.
54. De Ambroggi L, Francia P, De Ambroggi G. Repolarization abnormalities and arrhythmogenesis in hypertrophic myocardium. // Anadolu Kardiyol erg. – 2007 – №7.

55. De Boer RA, Van Veldhuisen DJ. ACE-inhibitors, beta-blockers or the combination in heart failure: is it just an A-B-C? editorial to effects of beta-blockade and ACE inhibition on B-type natriuretic peptides in stable patients with systolic heart failure by Rosenberg et al. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2008 – №22(4).
56. De Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992 – Vol. 20 – P. 1251-1260.
57. De Simone G, Devereux RB, et al. Sex differences in obesity-related changes in left ventricular morphology: The Strong Heart Study. // *J Hypertens.* – 2011 – №29(7) – P.1431-8.
58. Demir M, Uyan U. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with non-dipper hypertension. // *Clin Exp Hypertens.* – 2014 – № 36(5) – P.285-8.
59. Devereux R. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. // *Lancet.* – 2002 – Vol. 359 – P. 995-1003.
60. Di Salvo G., Not sustaine ventricular tachycardia in HCM and new ultrasonic derived parameters. // *J Am Soc Echocardiogr* – 2010 – Vol.23 – №6 – P. 581-590.
61. Dietl A, Stark K, Zimmermann ME, et al. NT-proBNP predicts cardiovascular death in the general population independent of left ventricular mass and function: insights from a large population-based study with long-term follow-up. // *PLoS One.* – 2016 – № 11(10).
62. Dinshaw L, Münch J, Dickow J, et al. The T-peak-to-T-end interval: a novel ECG marker for ventricular arrhythmia and appropriate ICD therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // *Clin Res Cardiol.* – 2018 – №2 – P.130-137.
63. Elliot P., Anderson B., Arbustini E., et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and pericardial diseases. // *Eur. Heart J* – 2008 – № 29 – P. 270-276.
64. Elliot P., Gimeno J.R. Left ventricular outflow tract obstruction and SCD risk in patients with HCM. // *Eur. Heart J* – 2016 – № 27 – P.193-1941.

65. Emery MS, Kovacs RJ. Sudden Cardiac Death in Athletes. // JACC Heart Fail. – 2018 – № 6(1) – P. 30-40.
66. Ertas F, Yavuz C, Kaya H, et al. The relationship between QT dispersion and exaggerated blood pressure response to exercise stress testing. // Clin Exp Hypertens. – 2013 – №35(6) – P.470-4.
67. ESH-ESC Guidelines Committee. ESH-ESC guidelines for management of arterial hypertension. // J. Hypertens. – 2007 - Vol. 25 – P. 1005-1087.
68. Eshraghi A, Ebdali RT, Sajjadi SS, et al. Diagnostic value of electrocardiogram in predicting exaggerated blood pressure response to exercise stress testing. electron physician. – 2016 – №25;8(8) – P.2765-2771.
69. Finocchiaro G., Papadakis M., Robertus J., et al. Etiology of sudden death in sports: insight from a United Kingdom Regional Registry //Journal of the American College of Cardiology. – 2016 – Vol. 67 – № 18 – P. 2108-2115.
70. Foley RN, Curtis BM, Randell EW, et al. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2010 – №5 – P.805-813.
71. Forleo C, Carosino M, Resta N, et al. Clinical and functional characterization of a novel mutation in lamin A/C gene in a multigenerational family with arrhythmogenic cardiac laminopathy. // PLoS One. – 2015 – №2 – P.10(4).
72. Gersh B.J., Maron B. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. //J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011 – Vol.142 – №6 – P.153-203.
73. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF / AHA Guideline for the Diagnosis and treatment of HCM: a report of the American College of cardiology Foundation/AHA Task force on Practice Guideline. // Circulation – 2011 – Vol.124 – P.1304-1377.
74. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines. // *J Am Coll Cardiol.* – 2011 – Vol. 58(25) – №13 – P. 2703-38.
75. Grabysa R, Wańkiewicz Z. Echocardiographic markers of left ventricular dysfunction among men with uncontrolled hypertension and stage 3 chronic kidney disease. // *Med Sci Monit.* – 2013 – №9 – Vol.19 – P.838-45.
76. Grazioli G, Usín D, Trucco E, et al. Differentiating hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: An electrocardiographic and echocardiographic approach. // *J Electrocardiol.* – 2016 – №49 (4) – P.539-44.
77. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the T peak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. // *J Electrocardiol.* – 2009 – Vol.42 – №6 – P.555–560.
78. Hakim K, Boussaada R, Hamdi I, et al. Cardiac events in Costello syndrome: One case and a review of the literature. // *J Saudi Heart Assoc.* – 2014 – №26(2).
79. Harmon K.G. Asif A.M., Maleszewski J., et al. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in High School Athletes in the United States. // *Mayo Clin. Proc.* – 2016 – №91– Vol.11– P.1493-1502.
80. Hennein R, Hwang SJ, Au R, et al. Barriers to Medication Adherence and Links to Cardiovascular Disease Risk Factor Control: The Framingham Heart Study. // *Intern Med J.* – 2017 – № 30.
81. İmamoğlu EY, Eroğlu AG. QT dispersion and ventricular arrhythmias in children with primary mitral valve prolapse. // *Turk Pediatri Ars.* – 2016 – №1 – Vol. 51(3) – P.135-141.
82. Irzmański R, Pawlicki L, Chałusz M., et al. Concentration of natriuretic peptides in patients suffering from idiopathic arterial hypertension and left ventricular diastolic dysfunction confirmed by echocardiography. // *Clin Exp Hypertens.* – 2012 – Vol.34 –№7 – P. 530-40
83. Janse MJ, Coronel R, Opthof T, et al. Repolarization gradients in the intact heart: transmural or apico-basal? // *Prog Biophys Mol Biol.* – 2012 – № 109(1-2) – P. 6-15.

- 84.Khoury PR, Mitsniefes M, Daniels SR, et al. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. // J Am Soc Echocardiogr. – 2009 – №22 – P. 709-714.
- 85.Kilić A, Bubikat A, Gassner B, et al. Local actions of atrial natriuretic peptide counteract angiotensin II stimulated cardiac remodeling. // Endocrinology. – 2007 – №148(9) – P.4162-9.
- 86.Koren M., Devereux R. Relation of left ventricular mass and geometry to mobility and mortality in uncomplicated essential hypertension. // Ann. Intern. Med. – 2008 – №114 – P. 345-352.
- 87.Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G., et al. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. // J Electrocardiol. – 2008 – №41(6) – P.575-80.
- 88.Lepechkin E, Surawich B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. // Circulation – 1952 – №6 (3) – P.378-88.
- 89.Lutfullin IY, Kim ZF, Bilalova RR, et al. A 24-hour ambulatory ECG monitoring in assessment of QT interval duration and dispersion in rowers with physiological myocardial hypertrophy. // Biol Sport. - 2013 - №30(4) – P.237-41.
- 90.Magnusson P, Gadler F, Liv P, et al. Risk Markers and Appropriate Implantable Defibrillator Therapy in Hypertrophic Cardiomyopathy. // Pacing Clin Electrophysiol. – 2016 – №39(3) – P.291-30.
- 91.Magri D, Piccirillo G, Ricotta A, et al. Spatial QT Dispersion Predicts Nonsustained Ventricular Tachycardia and Correlates with Confined Systo-diastolic Dysfunction in Hypertrophic Cardiomyopathy. // Cardiology. – 2015 – №131(2) – P.122-9.
- 92.Maisel AS, Duran JM, Wettersten N, et al. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. // Heart Fail Clin. – 2018 – №14(1) – P.13-25.
- 93.Maison-Blanche P., Coumel P. Changes in repolarization dynamicity and the assessment of the arrhythmic risk. // Pacing Clin Electrophysiol. – 2007 – №20 – P.2614-24.

94. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M. et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. // *Hypertension* – 2016 – Vol. 47 – P. 846-853.
95. Marijon E., Tafflet M., Celermajer D. et al. Sports-related sudden death in the general population. // *Circulation*. – 2011 – Vol. 124 – P. 672-681.
96. Maron B.J. Sudden death in young athletes. N. // *Engl J Med* – 2000 – Vol. 349 – P.1064-75.
97. Maron B., Bonow R.O., Salberg L. The first patient clinically diagnosed with HCM // *Am. J. Cardiol.* – 2008 – Vol. 102 (10) – P. 1418-20.
98. Maron B.J. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2009 – № 2(4) – P.368-80.
99. Maron B., Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. // *Circulation*. – 2009 – Vol.114 – №25 – P.1633-1644.
100. Maron B., Doerer J., Tammy S. et al. Sudden deaths in young competitive athletes analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006 // *Circulation*. - 2009 – Vol. 119. – P. 1085-1092.
101. Millar L, Sharma S. Diagnosis and management of inherited cardiomyopathies. // *Practitioner*. – 2014 – № 258(1775) – Vol. 21-5 – P.2-3.
102. Mir T.S., Marohn S., Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children. // *Pediatrics*. – 2012 – №7 – P. 110.
103. Moak J.P., Kaski J.P. Hypertrophic cardiomyopathy in children. // *Heart*. – 2012 – Vol. 98(14) – P.1044-54
104. Morita E., Yasue H., Yoshimura M. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. // *Circulation*. – 2013 – Vol. 88 – P. 82–91.
105. Mozos I, Serban C. The relation between QT interval and T-wave variables in hypertensive patients. // *J Pharm Bioallied Sci.* – 2011 – №3 (3) – P.339-44.
106. Mugnai G, Benfari G. T peak-to-T end is an independent predictor of early ventricular arrhythmias and arrhythmic death in anterior ST elevation myocardial

- infarction patients. // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2015 – № 30 – P. 62-69.
107. Nasser N., Perles Z. BNP as marker for persistent cardiac disease in children with history of myocarditis. // *Pediatr. Cardiol.* – 2007 – Vol.27 – P.87-90.
 108. National High BP Education Program Working Group on High BP in Children and Adolescents the fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high BP in Children and Adolescents. // *Pediatrics* – 2007 – Vol. 114 – P. 1440-1463.
 109. Nir A, Lindinger A, Rauh M, NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. // *Pediatr Cardiol.* – 2009 – Vol.30 – №1 – P.3-8.
 110. Olsen M., Wachtell K. Cardiovascular remodeling in patient with essential hypertension related to more high blood pressure LIFE study. // *Am. Heart J.* – 2012 – Vol. 144 – №3 – P. 530-537.
 111. Ostman-Smith I., Wettrel G., Keeton B. Age- and gender-specific mortality rates in childhood HCM. // *Eur Heart J* – 2008 – Vol.29 – P.1160-1167.
 112. Pääkkö TJW, Perkiömäki JS, Kesäniemi YA, et al. Increasing ambulatory pulse pressure predicts the development of left ventricular hypertrophy during long-term follow-up. // *J Hum Hypertens.* – 2018 – № 7 – P.34.
 113. Pagel-Langenickel I. Evolving Role of Natriuretic Peptides from Diagnostic Tool to Therapeutic Modality. // *Adv Exp Med Biol.* – 2018 – №7 – P.23-28.
 114. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, et al. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. // *Circulation* - 2007 – Vol.18 – № 113 – P.1905-20.
 115. Paz Suarez-Mier M. Causes of sudden death during sports activities in Spain. // *Rev Esp Cardiol* – 2012 – Vol. 55(4) – P.347-58.
 116. Pelliccia A, Maron MS, Maron BJ. Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy. // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2012 – № 54(5) – P.387-96.

117. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, et al. Regression equations for calculation of z-scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. // J Am Soc Echocardiogr. – 2008 – Vol. 21(8) – P.922-34.
118. Priori S.G. Task force on SCD of the European Society of cardiology. // Eur. Heart Journal – 2011 – Vol. 22 – P. 1374-1450.
119. Quigley F., et.al. A survey of the causes of sudden death in sport in the Republic of Ireland. // Br. J Sports Med – 2007 – Vol.34 – P.258-61.
120. Richard P., Charron P. HCM: distribution of disease genes, spectrum of mutation, and implication for a molecular diagnosis strategy. // Circulation – 2013 – Vol.107 – P. 2227-2232.
121. Roca F, Iacob M, Remy-Jouet I, et al. Evidence for a role of vascular endothelium in the control of arterial wall viscosity in humans. // Hypertension – 2018 – № 71(1) – P.143-150.
122. Romano A., Allanson J. Noonan syndrome: clinical futures, diagnosis and management guidelines. // Pediatrics – 2010 – Vol.126 – №4 – P.746-759.
123. Rubattu S., Volpe M. Discovering a new role for the atrial natriuretic peptide: A novel risk factor for cardiovascular. //Heart Int. – 2007 – №2 (2) – P.78.
124. Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, et al. Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. // Am J Hypertens. – 2008 – Vol. 21(7) – P.733-41.
125. Sakata K, Ino H, Yamagishi M., et al. Exercise-induced systolic dysfunction in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy and mutations in the cardiac troponin genes. // Heart. – 2008 – Vol. 94(10) – P.1282-7.
126. Samesima N, Azevedo LF, De Matos LDNJ, Comparison of electrocardiographic criteria for identifying left ventricular hypertrophy in athletes from different sports modalities. // Clinics (Sao Paulo). – 2017 – №72(6) – P.343-350.

127. Sarto P, Merlo L, Noventa D, et al. Electrocardiographic changes associated with training and discontinuation of training in an athlete with hypertrophic cardiomyopathy. // *Am J Cardiol.* – 2014 – Vol. 93(4) – №15 – P.518-9.
128. Sauer A, Wilcox JE, Andrei AC, et al. Diastolic electromechanical coupling: association of the ECG T-peak to T-end interval with echocardiographic markers of diastolic dysfunction. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2012 – №5(3) – P.537-43.
129. Scaglia F., Towbin J.A., Craigen W.J., Clinical spectrum, morbidity in 113 pediatric patient with mitochondrial disease. // *Pediatrics* – 2004 – Vol.114 – №4 – P. 925-931.
130. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. // *Int J Cardiol.* – 2017 – Vol.237 – № 15 –P.60-63.
131. Shimizu M., Ino H., Okeie K. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high risk patients with HCM associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. // *Clin cardiol.* – 2012 – Vol. 25 – P.335-9.
132. Sorof J., Alexandrov A., Carwell G. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated BP. // *Pediatrics.* – 2013 – Vol.111 – P.61-68.
133. Spagnolo A, Giussani M, Ambruzzi AM, et al. Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents // *Ital J Pediatr.* – 2013 – № 19 – Vol.39 – P. 20.
134. Spriet LL, Perry CG, Talanian JL. Legal pre-event nutritional supplements to assist energy metabolism. // *Essays Biochem.* – 2008 – Vol.44 – P. 27- 43.
135. Tabib A., et al. Undetected cardiac lesions cause unexpected SCD during occasional sport activity. A report on 80 cases. // *Eur Heart J* – 1999 – Vol. 20 –P. 900-903.
136. Tan LH, Jefferies JL, Liang JF, et al. Concentrations of brain natriuretic peptide in the plasma predicts outcomes of treatment of children with decompensated heart failure admitted to the Intensive Care unit. // *Cardiol Young.* – 2007 – №17(4) – P.397-406.

137. Taquiso JL, Obillos SMO, Mojica JV, et al. Systolic Anterior Motion of Mitral Valve Subchordal Apparatus: A Rare Echocardiographic Pattern in Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. // *Cardiol Res.* – 2017 – № 8(5) – P.258-264.
138. Tartaglia M., Gelb B.D. Disorders of dysregulated signal traffic through the RAS-MAPK pathway: phenotypic spectrum and molecular mechanisms. // *Ann N Y Acad Sci* – 2010 – Vol.1214 – P. 99-121.
139. Ternacle J, Bremont C, d'Humieres T, et al. Left ventricular dyssynchrony and 2D and 3D global longitudinal strain for differentiating physiological and pathological left ventricular hypertrophy. // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2017 – №110(6-7) – P.403-412.
140. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired brady arrhythmias. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007 – Vol. 49(3) – P. 320–328.
141. Tsao CW, Gona PN, Salton CJ, et al. Left Ventricular Structure and Risk of Cardiovascular Events: A Framingham Heart Study. // *J Am Heart Assoc.* – 2015 – № 15 – P.4(9).
142. Van Camp Nontraumatic sports death in high school and college athletes. // *Med Sci Sports Exerc.* – 1995 – Vol. 27(5) – P. 641-7.
143. Uchiyama K, Hayashi K, Fujino N, et al. Impact of QT variables on clinical outcome of genotyped hypertrophic cardiomyopathy. // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2009 – Vol.14(1) – P.65-71.
144. Vassalle C, Andreassi MG. Genetic polymorphisms of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of cardiovascular disease: what lies on the horizon? // *Clin Chem.* – 2009 – Vol. 55(5) – P.878-87.
145. Verdecchia P., Porcellati C. Left ventricular hypertrophy as independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. // *Circulation* – 2008 – Vol.104 – P. 239-244.
146. Viitasalo M, Oikarinen L, Väänänen H, et al. U-waves and T-wave peak to T-wave end intervals in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular

- tachycardia, effects of beta-blockers. // Heart Rhythm. – 2008 – №5(10) – P.1382-8.
147. Viliani D, Pozo E, Aguirre N, et al. Helical distribution of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and clinical implications. // Int J Cardiovasc Imaging. – 2017 – № 33(11) – P.1771-1780.
 148. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. // Eur Heart J. – 2014 – Vol. 35(7) – P.419-25.
 149. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: 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. American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. // Circulation. – 2009 – Vol. 119(10) – № 17 — P.262-70.
 150. Waks JW, Buxton AE. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction. // Annu Rev Med. - 2018 – Vol.69 - №29– P.147-164.
 151. Wald R, Veldtman G, Golding F. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood. // Am J Cardiol. – 2008 – Vol. 15 – №94 – P.1581-4.
 152. Wei H., Pang-Hu Z, Xiao-Bin Z. Plasma concentrations of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential hypertension. // Exp. Ther Med. – 2015 – Vol. 9 – №5 – P. 1901–1908.
 153. Woroniecki RP, Kahnauth A, Panesar LE, et al. Left Ventricular Hypertrophy in Pediatric Hypertension: A Mini Review. // Front Pediatr. – 2017 – Vol.5 – №11 – P.101.

154. Xia Y, Liang Y, Kongstad O., et al. T peak-Tend interval as an index of global dispersion of ventricular repolarization: evaluations using monophasic action potential mapping of the epi- and endocardium in swine. // J Interv Card Electrophysiol. – 2008 – Vol. 14(2) – P.79-87.
155. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. // Clin Sci (Lond). – 2008 – Vol. 105(6) – P. 671-6.
156. Yoshimura M., Mizuno Y., Nakamura M. et al. B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril-4 in patients with heart failure. // Amer. J. Med. – 2012 – Vol. 12 – № 9 – P. 716–720.
157. Zoghi M, Gürgün C, Yavuzgil O, et al. QT dispersion in patients with different etiologies of left ventricular hypertrophy: the significance of QT dispersion in endurance athletes. // Int J Cardiol. – 2012 – Vol. 84(2-3) – P.153-15