

© Коллектив авторов, 2014

В.В. Линяева¹, И.В. Леонтьева¹, В.И. Павлов², Ю.М. Иванова², Е.С. Воздвиженская¹

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

¹НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
²ГБУЗ МНПЦМРВ и СМ Клиника спортивной медицины ДЗ г. Москвы, РФ

Linyaeva V.V.¹, Leontyeva I.V.¹, Pavlov V.I.², Ivanova Yu.M.², Vozdvizhenskaya E.S.¹

BIOCHEMICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL MARKERS OF MYOCARDIAL INSTABILITY IN CHILDREN WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

¹Moscow Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU);

²Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department, Russia

Гипертрофическая кардиомиопатия в детской практике является одним из распространенных заболеваний сердечной мышцы. Заболевание длительное время может протекать бессимптомно, и внезапная смерть может стать его первым и единственным проявлением. В современных представлениях о клинических особенностях и диагностике кардиомиопатии особое внимание уделяется использованию при данном диагнозе неинвазивных методов, а также биохимических показателей, верифицирующих возможное развитие аритмогенной дисфункции и ремоделирования миокарда. Анализ трансмуральной дисперсии на фоне проведения стресс-теста с дозированной физической нагрузкой, а также выявление уровня концентрации предсердного натриуретического пептида в плазме (ANP) при данном заболевании в современной детской кардиологии становятся все более популярными в качестве критериев электрической нестабильности миокарда.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, предсердный натриуретический пептид, трансмуральная дисперсия, стресс-тест с дозированной физической нагрузкой, электрическая нестабильность миокарда.

Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric practice is one of the common diseases of the heart muscle. This disease can run asymptotically for a long time, and sudden death may be its first and only manifestation. In the current understanding of the clinical features and diagnosis of cardiomyopathy it is important to use non-invasive methods of diagnostics and to estimate biochemical parameters in order to verify the possible development of arrhythmogenic dysfunction and myocardial remodeling. The analysis of transmural dispersion on the background of the stress test with exercise stress, as well as identifying the level of concentration of atrial natriuretic peptide in plasma (ANP) in this disease in modern pediatric cardiology are becoming increasingly popular as a criteria for myocardial electrical instability.

Key words: children, hypertrophic cardiomyopathy, atrial natriuretic peptide, transmural dispersion, stress test with exercise stress, myocardial electric instability.

Контактная информация:

Линяева Варвара Владимировна – научный сотрудник отдела патологии сердечно-сосудистой системы НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412 г. Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (916) 961-38-44, E-mail: linyaeva83@mail.ru
Статья поступила 20.01.15,
принята к печати 28.01.15.

Контактная информация:

Линяева Варвара Владимировна – Researcher with the Department of Pathology of the Cardiovascular System of Moscow Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)
Address: Russia 125412 Moscow, Taldomskaya street, 2
Tel.: (916) 961-38-44, E-mail: linyaeva83@mail.ru
Received on Jan. 20, 2015;
submitted for publication on Jan. 28, 2015.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетическое заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией левого желудочка с обязательным вовлечением межжелудочковой перегородки [1, 2]. В детской практике ГКМП занимает лидирующее место по распространенности среди заболеваний сердечной мышцы и относится к наиболее опасной форме кардиомиопатий [1]. В течение длительного времени ГКМП может протекать бессимптомно и нередко внезапная сердечная смерть является единственным клиническим проявлением данного заболевания [3].

Гипертрофия миокарда способствует развитию неадекватности процессов де- и реполяризации, возникновению электрической нестабильности миокарда, которая в свою очередь может спровоцировать желудочковые аритмии [4]. Распознать скрытые нарушения сердечного ритма наиболее точно позволяют электрофизиологические исследования, однако, учитывая их инвазивность, относительно высокую стоимость исследования, широкое использование данных методик для идентификации лиц с высоким риском внезапной сердечной смерти, ограничено. Дисперсия производных интервала QT является одним из неинвазивных критериев оценки электрической нестабильности миокарда [5–9].

Измерение трансмуральной дисперсии реполяризации на фоне дозированной физической нагрузки может быть использовано для идентификации лиц с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий, в особенности среди больных ГКМП [10–14]. ГКМП характеризуется не только гипертрофией, но и ремоделированием полостей сердца, биохимическим критерием которого является определение уровня предсердного натриуретического пептида (ANP) в плазме [15–17].

До настоящего времени исследования по сопоставлению показателей электрической нестабильности миокарда и уровня предсердного натриуретического пептида в плазме при ГКМП отсутствуют.

Цель – оценка взаимосвязи уровня предсердного натриуретического пептида (ANP) в плазме с динамикой показателей трансмуральной дисперсии реполяризации на фоне тредмил-тестирования у детей с обструктивной и необструктивной ГКМП.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 25 детей в возрасте от 14 до 17 лет (средний возраст $15,7 \pm 2,2$ года) с ГКМП. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичной возрастной категории (средний возраст $15,1 \pm 1,6$ года).

Проведено функционально-диагностическое и лабораторное обследование: стандартная электрокардиография в покое, эхокардиография, суточное холтеровское мониторирование. Всем пациентам было проведена лабораторная оценка уровня концентрации предсердного натриуретического пептида (ANP) в плазме

с.н.с., к.б.н. Е.С. Воздвиженской (НИЛ острой патологии НИКИ педиатрии, зав. лаб. В.С. Сухоруков) иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Biomedica» (Австрия). Исследование проводили на лабораторном счетчике Wallac 1420 Multilabel Counter (Victor 2) (Финляндия).

Стресс-тест с дозированной физической нагрузкой проводили с использованием программы CardioSoft (GECARDIOSOFTV6.51 (USA) по протоколу BRUCE. Для каждого из обследуемых максимальную нагрузочную ступень определяли индивидуально. Критерием прекращения нагрузки и перехода на режим восстановления было достижение запланированной частоты сердечных сокращений (ЧСС 150 уд/мин), либо утомление.

Синхронную запись 12 стандартных отведений ЭКГ со скоростью 50 мм/с проводили в исходном, на 2-й минуте каждой ступени нагрузки и на всем восстановительном периоде. Оценивали трансмуральную дисперсию реполяризации (ТДР) как расстояние от вершины до окончания Т-зубца в исходном, на 2-й минуте каждой ступени нагрузки и в течение всего периода восстановления.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с применением программ Microsoft Excel и SPSS.

Все обследуемые дети с ГКМП были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков обструкции: 1-я группа ($n=10$) – дети с асимметричной обструктивной гипертрофией миокарда; 2-я группа ($n=15$) – пациенты с симметричной необструктивной гипертрофией миокарда.

Результаты и их обсуждение

Анализ данных перцентильных значений показал, что колебания границ нормы концентрации ANP в плазме в данном возрастном диапазоне (14–17 лет) находятся в пределах $0,7–1,1$ нмоль/л. По данным квартильных значений обеих групп сравнения средний уровень ANP в плазме значительно превышает таковые в группе контроля. Критерий Манна–Уитни показал достоверную значимость на 5% уровне в средних значениях показателей ANP между 1-й группой и группой контроля ($p=0,0002 < 0,001$) и недостаточность статистической значимости в аналогичных значениях между 2-й и контрольной группами ($p=0,07 > 0,001$) (табл. 1).

При проведении стресс-тестирования у пациентов обеих групп толерантность к дозированной физической нагрузке достоверно не отличалась, превышала порог 6,5 METS. Продолжительность нагрузки у большинства детей соответствовала первой минуте 3-й нагрузочной ступени (табл. 2).

При анализе ТДР на каждом этапе тредмил-теста было установлено, что выраженное увеличение значения ТДР, нормативные значения которой соответствуют 69–92 мс [18], было отмечено на 3-й минуте восстановительного периода, что трактуется как признак резкого удлинения потенциала действия М-клеток, вследствие снижения ЧСС на резко сниженной скорости тредми-

Таблица 1

Уровень предсердного натриуретического пептида при ГКМП

Группы обследуемых	ANP, нмоль/л		р
	Me [LQ; UQ]	min-max	
Обструктивная ГКМП	2,71 [1,32; 4,74]	0,888–7,08	0,0002*
Необструктивная ГКМП	1,72 [0,79; 2,36]	0,385–6,58	0,070
Группа контроля	1,045 [0,676; 1,10]	0,04–1,59	

*Статистически значимые различия ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2

Средние значения продолжительности ТДР на фоне проведения тредмил-теста у детей с ГКМП

Группы обследуемых	Трансмуральная дисперсия реполяризации (Tpeak-Tend), мс			
	в покое	пик нагрузки	1-я минута восстановления	3-я минута восстановления
Обструктивная ГКМП	82	85	89	11
Необструктивная ГКМП	80	71	71	98
Группа контроля	75	54	62	58

ла [11] у детей с ГКМП. В 1-й группе удлинение ТДР регистрировалось у 7 из 10 обследуемых, во 2-й группе – у 11 из 15 пациентов. Численное значение максимального удлинения ТДР в обеих подгруппах составило 140 мс, однако частота встречаемости удлиненных показателей в течение всего времени исследования в 1-й подгруппе была значительно выше.

Значения ТДР и ANP в контрольной группе соответствовали нормальным показателям. В результате корреляционного анализа по Пирсону коэффициент корреляции между значениями ТДР на 3-й минуте восстановления и ANP был равен 0,46 (уровень значимости $p = 0,002$), что говорит о средней взаимосвязи между двумя данными показателями.

Выводы

1. Средний уровень ANP в плазме у детей с ГКМП значительно превышает таковые в группе контроля (максимальные значения ANP в группах сравнения и контрольной 7,08 нмоль/л относительно 1,59 нмоль/л).

2. У пациентов с обструктивной и необструктивной ГКМП на фоне проведения стресс-тестирования по данным значений трансмуральной дисперсии реполяризации выявлена электрическая нестабильность миокарда.

3. Выявлена положительная корреляция между уровнем концентрации ANP и значением ТДР на 3-й минуте восстановительного периода при проведении стресс-тестирования.

Литература

1. Леонтьева И.В. Гипертрофическая кардиомиопатия. В кн.: Лекции по кардиологии детского возраста. М.: ИД Медпрактика-М, 2005: 203–257.
2. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 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. Circulation. 2011; 124: 1304–1377.
3. Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. Heart. 2012; 98: 1044–1054.
4. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study. Am. J. Cardiol. 2004; 93: 1510–1515.
5. Alora A, Jokinen E, Ruuskanen O, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. Am. J. Epidemiol. 1997; 146: 385–393.
6. Elliot P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology. Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. Eur. Heart J. 2008; 29: 270–276.
7. Marian J. Modifier genes for hypertrophic cardiomyopathy. Curr. Opin. Cardiol. 2002; 17: 242–252.
8. Richard P, Charron P, Carrier L. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. Circulation. 2003; 107: 2227–2232.
9. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimick-shypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45: 922–930.
10. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, et al. Epidemiology and Cause-Specific Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. Findings From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Circulation. 2007; 115: 773–781.
11. Corrado D, Cristina B, Chiavon M, Thiene G. Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in young athletes. New Engl. J. Med. 1998; 339: 364–369.
12. Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: A systematic review. JAMA. 2002; 287: 1308–1320.
13. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. Eur. Heart J. 2008; 29: 1160–1167.
14. Konno T, Shimizu M, Ino H, et al. Phenotypic differences between electrocardiographic and echocardiographic determination of hypertrophic cardiomyopathy in genetically affected subjects. J. Intern. Med. 2005; 258 (3): 216–224.
15. Elston J, Stein K. Public health implications of establishing a national program to screen young athletes in the UK. Br. J. Sports Med. 2011; 45 (7): 576–582.
16. Losi MA, Nistri S, Galderisi M, et al. Working Group of Electrocardiography of the Italian Society of Cardiology. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. Cardiovasc. Ultrasound. 2010; 8: 7.
17. Леонтьева И.В., Макарова В.А. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; 58 (5): 23–33.
18. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. 3-е изд. М.: Медпрактика-М, 2013: 604.