

ЕРМОЛЕНКО ВАСИЛИСА СЕРГЕЕВНА

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

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор

Басаргина Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор кафедры госпитальной педиатрии
ГБОУ ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Котлукова Наталья Павловна

доцент, кандидат медицинских наук,
первый заместитель директора, доцент
кафедры педиатрии медицинского
института ФГБОУ ВПО
«Российский университет дружбы народов»
Минобрнауки России

Кантемирова Марина Григорьевна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 27 сентября 2016 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при федеральном государственном автономном учреждении «Научный центр здоровья детей» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, г.Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России по адресу: 119991, г.Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 и на сайте: <http://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан «...»

2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Гипертрофия миокарда является актуальной проблемой детской кардиологии. Формирование гипертрофии сопровождается структурно-функциональными изменениями миокарда, способствующими затруднению диастолического наполнения желудочка за счёт нарушения его расслабления и уменьшения податливости (Arad M. et al. 2007). Гипертрофированный миокард подвержен риску ишемии из-за возросшей потребности в кислороде для обеспечения увеличенной массы и нагрузки. Гипертрофия и ишемия миокарда желудочков сердца ассоциируются с увеличением риска внезапной смерти, частыми нарушениями желудочкового ритма, развитием мерцательной аритмии.

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

При дифференциальной диагностике гипертрофии миокарда у детей раннего возраста в первую очередь исключают врождённые пороки сердца и сосудов (аортальный стеноз, коарктацию и гипоплазию аорты, стеноз клапана лёгочной артерии и др.), а также симптоматическую артериальную гипертензию. В случае необъяснимых гемодинамических нарушений у ребёнка с гипертрофией желудочков сердца высока вероятность наличия семейно-генетической (идиопатической, первичной) гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), либо системного, метаболического или полиорганного синдрома, ассоциированного с ГКМП (Maron B.J. et al., 2009).

Распространённость ГКМП в педиатрических регистрах неизвестна, однако, по результатам популяционных исследований, показатель годовой заболеваемости варьирует от 0,3 до 0,5 на 100 000 детского населения (Lipshultz SE et al., 2003; Nugent A.W. et al., 2005). По данным регистра кардиомиопатий, сформированного на североамериканском континенте, в структуре причин ГКМП у детей большая часть случаев (75%) отнесена к первичной (идиопатической) ГКМП, у остальных пациентов (25%) диагностирована вторичная ГКМП, ассоциированная с другими заболеваниями (James D.W. et al. 2008).

Правильная и своевременная диагностика гипертрофии миокарда нередко является трудной клинической задачей. В настоящее время большое внимание уделяется биохимическим критериям, способствующим ранней диагностике, к числу которых может быть отнесено и количественное определение содержания в крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В последние годы получены доказательства вовлечения системы натрийуретических пептидов в

патофизиологию ГКМП (Maron B. J., Venkatakrishna et al., 2004; de Lemos J.A. et al., 2009; Caroline J. Coats et al., 2013). При первичной ГКМП у детей диагностические возможности данного теста практически не изучены, описаны лишь единичные случаи количественного анализа изменений содержания этого гормона у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с гипертрофией миокарда, такими как синдромы мальформаций и болезни накопления гликогена (Tsutomu Matsushita, 2008; Hahn A. et al., 2006). В связи с этим представляется актуальным исследование изменений содержания NT-proBNP в сыворотке крови детей с гипертрофией миокарда различной этиологии в сочетании с анализом особенностей клинικο-гемодинамического статуса для определения новых критериев дифференциальной диагностики этих форм патологии сердца.

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

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Установить особенности клинических проявлений и варианты течения заболеваний, сопровождающихся гипертрофией миокарда у детей раннего возраста.
2. Оценить диагностическую значимость инструментальных исследований кровообращения у детей раннего возраста при различных формах патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда.
3. Определить изменения содержания N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в крови у детей раннего возраста при различных формах патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда.
4. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики различных форм патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда, у детей раннего возраста.

Научная новизна

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

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

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

Практическая значимость

Определена клиническая ценность и информативность современных инструментальных и лабораторных методов исследования в диагностике заболеваний, сопровождающихся гипертрофией миокарда у детей с дебютом в раннем возрасте. Показано, что определение содержания в сыворотке крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида необходимо в качестве дополнительного метода оценки степени тяжести клинического и гемодинамического состояния детей раннего возраста при различных формах патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда.

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

Внедрение полученных результатов в практику

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

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на VIII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология – 2014» (12-13 июня 2014 г., Москва), IX Всероссийском семинаре памяти профессора Н.А. Белоконь

«Врожденные пороки сердца: возможности диагностики, лечения и реабилитации» (11-12 сентября 2015 г., Казань), XIX конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» с международным участием (12-14 февраля 2016г., Москва).

Публикации

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 207 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследований, главы с описанием собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 9 отечественных и 164 иностранных источников. Работа иллюстрирована 53 таблицами и 87 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Объем и методы исследования

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

В соответствии с поставленными задачами мы проанализировали медицинскую документацию 105 пациентов (65 мальчиков, 40 девочек) в возрасте от 1 мес до 15 лет, находившихся на обследовании и лечении с 2000 по 2015 гг. Нами проведен ретроспективный анализ 42 историй болезни и проспективное наблюдение за 63 пациентами. С учетом фенотипических особенностей больных и пересмотренных критериев диагностики, нами были выделены пациенты с первичной ГКМП - 44 (42%) ребенка, с вторичной ГКМП – 39 детей (37%) и 22 ребенка (21%), у которых ремоделирование миокарда ассоциировалось с артериальной гипертензией на фоне аномалий аорты и ее ветвей.

В исследование включены больные с выявленной гипертрофией миокарда в возрасте до трех лет. Критерием исключения были пациенты с гипертрофией миокарда на фоне длительного применения стероидной терапии; дети с доброкачественной транзиторной гипертрофией миокарда (от

матерей с сахарным диабетом или получавших гормональную терапию) и пациенты со стенозом устья аорты и/или легочной артерии.

У всех был проведен анализ анамнестических данных для определения возраста и проявлений дебюта заболевания, оценки сроков постановки и правильности направляющего диагноза, а также оценка жалоб. Изучалось наличие аналогичных форм патологии среди родственников. Оценка тяжести состояния проводилась по клиническим проявлениям хронической сердечной недостаточности (ХСН) в соответствии с классификацией по Н.А. Белоконь (1987) с оценкой функциональных классов (ФК) по Ross.

Измерение содержания NT-proBNP в сыворотке крови было проведено у 64 больных. Забор крови проводился из периферической (локтевой) вены. В сыворотке крови определяли концентрации NT-proBNP с помощью иммунохимического анализа на приборе MiniVidas (bioMeriux, Франция) наборами реагентов того же производителя.

Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование проводили всем пациентам в 12 общепринятых отведениях на 12 - канальном электрокардиографе Mortara ELI 350 (США), и длительная регистрация ЭКГ по методу Holter (ХМ ЭКГ) осуществлялась с помощью трехканального прибора Schiller AR4/Oxford Medilog Exel-3 (США).

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) является центральным методом диагностики и мониторинга гипертрофии миокарда. ЭхоКГ проводилась как при поступлении, так и в процессе наблюдения за больными на фоне подобранной терапии. При этом использовалась ультразвуковая система экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с секторными датчиками, работающими в диапазоне частот от 5 до 12 МГц. по стандартным методикам. Учитывая детский возраст и зависимость от ростовых параметров, оценка эхографических параметров сердца проводилась в относительных Z единицах. В норме показатель не должен превышать 2 допустимых отклонений выше среднего ($Z\text{-score} \geq 2$) (Kampmann et al., 2000). За незначительное отклонение от нормы принимались значения Z-score от 2 до 4, умеренное - от 4 до 7, выраженное больше 7 Z-score.

При подозрении на сосудистые аномалии выполнялась компьютерная томография с контрастированием на рентгеновском томографе GE LightSpeed 16 (General Electric, США). По показаниям выполняли анализы на определение органических кислот и аминокислот методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС); анализы мочи на содержание гликозаминогликанов; энзимодиагностику, а также молекулярно-генетическое исследование. При необходимости больные были консультированы неврологом, генетиком, окулистом.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2013 и Portable IBM SPSS Statistics v19. В работе использованы следующие статистические методы: U-критерий Манна-Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена и

точный тест Фишера. Выявленные различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

По результатам проведенного исследования нами были выделены пациенты с первичной ГКМП - 44 (42%) ребенка, с вторичной ГКМП – 39 детей (37%) и 22 ребенка (21%) с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензией в связи с аномалиями аорты и ее ветвей (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов в соответствии с выявленными диагнозами

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

Пациенты с первичной гипертрофической кардиомиопатией.

По результатам популяционных исследований показатель годовой заболеваемости ГКМП варьирует от 0,3 до 0,5 на 100 000 детского населения. При рассмотрении пациентов с первичной ГКМП в группе преобладали мальчики (65%). Средний возраст на момент первой госпитализации составил $43,1 \pm 7,9$ мес.

Учитывая, что ГКМП считается преимущественно наследственным заболеванием, нами был прослежен семейный анамнез. Проведенные исследования показали, что случаи аналогичного заболевания выявлены в семьях 22 (50%) пациентов, из них в половине случаев наблюдались в родословной матери, у 8 (36%) – в родословной отца, в 3 (14%) семьях ГКМП встречалась по обеим линиям.

При первичном обследовании по месту жительства ГКМП диагностирована 39 (89%) детям, у остальных пациентов первоначальным диагнозом был врожденный поздний кардит.

В большинстве случаев (57%) ЭхоКГ проведено на первом году жизни. У половины детей поводом для ультразвукового исследования сердца служило выявление систолического шума без каких-либо субъективных проявлений. В 43% случаев обнаружение гипертрофии миокарда было случайной находкой при проведении профилактического эхокардиографического исследования.

Выявление специфических жалоб у больных раннего возраста было затруднительным. При опросе родителей детей с необструктивной формой ГКМП отмечались быстрая утомляемость (52%) и бледность кожных

покровов (28%). У пациентов с обструктивной формой заболевания вышеописанные жалобы встречались чаще (87% и 48% соответственно) и в 39% случаев сочетались с одышкой.

При осмотре основным симптомом был систолический шум, который выслушивался у большинства (81%) пациентов с необструктивной и у всех детей с обструктивной формой ГКМП. Симптомы ХСН в дебюте заболевания в 61% случаев были выражены незначительно (ХСН I-IIa стадии), либо - отсутствовали.

По данным ЭКГ в 40% случаев выявлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), реже - левых отделов сердца (11%), не сопровождающиеся значительным увеличением вольтажа комплекса QRS. Патологически глубокий зубец Q, характерный для детей с ГКМП старшего возраста (Тихомирова Е.А., 2007), в данной возрастной группе встречался лишь у 2-х пациентов с обструктивной формой ГКМП. Признаки преждевременного возбуждения желудочков зарегистрированы у 9 (21%) пациентов. Нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии у детей раннего возраста с первичной ГКМП встречались в 25% и были представлены преимущественно I – II градацией по Lown.

По результатам анализа ЭхоКГ для детей с первичной ГКМП характерна изолированная (93%), асимметричная (96%) гипертрофия ЛЖ (табл. 2) с выраженной (более 7 Z-score) гипертрофией межжелудочковой перегородки (МЖП) в 52%.

Таблица 2

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

	Всего (n=44)		Без обструкции (n=27)	Обструктивная форма (n=17)		
	abc	%		ЛЖ (n=15)	ПЖ (n=0)	ЛЖ+ПЖ (n=2)
	abc	%	abc	abc	abc	abc
Симметричная форма						
ЛЖ	2	45	1	1	0	0
ЛЖ+ПЖ	0	0	0	0	0	0
Асимметричная форма с преимущественной гипертрофией МЖП						
МЖП	20	46	15	5	0	0
МЖП+ЗСЛЖ	19	43	11	8	0	0
МЖП+ЗСЛЖ+ПсПЖ	3	7	0	1	0	2
МЖП +ПЖ	0	0	0	0	0	0
Асимметричная форма с преимущественной гипертрофией ЗСЛЖ						
ЗСЛЖ	0	0	0	0	0	0
ЗСЛЖ+МЖП	0	0	0	0	0	0
ЗСЛЖ+МЖП+ПсПЖ	0	0	0	0	0	0

Важным маркером оценки тяжести состояния пациентов с первичной ГКМП является наличие обструкции выходного тракта левого желудочка, что рассматривается как фактор риска осложнений ГКМП (Maron M.S. et al., 2006). Наши данные свидетельствуют о том, что в раннем детском возрасте у пациентов с первичной ГКМП превалирует необструктивная (64%) благоприятная клинически форма заболевания (табл. 2), для которой характерно медленно прогрессирующее течение.

Пациенты с вторичной гипертрофической кардиомиопатией.

В процессе дифференцированного подхода в поиске причины гипертрофии миокарда, диагностированной у детей в раннем возрасте, нами было выявлено 39 (37%) пациентов с вторичной ГКМП, из них 19 - с синдромами мальформаций, 20 - с метаболическими заболеваниями (табл. 3).

Таблица 3

Распределение пациентов с вторичной ГКМП в соответствии с выявленными нозологиями

Нозология	Синдромы мальформаций					
	Мальчики (n=8)		Девочки (n=11)		Всего (n=19)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Нунан	4	33	8	67	12	63
LEOPARD	3	60	2	40	5	26
Кардио-фацио-кожный	1	50	1	50	2	11
	Метаболические заболевания					
	Мальчики (n=11)		Девочки (n=9)		Всего (n=20)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Болезнь Помпе	5	56	4	44	9	45
Болезнь Danon	3	100	0	0	3	15
Мукополисахаридоз I типа (Гурлер)	0	0	3	100	3	15
GM1 ганглиозидоз	0	0	1	100	1	5
Нарушение β -окисления жирных кислот	3	100	0	0	3	15
Карнитиновая недостаточность	0	0	1	100	1	5

- пациенты с синдромами мальформаций

При отборе больных с синдромами мальформаций, внимание было обращено на сочетание гипертрофии миокарда и фенотипических особенностей, таких как: высокий лоб, двустороннее сужение висков,

гипертелоризм, эпикант, птоз, низко посаженные ушные раковины, а также на наличие деформации грудной клетки, задержки роста и физического развития, пигментных изменений кожных покровов, которые являются характерными признаками этих форм патологии. На основании чего нами были диагностированы заболевания из семейства RAS-патий (табл. 3). Частота синдрома Нунап, впервые описанного как фенотип Тёрнера (Turner) с нормальным кариотипом, оценивается как 1 на 2000 рождённых детей (Noonan J.A., 1968); синдром LEOPARD и кардио-фацио-кожный синдром являются редкими заболеваниями, и точных данных о распространенности больных в настоящее время нет (Sarkozy A., 2008, Roberts A., 2006).

Средний возраст на момент первой госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД составил $38 \pm 11,7$ мес и, в отличие от детей с первичной ГКМП, возраст выявления гипертрофии миокарда был более ранним. Наследственный характер прослежен в семьях 5 (26%) пациентов.

Гипертрофия миокарда в 21% случаев была визуализирована внутриутробно, у остальных детей обследование проводилось на первом году жизни и было обусловлено либо тяжестью клинических проявлений сердечной недостаточности (43%), либо выявлением систолического шума (26%). При первичном обследовании по месту жительства правильный диагноз установлен лишь 3 (15%) детям, в 69% случаев диагностирована ГКМП, в 16% - врожденный порок сердца.

Родители в большинстве случаев отмечали быструю утомляемость (84%), потливость (63%), а также наличие одышки (36%) у ребенка. Обращали внимание жалобы родителей на отставание детей в психо-речевом и моторном развитии (42% и 32 % соответственно), которые отсутствовали у пациентов с первичной ГКМП.

При осмотре у всех больных отмечался систолический шум, у половины детей определялась гепатомегалия. Тяжелое течение заболевания нашло отражение в выраженных гемодинамических нарушениях, так в 74% случаев выявлены симптомы ХСН IIa стадии, в 16% - IIb стадии.

Характерными ЭКГ изменениями были нарушения внутрижелудочковой проводимости, в 25% случаев - комбинированные. В отличие от пациентов с первичной ГКМП, ЭКГ признаки гипертрофии миокарда желудочков у детей с синдромами мальформаций были более выражены. У 47% больных регистрировались «инфарктоподобные» изменения в виде формирования комплекса типа QS в различных отведениях. Появление желудочковой экстрасистолии различных градаций в 50% случаев развивалось в процессе динамического наблюдения.

По результатам эхокардиографического обследования у большинства детей (52%) выявлено сочетание гипертрофии миокарда обоих желудочков (табл. 4). В большем числе случаев отмечалась выраженная гипертрофия МЖП (68%) и умеренная – задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) (50%). Несмотря на ранний возраст, у 15 из 19 пациентов регистрировалась обструктивная форма заболевания, в том числе у 5 детей с обструкцией

выходных трактов обоих желудочков (табл. 4). Характерно уменьшение полости ЛЖ, дилатация левого предсердия, гемодинамически значимая недостаточность митрального клапана.

Таблица 4

Варианты симметричности гипертрофии и обструкции желудочков при синдромах мальформаций

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

Эти пациенты нуждаются в проведении более интенсивной терапии, включая необходимость оперативного лечения (миэктомия) в первой декаде жизни. Летальный исход, вследствие осложнения, возникшего при проведении зондирования полостей сердца, зарегистрирован у 1 пациента с синдромом Нунан.

- пациенты с метаболическими заболеваниями

К редким заболеваниям, ассоциированным с ГКМП, также относятся болезни, связанные с нарушениями метаболизма. В наше исследование включено 20 детей с вторичной ГКМП, сформировавшейся на фоне обменных нарушений, диагноз которым подтвержден молекулярно-генетически (табл. 3).

Учитывая редкость патологии, распространённость многих заболеваний неизвестна и зачастую представлена единичными случаями.

Информация о частоте болезни Помпе варьирует в широких пределах – от 1:14000 до 1:300000 в зависимости от страны и этнической принадлежности (Baethmann M. Et al., 2013). Согласно данным литературы, болезнь Danon диагностируют у 1—5% больных ГКМП, тогда как первичная ГКМП регистрируют с частотой 2 случая на 1000 молодого взрослого населения (Е.В. Шрейаер и др., 2012). По данным педиатрического американского регистра в 20% случаев ГКМП у детей сочетается с нарушением транспорта карнитина или дефектом окисления жирных кислот, нарушением окислительного фосфорилирования (19 Colan 2007). Частота GM-1 ганглиозидоза около 1:40000, но также отличается в зависимости от страны и этнической принадлежности. Мукополисахаридоз I типа встречается с частотой 1: 40 000 – 1 : 100 000.

Средний возраст первой госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД составил $25,7 \pm 8,5$ мес. Несмотря на отсутствие случаев ГКМП у родственников, наследственность была отягощена по наличию младенческих смертей в семьях 6 пациентов.

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

Обследование большинства детей (80%) по месту жительства было обусловлено тяжестью состояния с первых дней жизни и прогрессирующим течением заболевания. У 1 ребенка с болезнью Помпе гипертрофия миокарда выявлена внутриутробно.

При осмотре ребенка на момент поступления в кардиологическое отделение НЦЗД обращала внимание выраженность как кардиальной, так и экстракардиальной симптоматики, что позволяло заподозрить вторичный генез гипертрофии миокарда.

При выявлении у ребенка раннего возраста гипертрофии миокарда в сочетании с синдромом «вялого ребенка», гиперсаливации, поперхивания, трудностей вскармливания, макроглоссии, псевдогипертрофии скелетных мышц, повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижения содержания и активности кислой альфа-глюкозидазы в плазме крови была диагностирована младенческая форма болезни Помпе.

Другая редкая патология, которая также относится к болезням накопления гликогена, болезнь Danon, заподозрена нами на основании сочетания гипертрофии миокарда и слабости скелетных мышц, снижения остроты зрения и когнитивных функций, нарушения ритма и проводимости сердца, синдрома цитолиза кардиомиоцитов, миоцитов скелетной мускулатуры и гепатоцитов. Диагноз был подтвержден после выявления мутаций в гене LAMP-2, ответственном за болезнь Danon (Nishino I., 2000).

При выявлении у ребенка раннего возраста гипертрофии миокарда, грубых черт лица, выраженных лобных бугров, короткой шеи, густых и жестких волос на голове, густых бровей, запавшей переносице, «вывернутых» ноздрей, толстых губ и языка, низко посаженных ушных раковин, ограничения подвижности в суставах («тугоподвижность»), повышения уровня гликозаминогликанов в моче и снижения содержания α -L-идуронидазы, установлен диагноз мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер).

В процессе дифференциального диагноза с синдромом Гурлер выявлена другая редкая патология, GM-1 ганглиозидоз. Обращала внимание, кроме фенотипических особенностей, тяжесть состояния ребенка с первых дней жизни, трудности вскармливания, диффузная мышечная гипотония, макроглоссия, регресс психо-моторного развития, появление клонико-тонических судорог. Важным при диагностике GM-1 ганглиозидоза был результат осмотра окулиста и выявление вишнево-красного пятна на глазном дне в области желтого пятна (симптом «вишневой» косточки), образовавшегося в результате отложения ганглиозидов в клетках сетчатки. Подтверждением диагноза являлось определение низкой активности β -галактозидазы в лейкоцитах и последующее проведение молекулярно-генетического исследования.

Сочетание у ребенка мышечной гипотонии, миопатии, кардиомегалии при отсутствии особенностей фенотипа, позволяло заподозрить нарушения обмена жирных кислот. Диагнозы «карнитинная недостаточность» и «нарушение β -окисления жирных кислот» у пациентов в этом случае подтверждались определением содержания органических и аминокислот крови методом ТМС.

Родители детей с нарушениями метаболизма обращали внимание на быструю утомляемость ребенка (100%), плохую прибавку массы (90%), одышку (80%), периоральный цианоз (90%), частые респираторные заболевания (75%), отставание в психо-моторном развитии (80%).

При осмотре пациентов в кардиологическом отделении НЦЗД отмечались: тахикардия (70%), гепатомегалия (75%), тахипноэ (65%), отеки (25%), выраженная кардиомегалия и сердечный горб (75%). Симптомы ХСН в 60% случаев соответствовали ХСН Ia стадии, в 35% – Ib стадии.

При анализе электрокардиографических нарушений у больных с метаболическими заболеваниями чаще, чем у пациентов с первичной ГКМП и синдромами мальформаций, выявлялись различные нарушения ритма сердца: суправентрикулярная экстрасистолия (30%), желудочковая экстрасистолия высоких градаций (20%), пароксизмальная тахикардия (10%). Следует выделить гигантский вольтаж комплекса QRS, готический заостренный высокоамплитудный зубец Т в грудных отведениях и укороченный интервал PR у детей с болезнью Помпе, что обусловлено не истинной гипертрофией кардиомиоцитов, а инфильтративными изменениями сердечной мышцы за счет отложения гликогена (Rapezzi C et al., 2013). У

пациентов с болезнью Danon характерны деформированные комплексы QRS, за счет увеличения скорости проведения (синдрома преждевременного возбуждения желудочков).

К особенностям ультразвуковых параметров сердца можно отнести гипертрофию миокарда обоих желудочков (75%) (табл. 5) и ее выраженность (более 7 Z-score) как межжелудочковой перегородки (55%), так и задней стенки левого желудочка (40%). При этом чаще (65%) определялась симметричная необструктивная форма вторичной ГКМП (табл. 5).

Таблица 5

Варианты симметричности гипертрофии и обструкции желудочков при
метаболических заболеваниях

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

Для пациентов с обструктивной формой была характерна обструкция как левого, так и правого желудочка. Следует отметить наблюдаемое только у детей с метаболическими заболеваниями сочетание выраженной гипертрофии миокарда обоих желудочков, дилатации полости желудочков и систолической дисфункции.

Тяжесть состояния и прогрессирующее течение заболевания выделяло пациентов с нарушением метаболизма из числа больных с вторичной ГКМП, и нашло отражение в высоком проценте (55%) случаев летального исхода.

Пациенты с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии.

Ошибки при интерпретации этиологии гипертрофии миокарда, выявленной у ребенка раннего возраста, и неправильные диагнозы, с которыми дети направлялись на обследование и лечение в кардиологическое отделение НЦЗД, явились основой для включения в исследование детей с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии (табл. 6).

Таблица 6

Распределение пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии по нозологиям и полу

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

Средний возраст детей на момент первой госпитализации в кардиологическое отделение НЦЗД составил $19,7 \pm 7,5$ мес.

При анализе данных анамнеза родственников, случаев ГКМП не зафиксировано, однако в семьях 4 пациентов были отмечены случаи тромбоза легочной артерии, кардиосклероза, застойной сердечной недостаточности в молодом возрасте (до 40 лет).

По месту жительства детям диагностировали либо кардиомиопатию (82%), либо кардит (18%), при этом нередко (36%) назначались кортикостероиды.

Причиной раннего (до 1 года жизни) обращения к кардиологу явилась тяжесть состояния ребенка за счет выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности. Родители обращали внимание на быструю утомляемость (95%), бледность кожных покровов (91%), потливость (91%), плохую прибавку в весе (68%), одышку (54%).

При осмотре в кардиологическом отделении НЦЗД у всех детей определяли артериальную гипертензию, о тяжести состояния свидетельствовало выраженное расширение границ относительной тупости сердца с формированием сердечного горба (82%), учащенное дыхание (73%), гепатомегалия (77%). Систолический шум отличался выраженностью и

иррадиацией на крупные сосуды и в межлопаточную область, часто приглушенность тонов.

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

По данным эхокардиографии регистрировалась симметричная, незначительно выраженная (Z-score 2-4) гипертрофия стенок левого желудочка с систолической дисфункцией миокарда и дилатацией полостей. Следует отметить, что такое сочетание не характерно для ремоделирования сердца как при гипертрофической (типична асимметричная гипертрофия, уменьшение полости и диастолическая дисфункция), так и при дилатационной кардиомиопатии (типична дилатация без гипертрофии миокарда, систолическая дисфункция).

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

Оценка уровня N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови у детей раннего возраста при различных формах патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда.

Следует отметить, что правильная и своевременная диагностика причины гипертрофии миокарда нередко является трудной клинической задачей. В настоящее время большое внимание уделяется поиску объективных критериев, способствующих более ранней и точной диагностике, к числу которых может быть отнесено и количественное определение содержания в крови натрийуретических пептидов. Известно, что в качестве маркера гипертрофии левого желудочка принято использовать NT-proBNP (Luchner, 2000).

Повышение уровня NT-proBNP в сыворотке крови было выявлено у всех детей, включенных в исследование. У пациентов с первичной ГКМП, значения NT-proBNP превышали норму (до 200 пг/мл), но были ниже, чем в остальных группах составляя 540 пг/мл (321; 963 пг/мл) и незначительно менялись на фоне проводимой терапии (табл. 7).

При этом у детей при обструктивной форме заболевания, уровень NT-proBNP в сыворотке крови был статистически значимо ($p < 0,01$) выше (1566,5 пг/мл), чем при необструктивной (352 пг/мл). Корреляционный анализ выявил значимую положительную связь концентраций NT-proBNP в сыворотке крови с признаками обструкции выходного тракта левого желудочка (со скоростью (V), м/сек ($r=0,72$, $p < 0,05$), с градиентом давления (PG), мм рт.ст. ($r=0,73$, $p < 0,05$), с толщиной миокарда левого желудочка (МЖП ($r=0,71$, $p < 0,05$), ЗСЛЖ ($r=0,51$, $p < 0,05$) и стадией ХСН.

Таблица 7

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

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

У детей с синдромами мальформаций уровень NT-proBNP в сыворотке крови в среднем по группе составил 1250 пг/мл, достигая 13000 пг/мл при обструктивной форме ГКМП. У детей, направленных на оперативное лечение (миэктомию), определялись статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие уровни (от 6800 пг/мл до 10558 пг/мл). Выявленная значимая положительная корреляция уровня NT-proBNP с толщиной ЗСЛЖ ($r = 0,68$; $p < 0,05$), передней стенки правого желудочка (ПсПЖ) ($r = 0,82$; $p < 0,05$), признаками обструкции выходного тракта левого желудочка (V, м/сек ($r = 0,58$; $p < 0,05$); PG, мм рт.ст. ($r = 0,69$; $p < 0,05$); стадией ХСН ($r = 0,84$; $p < 0,05$) и кардио-торакальным индексом ($r = 0,76$; $p < 0,05$). За время динамического наблюдения нормализации концентрации NT-proBNP в сыворотке крови у них не наблюдалось.

У пациентов с нарушениями метаболизма средний уровень NT-proBNP (2551 пг/мл) в сыворотке крови был статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у больных с первичной ГКМП и с синдромами мальформаций. Согласно результату корреляционного анализа, значимая взаимосвязь содержания NT-proBNP получена с тяжестью гемодинамических нарушений, которые оценивались по стадии ХСН ($r = 0,6$; $p < 0,05$), кардио-торакальному индексу ($r = 0,43$; $p < 0,05$), степени недостаточности митрального клапана ($p < 0,05$; $r = 0,73$) и систолической дисфункции левого желудочка ($r = -0,58$; $p < 0,05$).

У пациентов с болезнью Помпе при первой госпитализации уровень NT-proBNP в сыворотке крови варьировал от 17760 до 25000 пг/мл и значительно превышал показатели других пациентов ($p < 0,05$). На фоне комплексного лечения параллельно со снижением уровня NT-proBNP в сыворотке крови отмечалась нормализация систолической функции миокарда и снижение стадии ХСН.

У пациентов с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии содержание NT-proBNP в сыворотке крови варьировало в пределах 820 – 6400 пг/мл и соответствовало наблюдаемому у пациентов с

ХСН (41 Mangat J, 42 Архипова Е.Н.). В стадии декомпенсации сердечной недостаточности медиана уровня NT-proBNP в сыворотке крови составляла 1573 пг/мл (621; 5716 пг/мл), а его максимально высокие значения в отдельных случаях достигали 21000 пг/мл. В динамике, на фоне как медикаментозного, так и оперативного лечения отмечалось снижение уровня NT-proBNP вплоть до нормы.

Следует отметить, что гипертрофия миокарда у детей может представлять как самостоятельное заболевание (первичная ГКМП), так и быть составляющей большого спектра различных патологий. Необходимо как можно более раннее проведение дифференциальной диагностики для определения тактики ведения пациентов и прогнозирования заболевания. Выявление гипертрофии миокарда у детей раннего возраста обязывает врача в диагностическом поиске принимать во внимание как внекардиальные проявления (особенности фенотипа, неврологическую симптоматику), так и данные инструментальных (ЭхоКГ, ЭКГ, рентгенограммы) и лабораторных обследований (АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК).

Таким образом, впервые у детей раннего возраста на основании комплексного анализа клинико-гемодинамических, инструментальных и биохимических показателей установлены особенности заболеваний, сопровождающихся гипертрофией миокарда при различных формах патологии сердца.

На основании проведенного исследования были выделены важные различия между первичной и вторичной ГКМП, а также описана группа пациентов с гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензии, что поможет врачам выбрать правильную тактику в дифференциально-диагностическом поиске причины гипертрофии миокарда, выявленной у детей раннего возраста.

Выводы

1. У детей раннего возраста гипертрофия миокарда выявляется при первичной гипертрофической кардиомиопатии (42%), вторичной кардиомиопатии, ассоциированной с синдромами мальформаций (18%) и метаболическими заболеваниями (19%), а также при артериальной гипертензии на фоне аномалий аорты и ее ветвей (21%).
2. Первичная гипертрофическая кардиомиопатия в половине случаев диагностирована на первом году жизни; поводом для обследования служит систолический шум при отсутствии жалоб; признаки сердечной недостаточности в 61 % случаев умеренно выражены, у остальных отсутствуют. Характеризуется медленно прогрессирующим течением.
3. Вторичная гипертрофическая кардиомиопатия, ассоциированная с синдромами мальформаций и метаболическими заболеваниями, выявлена в первые месяцы жизни или внутриутробно (84% и 13%); поводом к обследованию служили признаки сердечной недостаточности умеренно (84% и 60%) и значительно (16% и 35%) выраженные; характеризуется прогрессирующим течением; частота

летальных исходов по истечении 3-х лет наблюдения составила 5% и 55% соответственно.

4. При первичной гипертрофической кардиомиопатии у детей чаще определяется необструктивная (64%) форма, асимметричная (96%) гипертрофия левого желудочка за счет выраженного утолщения межжелудочковой перегородки ($Z\text{-score}>7$). Данные электрокардиографии неспецифичны.
5. При вторичной гипертрофической кардиомиопатии у детей с синдромами мальформаций в половине случаев наблюдается гипертрофия миокарда обоих желудочков, превалирует обструктивная (79%), асимметричная (74%) форма, с выраженной гипертрофией межжелудочковой перегородки ($Z\text{-score}>7$), требующая проведения миэктомии в первой декаде жизни у 40% пациентов. Признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости отмечаются у всех пациентов.
6. При вторичной гипертрофической кардиомиопатии у детей с метаболическими заболеваниями в 75% случаев наблюдается гипертрофия миокарда обоих желудочков, превалирует необструктивная (65%), симметричная (65%) форма, с умеренной ($Z\text{-score}$ от 4 до 7) и выраженной гипертрофией задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Признаки феномена предвозбуждения желудочков регистрируются у половины пациентов.
7. Повышение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови выявлено у пациентов всех групп и взаимосвязано со стадией хронической сердечной недостаточности ($p<0,05$). У детей с первичной гипертрофической кардиомиопатией и с синдромами мальформаций содержание N – концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида коррелировало с выраженностью гипертрофии миокарда и признаками обструкции выходного тракта левого желудочка ($p<0,05$).
8. При выявлении у ребенка раннего возраста симметричной, умеренно выраженной гипертрофии миокарда, исключительно ЛЖ без признаков обструкции, следует исключить ремоделирование сердца вследствие нагрузки давлением (артериальной гипертензии).

Практические рекомендации

1. Выявление гипертрофии миокарда у детей раннего возраста требует исключения ремоделирования сердца на фоне артериальной гипертензии. Важным диагностическим критерием при этом служит высокое артериальное давление либо на руках, либо на руках и ногах, нередко на фоне признаков сердечной недостаточности и дисфункции миокарда. В первую очередь следует исключить коарктацию аорты, в том числе атипичную (брюшного отдела), патологию почек и почечных артерий.

2. При выявлении гипертрофии миокарда у ребенка внутриутробно или в раннем детском возрасте, отсутствии связи с длительным применением стероидной терапии и рождением от матери с сахарным диабетом, исключении нормального адаптационного ответа на повышенную нагрузку давлением, наиболее вероятным является диагноз гипертрофическая кардиомиопатия.
3. При подозрении на гипертрофическую кардиомиопатию у ребенка раннего возраста помимо тщательного анализа клинико-параклинических проявлений следует принимать во внимание данные анамнеза, при сборе которого необходимо выявить случаи младенческой, внезапной смерти в родословной и наличие аналогичного заболевания у близких родственников больного.
4. Отсутствие особенностей фенотипа, указывающих на вероятную синдромальную патологию, отклонений как биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ), так и содержания органических и аминокислот, определяемых методом тандемной масс-спектрометрии, наличие гипертрофической кардиомиопатии у близких родственников больного свидетельствует в пользу первичной гипертрофической кардиомиопатии.
5. На основании сочетания гипертрофии миокарда и особенностей фенотипа (высокий лоб, двустороннее сужение висков, гипертелоризм, эпикант, птоз, низко посаженные ушные раковины, а также на наличие деформации грудной клетки, задержки роста и физического развития, пигментных изменений кожных покровов), наиболее вероятным следует считать ГКМП вторичной, ассоциированной с заболеванием из семейства RAS-патий (синдром Нуан, LEOPARD, кардио-фацио-кожный синдром).
6. При комбинации гипертрофии миокарда с синдромом «вялого ребенка», наличием макроглоссии, симптомов сердечной и дыхательной недостаточности, повышения уровня КФК, АСТ, АЛТ, ЛДГ в плазме крови, требуется исключение младенческой формы болезни Помпе. В случае выявления изменений содержания органических и аминокислот крови, вероятно нарушение обмена жирных кислот. При повышении уровня гликозаминогликанов в моче вероятен диагноз мукополисахаридоз I типа.
7. Определение содержания в сыворотке крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида необходимо в качестве дополнительного метода оценки степени тяжести клинического и гемодинамического состояния детей с ГКМП.
8. Дети с выявленной гипертрофией миокарда в раннем возрасте нуждаются в обследовании и динамическом наблюдении в условиях многопрофильного лечебного учреждения, где имеется современная инструментальная, лабораторная техника и возможность взаимодействия в процессе диагностического поиска и дальнейшего

- ведения пациентов специалистов различных профилей (генетиков, окулистов, эндокринологов, неврологов, кардиологов и др.)
9. Своевременная постановка диагноза необходима для правильного лечения, что поможет избежать в части случаев летального исхода и улучшить качество жизни пациентов.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Ермоленко В.С. Болезнь Помпе – новый взгляд на проблему. Фарматека. 2014; 274 (1): 29-32.**
2. **Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Ермоленко В.С. Алглюкозидаза альфа – новый этап в терапии инфантильной (младенческой) формы болезни Помпе. Педиатрическая фармакология. 2014; 11(5): 93-7.**
3. **Басаргина Е.Н., Ермоленко В.С., Сильнова И.В. Гипертрофия миокарда у детей раннего возраста в практике педиатра. Казанский медицинский журнал. 2015; 96(4): 647-53.**
4. **Ермоленко В.С., Сильнова И.В., Басаргина Е.Н. Динамика содержания в крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при гипертрофической кардиомиопатии у детей. Российский педиатрический журнал. 2016; 19 (2):75-8.**
5. **Басаргина Е.Н., Ермоленко В.С., Гандаева Л.А. Инфильтративные кардиомиопатии в детском возрасте: актуальные вопросы диагностики и лечения. Медицинский журнал «Дело жизни». 2015; 2(3): 17-20.**
6. **Ермоленко В.С., Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Сильнова И.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка у детей. VIII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология – 2014».**

Список сокращений

NT-proBNP	N-концевой фрагмент натрийуретического пептида	мозгового
PG	градиент давления, мм рт.ст.	
V	скорость, м/сек	
АЛТ	аланинаминотрансфераза	
АСТ	аспартатаминотрансфераза	
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия	
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка	
КФК	креатинфосфокиназа	
ЛДГ	лактатдегидрогеназа	
ЛЖ	левый желудочек	
МЖП	межжелудочковая перегородка	
ПсПЖ	передняя стенки правого желудочка	
ТМС	тандемная масс-спектрометрия	
ХМ ЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ	
ХСН	хроническая сердечная недостаточность	
ЭКГ	электрокардиография	