

на правах рукописи

Филаретова Ольга Владимировна

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ИЗУЧЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
ПРИ НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ МИОКАРДА
У ДЕТЕЙ И ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

(Кардиология - 14.00.06)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2009

Диссертационная работа выполнена в Научном Центре Сердечно-Сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева Российской АМН.

Научные консультанты:

Академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук

Лео Антонович Бокерия

Член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук

Елена Зеликовна Голухова

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский Государственный Медицинский Университет Росздрава»

Наталья Павловна Котлукова

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения кардиологии Научного Центра Здоровья Детей Российской АМН

Елена Николаевна Басаргина

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения ИБС и миниинвазивной коронарной хирургии Научного Центра Сердечно-Сосудистой Хирургии им. А.Н.Бакулева Российской АМН.

Иван Вячеславович Ключников

Ведущая организация:

Московский Областной Научно-Исследовательский Клинический Институт им. М.Ф.Владимирского.

Защита диссертации состоится 13 марта 2009 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д.001.015.01 по защите диссертаций при Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН (121552; г. Москва, Рублевское шоссе, 135; НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН.

Автореферат разослан « »

200 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Д.Ш.Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ.

Актуальность темы исследования

Изучение проблемы сердечной недостаточности (СН) до сих пор остается интересным и актуальным (Мареев В.Ю. 2002, Басаргина Е.Н. 2004, Vasan R.S. 2000, Braunwald E. 2003). Многие авторы относят ее к глобальным проблемам общества и здоровья граждан. Оценивая временное развитие диастолической сердечной недостаточности у пациентов, G.W.K. Yip (2001) отмечает, что СН постепенно развивается от нормальной функции сердца к клинической сердечной недостаточности, с патофизиологическим движением от одной группы к другой. Однако этапность развития СН у пациентов молодого возраста (в том числе у детей) имеет небольшое количество научных подтверждений. Ясно определяемая в практическом клиническом опыте детской кардиологии, она требует серьезного фундаментального изучения.

В детском возрасте сердечная недостаточность наиболее полно изучена у пациентов с врожденными пороками сердца. В частности, большое внимание уделяется критическим состояниям у детей раннего возраста при некоторых пороках сердца, например коарктации аорты (Бокерия Л.А. 2000, Рогова Т.В. 2001, Туманян М.Р. 2005). Значительно реже в кардиологической литературе рассматриваются некоронарные поражения и заболевания миокарда у детей и подростков.

Самыми сложными, и потому редкими для исследователей, остаются больные раннего детского возраста и новорожденные (Maroto E. 1990, Narada K. 2003). В то же время именно у детей этого возраста трудно выделить первые признаки нарушения функции миокарда, и часто они становятся заметными клинически только при развитии выраженной сердечной недостаточности.

Таким образом, необходимость изучения параметров ДФ миокарда в норме и при некоронарогенной патологии у пациентов молодого возраста, в том числе у детей, и определило настоящее исследование.

Цель исследования:

Определить диагностические критерии и прогностические маркеры диастолической сердечной недостаточности у новорожденных, детей разных возрастных групп и пациентов молодого возраста с некоронарогенными изменениями миокарда.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности диастолической функции миокарда у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде при закрытии артериального протока.
2. Определить диагностические критерии диастолической дисфункции миокарда при некоторых некоронарогенных заболеваниях миокарда у детей.
3. Изучить особенностей нарушения диастолической функции миокарда при патологических состояниях, связанных с заболеванием миокарда (на примере гипертрофической кардиомиопатии), нарушением системных метаболических процессов (на примере сахарного диабета 1 типа), при изменении внутригрудного давления (на примере пациентов с нарушением дыхательной функции на респираторной поддержке), врожденными пороками сердца с нагрузкой давлением (на примере стенозов аорты различной локализации).
4. Изучить влияние диастолической сердечной недостаточности на прогноз жизни и болезни у детей и пациентов молодого возраста.
5. Разработать математическое моделирование патофизиологических механизмов развития и прогрессирования сердечной недостаточности по диастолическому типу для создания модели компьютерной обучающей системы для анализа и постановки диагноза диастолической дисфункции

миокарда на основе процедуры последовательных решений вероятностного метода распознавания.

Научная новизна.

- ✓ Определены нормативы параметров, характеризующих диастолическую функцию миокарда у новорожденных детей.
- ✓ Выделены параметры респираторной поддержки (ИВЛ) у новорожденных, влияющие на диастолическую дисфункцию и изучены методы коррекции сердечной недостаточности на субклинической стадии.
- ✓ Выделены ранние признаки поражения миокарда при диабетической ангиокардиопатии и определены критерии фармакологической терапии.
- ✓ Определены параметры, влияющие на актуарную выживаемость пациентов с нарушением диастолической функции миокарда.
- ✓ Найдены зависимости между диастолической функцией миокарда и его электрофизиологическими характеристиками.
- ✓ Выделены основные прогностические факторы развития диастолической сердечной недостаточности у детей с некоронарогенными изменениями миокарда.

Практическая значимость.

- ✓ На основе изучения клинико-инструментальных параметров диастолической функции миокарда показано ее значение в развитии сердечной недостаточности у пациентов молодого возраста с различными заболеваниями.
- ✓ Определены нормативные показатели диастолической функции миокарда левого и правого желудочков для новорожденных детей.
- ✓ Выделены ранние признаки нарушения диастолической функции миокарда у пациентов с некоронарогенными заболеваниями миокарда в детском возрасте.

- ✓ Выявлены основные клинические признаки нарушения диастолической функции, влияющие на выживаемость пациентов.
- ✓ Выяснены зависимости между электрической однородностью миокарда и нарушением диастолической функции как проявления изменений механизма электромеханического сопряжения.
- ✓ Разработана база для создания компьютерной программы по диагностике гипертрофической кардиомиопатии у пациентов молодого возраста.

Положения, выносимые на защиту

1. Изменение параметров диастолической функции является ранним признаком поражения миокарда при некоронарогенных изменениях сердца у детей.
2. При оценке динамики заболевания у пациентов с некоронарогенными изменениями миокарда в комплексе клинических показателей необходимо учитывать параметры ДФ миокарда желудочков.
3. Прогрессирующее нарушение диастолической функции миокарда может быть преклиническим признаком развития сердечной недостаточности.

Реализация результатов работы

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебную практику клинических отделений НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН при обследовании пациентов с ВПС и некоронарными поражениями миокарда. Они могут быть рекомендованы к использованию в клиниках детской кардиологии, неонатологии и педиатрии.

Апробация исследования

Основные положения и результаты работы были представлены на Ежегодных сессиях НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (2000-2007 гг.); Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (2000-2004 гг.), Ежегодных конгрессах «Новые технологии в перинатологии» (Москва, 2006 и 2007 гг.); Седьмой

международной научно-практической конференции «Информатика: проблемы, методология, технологии» (Воронеж, 2007 г.); Девятом съезде педиатров России (Москва, 2001 г.); Всероссийской конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Москва, 2000 г.); Третьем международном конгрессе по интенсивной терапии в педиатрии (Монреаль, 2000 г.), Международной конференции «Информационные технологии в образовании, технике, медицине» (Волгоград, 2000 г.);

Публикации

По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, из них в центральной печати 11 статей.

Объем и структура диссертации

Объем диссертационной работы составляет 263 страницы машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, приложения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 149 отечественных и 177 иностранных источников. Иллюстративный материал представлен 39 рисунками, 42 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Объекты исследования

Для исследования были сформированы группы пациентов с различными состояниями и заболеваниями, течение которых сопровождается характерными изменениями диастолической функции миокарда (в соответствии с рекомендациями European Study Group on Diastolic Heart Failure (1998)). Всего было обследовано 373 пациента, из них 283 – с различной некоронарогенной патологией и 90 относительно здоровых лиц (в том числе контрольная группа).

1 группа. Новорожденные дети в переходный период. Проведен анализ параметров 37 здоровых новорожденных в возрасте первых 7 суток

(4,29÷2,66). При рождении масса 3,34÷0,35 кг, рост 51,75÷2,19 см. Детей мужского пола было 20, женского – 17. По шкале Апгар средний балл составил 9,2 балла ($\sigma=0,86$). Показатели клинических и лабораторных данных, ЭКГ у всех детей были без патологии. Детей с открытым артериальным протоком (ОАП) было 24. Перед обследованием все они были осмотрены неонатологом, и не имели клинических признаков какого-либо заболевания. Результаты исследования этой группы позволили уточнить параметры ДФ миокарда у здоровых новорожденных. В дальнейшем они использовались нами как контрольные для данного возраста.

2 группа. Пациенты с респираторной поддержкой. 39 новорожденных с нормоволемией (21 мальчик, 18 девочек) в возрасте от 3 часов до 7 суток (средний возраст 52 часа, $\sigma=12,3$), со средней массой тела $m=2,56$ кг ($\sigma=0,89$) с тяжелой дыхательной недостаточностью центрального генеза, по поводу которой им проводилась ИВЛ. Нами были использованы следующие критерии отбора группы: возраст от 0 до 7 суток, отсутствие задержки внутриутробного развития, нормоволемия, отсутствие признаков врожденного порока сердца. Проводился подбор параметров ИВЛ: изменялось пиковое давление на вдохе (20-25 см водного столба); фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси ($F_i O_2$) оставалась на уровне 0,3-0,6; частота принудительных вдохов была 40-60 в 1 мин., повышалось положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) до 5 см водного столба, а также изменялось соотношение вдох\выдох ($insp.\backslash exp.$) 1,5:1.

В группе новорожденных с респираторной поддержкой нами была выделена **подгруппа детей с невоспалительным выпотом в перикард.** В подгруппу вошли 5 новорожденных пациентов без признаков врожденной кардиологической патологии. Вес детей от 1,7 до 2,9 кг (медиана 2,1 кг). Возраст от 3 до 120 часов (медиана 72 часа) жизни.

Клинически состояние всех детей было крайне тяжелым вследствие сочетанной натальной травмы.

3 группа. Пациенты с сахарным диабетом 1 типа. Обследовано 113 детей (58 мальчиков и 55 девочек), страдающих сахарным диабетом 1 типа. Диагноз устанавливался по критериям комитета экспертов ВОЗ (1999). Средний возраст обследуемых – $11,92 \pm 2,62$ года (от 9 до 17 лет). Средний уровень гликемии натощак $6,9 \pm 2,71$ мМ/л. Уровень постпрандиальной гликемии $11,41 \pm 3,71$ мМ/л. У 56 человек были определены значения гликозилированного гемоглобина: у 4 детей они были в пределах нормы (менее 7,6%), у 52 – превышали нормальные значения. Средний уровень гликозилированного гемоглобина составили $7,38 \pm 1,62\%$. Все обследованные дети получали базис-болюсную инсулинотерапию: инсулин короткого и пролонгированного действия в количестве 0,33 – 1,2 Ед/кг в сутки (в среднем $0,78 \pm 0,16$ Ед/кг в сутки). Стаж заболевания – от впервые выявленного диабета до 13 лет, средняя продолжительность болезни – $4,37 \pm 3,36$ лет.

4 группа. Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией. Всего было обследовано 64 пациента с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Диагноз был установлен по критериям комитета экспертов ВОЗ (1985). В анализ были включены результаты исследования 54 пациентов в возрасте от 1 мес. до 46 лет (медиана (Ме) 12 лет; интерквартильный размах 11 лет). Были выделены 2 возрастные группы: Группа А в возрасте от 1 месяца до 17 лет – 33 пациента (Ме 7 лет; 2; 12) и группа Б в возрасте от 17 до 46 лет – 21 пациент (Ме 26 лет; 16; 39,5). В обеих группах было преобладание лиц мужского пола, что характерно для ГКМП. С обструктивной формой наблюдалось 25 больных, с необструктивной – 29 больных.

5 группа. Пациенты с пограничными изменениями в сердце. В «пограничную» группу вошло 35 детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет

(Me 9,02 года; 5; 14). Проводилось динамическое наблюдение за пациентами с периодом наблюдения длительностью до 6,5 лет (Me 2,5 года; 0,5; 4; n=27). Группа формировалась в течение 9 лет (всего за это время осмотрено около 2000 пациентов).

6 группа. Пациенты с врожденными пороками сердца группы пороков аорты. В группу были включены пациенты с теми врожденными пороками сердца, которые характеризуются увеличением постнагрузки вследствие обструкции аорты на разных уровнях. Вследствие этой обструкции у пациентов развивается гипертрофия левого желудочка, так как миокард испытывает нагрузку давлением. В группу были включены пациенты с врожденными пороками сердца: коарктацией аорты (n=23), надклапанным стенозом аорты (n=3), клапанным стенозом аорты (n=6). Всего было обследовано 32 пациента в возрасте от 4 суток до 17 лет (медиана 6,2 года; 2,37; 11,5) с медианой градиента в области сужения 43 мм рт. ст., (интерквартильный размах 22,4; n=32). Из обследованных пациентов 16 лиц мужского пола, 14 – женского. У 18 пациентов были выявлены признаки сердечной недостаточности. Медиана функционального класса в группе была 2 (2; 3; n=20).

Контрольная группа.

В контрольную подгруппу (n=53) вошли 29 относительно здоровых лиц мужского пола и 24 относительно здоровых лиц женского пола в возрасте от 1,5 месяцев до 35 лет. Средний возраст 13 лет (5; 15). Для каждой из основных изучаемых групп подбиралась группа здоровых. Возраст исследуемых нормотензивных лиц (контрольной группы) был аналогичен возрасту групп пациентов, для сравнения с которыми были использованы значения их показателей. Для **новорожденных детей** контрольной группой считалась группа 1 (здоровые новорожденные в переходный период, n=37).

Исследования проводились в течение 1994 – 2006 гг. на базе отделов Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН (директор академик РАМН, профессор, д.м.н. Л.А.Бокерия), а также отделений Областной детской клинической больницы №1 г.Воронежа (главный врач – д.м.н. А.П.Швырев).

Методы исследования

Диагностика и обследование пациентов проводились в соответствии с критериями, рекомендованными Европейской Рабочей Группой по изучению диастолической сердечной недостаточности (1998). Всем пациентам было проведено классическое **клиническое обследование** с определением функционального класса, выяснением семейного анамнеза, сведений о случаях внезапной смерти в раннем возрасте в семье. Проводилось также динамическое наблюдение за пациентами с назначением необходимой терапии и коррекцией лечения по клиническим и инструментальным данным. Оценка данных проводилась в соответствии с общими рекомендациями по диагностике сердечной недостаточности у пациентов различных возрастных групп (Европейская Рабочая Группа по изучению диастолической сердечной недостаточности 1998; O’Laughlin M.P.1999; Vasan R.S. 2000; Mandinov L. 2000). Использовались приборы и аппаратура для проведения клинического обследования и наблюдения за больными, разрешенные к применению в России. **Рентгенологическое исследование** проводилось в динамике в 2 и 3 стандартных проекциях с контрастированием пищевода. На рентгенограммах (Иваницкая М.А., 1970) оценивался легочный рисунок, конфигурация тени сердца, признаки гипертрофии и расширения полостей левого желудочка и левого предсердия, ширина сосудистого пучка, восходящей аорты. Вычислялся индекс *Moore*; кардиоторакальный индекс (КТИ). Объем сердца измерялся по

модифицированной формуле *Bardeen*. Для оценки степени гипертрофии левого желудочка определялась величина (HV_1S) по длине перпендикуляра, восстановленного к точке максимального выбухания боковой стенки левого желудочка. **Электрокардиография (ЭКГ)** проводилась с использованием стандартных и специальных методик ЭКГ. Проводилось также **поверхностное многоканальное ЭКГ-картирование**, исследование **вариабельности сердечного ритма**. **Допплероэхокардиография (ДЭХО-КГ)** с использованием метода **тканевого доплеровского картирования** проводилась по *стандартному протоколу* (методика Feigenbaum Н. 1995-2006) с абсолютными измерениями и вычислением относительных показателей. Использовались аппараты «Simens-450», «Simens-Sierra» и «Kretz V730» Германия, «Aloka SSD-2200» Япония. Исследование акустической плотности миокарда проводилось на аппарате «Simens-450», «Kretz V 730 expert». Сканирование проводилось в М-, В- режимах, выполнялось доплеровское исследование в импульсном и постоянно-волновом режимах, а также цветное картирование потоков. Исследование диастолической функции (ДФ) миокарда желудочков проводилось в соответствии с рекомендациями и по методикам European Study Group on Diastolic Heart Failure (1998), E.Maroto (1990), DeGroff C.G. (2002), Narada K. (2002). По этим же рекомендациям, а также по результатам исследования контрольной группы определялись нормальные значения. Изучались показатели *трансмитрального потока* (ТМП) и *транстрикуспидального потока* (ТТП) с оценкой параметров раннего (Е) и позднего (А) пиков и их пиковой скорости (V), а также интеграла площади под кривой (I) с дальнейшим расчетом дополнительных показателей. Дополнительно рассчитывались параметры соотношения пиковых скоростей, соотношения интегралов площади под кривой,

нормализованное время и фракция предсердного наполнения (ФПН). При исследовании потока *легочных вен* принимались во внимание соотношение пиковых скоростей потоков S и D, показатели потока A. При тканевом картировании на уровне фиброзного кольца митрального клапана измерялись пики миокардиального потока (Em и Am) и их соотношение. *Временные параметры кардиоцикла*: время диастолы; изоволюмического расслабления (ВИР) и изоволюмического сокращения (ВИС) с расчетом myocardial performance index (MPI-англ.); времени замедления пика E ТМП (DesT E); длительности пика A и времени до пика A ТМП от начала диастолы, временных характеристик пика A потока легочных вен определялись при соответствующих исследованиях.

Статистическая обработка исходных рядов признаков проводилась с использованием лицензионных пакетов Statistica 6.0, BIOSTAT 3.03, Microsoft Excel 2003. Анализ данных осуществлялся методами описательной статистики (Айвазян С.А. 1985; Лакин Г.Ф. 1990). Для проверки распределения исходных переменных на нормальность использован критерий Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении оценивались средние значения (M), стандартное отклонение (σ). При распределении, отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25%, 75%). Для измерения тесноты связи между показателями были рассчитаны коэффициенты корреляции (r) при доверительной вероятности 0,95. Выявление взаимосвязи и взаимовлияния различных факторов проводилось методом ранговой корреляции по Спирмену. Для сравнения межгрупповых различий использовались критерии Манна-Уитни, Стьюдента и χ^2 . Для оценки показателей более чем в 2 группах использовался метод дисперсионного анализа. Различия считались

статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана-Мейера. Оценка чувствительности и специфичности анализируемых ультразвуковых критериев в выявлении степени нарушения ДФ, а также предсказательной ценности критериев риска летального исхода у пациентов с ГКМП проведена анализом ROC-кривых (Власов В.В., 1988, Zweig МН., 1993).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диастолическая функция миокарда в переходный период у новорожденных детей (при закрытии артериального протока).

Обследование новорожденных детей включало проведение классического неонатологического и кардиологического обследований, ЭКГ, при необходимости – дополнительных методов. Все дети были здоровы на момент обследования. Для изучения диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) в переходный период мы методом Д-ЭХОКГ исследовали параметры трансмитрального потока (ТМП).

Получены следующие данные (Схема 1): пиковая скорость потока Е ТМП (VE) $68,5 \div 15,2$ см\с; интеграл площади под кривой потока Е ТМП (IE)

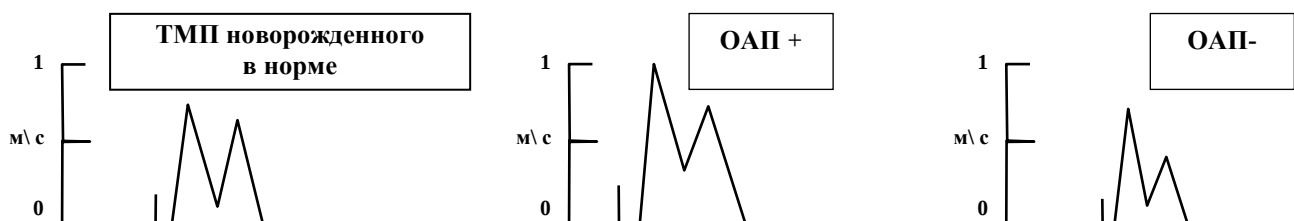


Схема 1. Трансмитральный поток в переходный период у новорожденных детей. При закрытии ОАП укорочение ВПР, изменение конфигурации ТМП преимущественно за счет параметров позднего пика ТМП.

ОАП+ : дети с открытым, ОАП – : дети с закрытым артериальным протоком.

$9,2 \div 1,68$ см; время замедления Е $43,24 \div 7,32$ мс; пиковая скорость потока А ТМП (VA) $63,06 \div 11,78$ см\с; интеграл площади под кривой потока А ТМП (IA) $7,9 \div 1,18$ см; фракция предсердного наполнения (ФПН) ЛЖ $0,37 \div 0,08$; время изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ – $37 \div 8,1$ мс. Учитывая,

что у новорожденных детей по сравнению с взрослыми имеется меньший резерв левого желудочка (Takahashi 1994) в ответ на увеличенную преднагрузку из-за открытого артериального протока (ОАП), дети были нами разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия ОАП. Детей с ОАП было 24, с закрытым протоком – 13. Группы были однородны по весу и росту. Параметры ЭКГ не отличались.

По нашим данным, на фоне закрытия ОАП систолическая функция миокарда не меняется, что подтверждает данные литературы (Harada K. 1999).

Однако исследование параметров ДФ ЛЖ у новорожденных при закрытии артериального протока регистрирует следующие различия: статистически достоверное уменьшение ВПР ($*p<0,05$) и пиковой скорости позднего потока (VA) ТМП ($*p<0,05$). Остальные параметры ДФ изменяются после закрытия ОАП, однако эти различия статистически недостоверны.

Таким образом, проведенное исследование показало, что в норме у новорожденных детей в переходный период происходит динамическое изменение параметров ДФ миокарда. По нашим данным, в норме у новорожденных при закрытии ОАП изменяются в основном показатели фракции предсердного наполнения преимущественно за счет предсердного компонента.

Диастолическая дисфункция при естественном течении ГКМП.

С целью выявления особенностей нарушения диастолической функции миокарда у пациентов с ГКМП, нами был проведен анализ историй заболевания, этапов диагностики и клинической картины в 2^х возрастных группах. До 17 лет (дети) наблюдались 10 пациентов с обструктивной (в возрасте $7,1\div 5,3$ года) и 23 – с необструктивной формой (в возрасте $7,9\div 7,7$ лет), старше 17 лет – соответственно 15 (в

возрасте 30,3÷12,5 лет) и 6 пациентов (в возрасте 20,2÷9,3 лет). Среднее АД не повышалось (до 17 лет 60,3÷35 мм рт.ст.; старше 17 лет 74,9÷38,7 мм рт.ст.). До 17 лет базовая ЧСС составила 88,5÷27,5; старше 17 лет – 70,2÷9,4 в 1 мин. **Клиническая картина** характеризовалась разнообразием в зависимости от типа ГКМП, степени обструкции выводного тракта левого желудочка, степени нарушения ДФ миокарда и тяжести нарушений сердечного ритма. При анализе результатов **рентгенологического исследования** пациентов помимо основных признаков гипертрофии миокарда были выявлены признаки повышения давления в левом предсердии: увеличение левого предсердия (до 40,46 мм, $\sigma=9,33$) и венозный застой от мереного до выраженного, что свидетельствует о повышении конечно-диастолического давления в левом желудочке. При **мониторировании ЭКГ** характерна была ригидность ритма, анализ **вариабельности сердечного ритма** показал снижение параметров как симпатического, так и парасимпатического отделов у пациентов с обструктивной формой ГКМП. Преходящие изменения *ST-T* были зарегистрированы при суточном мониторинге ЭКГ не только у пациентов ГКМП с клинической картиной сердечной недостаточности, но и у больных с 1 функциональным классом. Эти же изменения отмечались у некоторых пациентов «пограничной» группы. Оценка ЭКГ-исследований, выполненных в динамике продемонстрировало изменения, объясняемые гипертрофией миокарда во всех возрастных группах. Значения индекса Соколова-Лайона были больше нормы и составили 35,92±2,9. Отмечалось также увеличение значений признаков Губнера-Унгерлейдера и Корнельского вольтажного во всех возрастных группах до 17 лет (до 1 года, от 1 года до 7 лет и старше 7 лет) и старше 17 лет. Проведенный нами дисперсионный анализ признаков гипертрофии миокарда у пациентов с ГКМП и

пороками аорты показал более высокие значения признаков Соколова-Лайона ($p < 0,004$) и Губнера-Унгерлейдера ($p < 0,02$) у больных с кардиомиопатией. А факторный анализ данных стандартной ЭКГ позволил выделить дополнительные диагностические признаки для оценки гипертрофии миокарда у пациентов с ГКМП: абсолютную площадь QRS в V_6 ($p < 0,07$) величину Q в $V_{5,6}$ ($p < 0,01$), а также изменения сегмента $ST-T$ ($p < 0,03$). Для более детального выявления возможных изменений электрической систолы, связанных с гипертрофией миокарда при кардиомиопатии, мы провели пациентам с обструктивной формой поверхностное картирование. Среднее минимальное значение интегрального отклонения от нормальных показателей (DI) $QRST$ составляет 4,31 при средней площади минимальных значений индекса разности 18,63%. При оценке связи между минимальными значениями DI на участке $QRST$ и градиентом обструкции мы получили обратную зависимость ($r = -0,62$). При исследовании параметров QT у всех пациентов с ГКМП диагностировано значительное повышение его скорректированного значения (QT_c) $395,3 \pm 62,1$ мс (значение z теста = 0,17) с нарастанием в динамике до $430 \pm 45,1$ мс (значение z теста = 0,98). Эти тенденции проявляются у пациентов с ГКМП и при длительном наблюдении (до 20 лет) за естественным течением заболевания. Для развития заболевания характерно прогрессивное увеличение QT_c , которое в более поздних стадиях заболевания остается высоким и практически не изменяется. Мы проводили оценку динамики показателей дисперсии QT как признака электрической гетерогенности миокарда ЛЖ. Тенденции были те же: повышение дисперсии QT ($65 \pm 19,8$; $z = 0,38$) с нарастанием её в динамике до $70 \pm 15,7$ ($z = 0,73$). При этом наблюдались более ранние изменения и увеличение дисперсии QT при развитии ГКМП по сравнению с длительностью электрической

систола с нарастанием обоих параметров. Характерно было также возрастание дисперсии QT до 120 мс у пациентов на последних прижизненных ЭКГ. Таким образом, сочетание результатов 12-канального ЭКГ-исследования и многоканального поверхностного ЭКГ-картирования у пациентов с ГКМП выявляют признаки резкого нарушения электрической однородности гипертрофированного миокарда, а также увеличение как длительности электрической систолы миокарда, так и дисперсии. Эти изменения непосредственно связаны с повышением объема поврежденного миокарда и увеличением градиента давления в выводном тракте левого желудочка, и, соответственно, повышением диастолического давления в ЛЖ.

Результаты наших наблюдений за пациентами молодого возраста в течение 15-ти лет показали, что при естественном течении заболевания 5-летняя выживаемость достаточно низка. По нашим данным, ежегодная летальность пациентов с ГКМП составляет 7,8% в год. Функция выживания составила 75% -10,05 лет; 50% -5,48 лет; 25% -1,59 лет. Рассматривая основные клинические данные пациентов ГКМП с летальным исходом (n=11), к категории внезапной смерти мы можем отнести около половины летальных исходов (5 из 11 больных). В общей группе пациентов с ГКМП в молодом возрасте практически не было жалоб на «типичные» синкопальные состояния, по сравнению с умершими пациентами (7 из 11). Несмотря на преобладание пациентов с обструктивной формой в группе ГКМП, среднее значение градиента обструкции выводного тракта ЛЖ не велико ($59,5 \pm 45,7$ мм рт.ст.). В то же время, у пациентов с внезапной смертью (5 из 11) его значение превышает средний порог (по данным последнего прижизненного исследования) и может достигать 170 мм рт. ст. Ретроспективный анализ данных последнего прижизненного обследования позволил нам

определить критические значения некоторых параметров: показателей ДФ (ТМП: $VE \setminus VA$ Ме 1,6 см/с; 1,3 1,7 $n=8$); фракции выброса (Ме 40,4; 31 54; $n=9$); гипертрофии миокарда ЛЖ (ММ\S Ме 141,1 г/м²; 54,9 207,9; $n=9$) и соотношения МЖП\ЗСЛЖ (Ме 1,47; 1,2 1,6; $n=9$). Мы предполагаем, что в этих случаях включается гемодинамический механизм элиминации полости ЛЖ вследствие диастолических нарушений. Другим возможным механизмом летального исхода может быть значительное изменение электрофизиологических свойств миокарда. По нашим данным, на последней прижизненной ЭКГ величина QT_c составила Ме 437,9 мс (427 448; $n=9$); при этом критический уровень дисперсии QT — Ме 105 мс; (95 120; $n=9$). Представленные данные ЭКГ и ультразвукового исследования статистически значимо отличаются от результатов обследования выживших пациентов ($p<0,05$). Проведенный анализ результатов обследования умерших больных позволяет предположить, что предвестником летального исхода можно считать синкопальные состояния с элиминацией полости ЛЖ и значительными нарушениями электрической систолы. Это определяет значимость этих параметров для определения непосредственного клинического прогноза заболевания и выбора более активной тактики ведения. Выделенные нами признаки дополняют используемые в клинике известные критерии риска внезапной смерти у пациентов с ГКМП.

Таким образом, проведенный анализ результатов обследования позволил нам выделить особенности диастолической дисфункции у пациентов с ГКМП. Нарушение ДФ миокарда является не только одним из характерных признаков этого заболевания. Диастолические нарушения во многом влияют на клиническую картину и протекают на фоне значительных изменений электрической однородности миокарда.

Ухудшение диастолической функции миокарда является одним из важных прогностически неблагоприятных маркеров течения заболевания. Эти данные могут быть использованы в клинической практике для разработки тактики ведения больного и оценки эффективности лечения.

В дальнейшем мы сравнивали результаты исследования пациентов в возрасте до 17 лет с ГКМП и «пограничными изменениями» и анализировали полученные результаты. Проводились сравнения между индексированными параметрами, оценивались тенденции.

Исследование детей с «пограничными изменениями» миокарда показало, что основным клиническим проявлением этого состояния были признаки диастолической дисфункции миокарда. Самыми ранними клиническими проявлениями были жалобы на одышку, появляющиеся раньше, чем диагностические признаки гипертрофии миокарда (по данным неинвазивного исследования). Результаты показали значительные различия нормализованной массы миокарда между пациентами с ГКМП и контрольной группой ($p < 0,05$), близкие – между пациентами с ГКМП (Ме 99,1 г\м²; 67 148 n=32) и «пограничной» (Ме 76,2 г\м²; 63,5 93,7 n=35) группами ($p > 0,4$). Это свидетельствует о значительном повышении индексированной массы миокарда при ГКМП и недостоверном ее увеличении в «пограничной» группе. В последней масса миокарда (ММ) не имела статистических достоверных различий с контрольной группой. При анализе индексированной массы миокарда ЛЖ относительно его конечного диастолического объема было установлено, что у пациентов с ГКМП достоверно увеличен этот индекс ($4,2 \pm 2,2$ г\мл) по сравнению как с группой пограничных состояний ($2 \pm 1,2$ г\мл, $p < 0,001$), так и с контрольной ($p < 0,0005$) при отсутствии различий между последними ($p < 0,5$). Однако изучение

ММ/КДО графическим методом показало, что квартиль-квартиль кривые в группе пациентов с ГКМП и «пограничных изменений» подобны, и они значительно отличаются от контрольной группы. Следовательно, соотношение ММ/КДО меняется не только при ГКМП, но и аналогично – при пограничных изменениях миокарда неясной этиологии.

Исследование стандартной ЭКГ показало, что у пациентов «пограничной» группы выявлялось более выраженное нарастание дисперсии интервала QT по сравнению с длительностью QT_c . При этом у больных с ГКМП наибольшим образом изменялись значения QT_c . Поэтому при оценке электрофизиологии пограничного состояния сердца мы можем предположить более раннее изменение электрической дисперсии по сравнению с увеличением электрической систолы. Эти данные не только подтверждают нарушение электрофизиологических свойств миокарда при ГКМП, но и определяют дисперсию QT как более подвижный и, следовательно, более тонкий показатель этих изменений.

Таким образом, представленные результаты исследования дали возможность выделить дополнительные прогностически неблагоприятные признаки развития ГКМП у пациентов с нарушением морфометрического соотношения толщины миокарда, включающие показатели диастолических нарушений в сочетании с параметрами изменения электрофизиологической однородности миокарда. И предполагают возможность использования прогрессирующее изменение ДФ миокарда ЛЖ в качестве одного из ранних диагностических критериев ГКМП. Ухудшение показателей диастолической функции миокарда и нарастание признаков его электрической нестабильности могут также свидетельствовать о прогрессировании ГКМП даже при отсутствии значительной динамики массы миокарда.

Сравнительный анализ диастолической дисфункции при ГКМП и ВПС группы пороков аорты с увеличением постнагрузки: стенозами аорты на уровне клапанов и дуги аорты.

С целью выявления особенностей изменения ДФ, нами был проведен сравнительный анализ данных исследования двух групп детей: пациентов с ГКМП (n=29) и пациентов со стенозами аорты на уровне клапанов и дуги аорты (n=31). Анализ клинических данных показал, что распределение показателя функционального класса по NYHA (методом дисперсионного анализа $t=1639,5$ $Z=0,681$ $p>0,4$) в 2 группах не отличались. Также не было выявлено отличие в возрасте пациентов (U 680,5; $p>0,1$), поверхности тела (U 386,5; $p>0,5$), что дало возможность сравнить некоторые параметры пациентов двух групп. Не обнаружены значимые различия в параметрах систолической функции миокарда ЛЖ. По данным обследования у пациентов с ВПС были выше значения пикового давления потока (Me 36,2 мм рт.ст.; 20 55: n=27) в месте сужения аорты по сравнению с градиентом давления выводного тракта ЛЖ у пациентов с ГКМП (U 172, $p<0,005$). Однако сравнительный анализ результатов эхокардиографии между группами пациентов выявил более выраженную гипертрофию миокарда ($p<0,05$) с нарушением соотношения МЖП/ЗСЛЖ (U 239,5 $p<0,0001$) у пациентов с ГКМП (Me 114,5 г/м²; 75 151: n=27). Изучение данных ЭКГ показало, что при статистически значимых различиях электрической активности миокарда ЛЖ, длительность электрической систолы увеличена и не различается между двумя группами. Отличия были выявлены в длительности дисперсии QT ($p<0,0001$), что показывает более выраженные нарушения в электрической однородности миокарда у пациентов с ГКМП (Me 80 мс; 70 100: n=27) по сравнению с пациентами с аортальным пороком (Me 40 мс; 40 60: n=29). При анализе показателей ДФ нами диагностировано увеличение в размерах левого предсердия пациентов в обеих группах по

сравнению с возрастной нормой. Однако у пациентов с ГКМП оно более выражено ($p=0,05$) ($27,62\pm9,35\text{мм}$), что согласуется с рентгенологическими данными. А в группах пациентов до 1 года не отмечалось значительное отличие ($p=0,07$) в размерах ЛП. Вероятно, это один из признаков естественного течения заболевания.

Для выявления факторов, влияющих на прогрессирующую дилатацию ЛП у больных с кардиомиопатией, были проанализированы показатели ТМП (Схема 2).

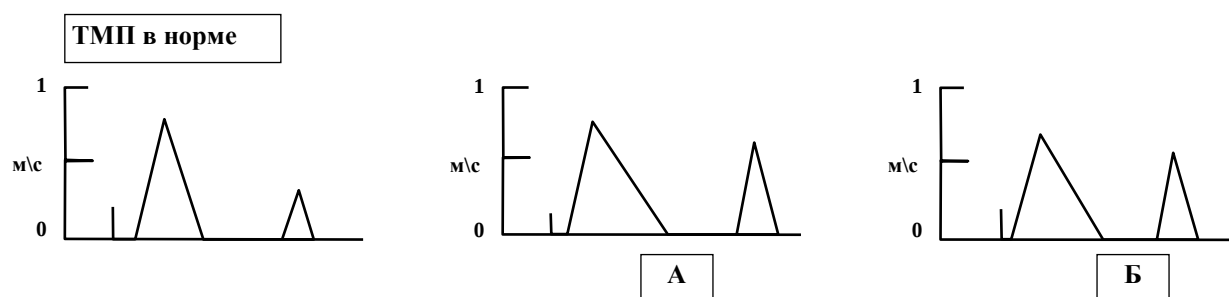


Схема 2. Трансмитральный поток у детей при ГКМП (А) и ВПС группы пороков аорты с увеличением постнагрузки (Б)

Сравнение интегральных показателей ТМП методом ROC-анализа не показало значимых различий между исследуемыми параметрами ТМП. Однако наибольшие различия были в параметрах соотношения интегралов раннего и позднего пиков ТМП: $AUC=0,6$; $SE_{AUC}=0,07$. Отсутствовали различия временных показателей ТМП у пациентов группы ГКМП и аортальных пороков (ВИР ЛЖ и времени замедления E ТМП). Эхокардиографические исследования акустической плотности миокарда в области МЖП показали статистически достоверные изменения показателей распределения акустической плотности миокарда в области МЖП у пациентов с гипертрофией миокарда как группы ГКМП ($p=0,016$), так и группы аортальных пороков ($p=0,0001$) по сравнению с группой пограничных изменений. При корреляционном анализе между данными показателей распределения акустической плотности миокарда и параметрами функции миокарда, была выявлена

умеренная корреляция с данными *MPI*-индекса ($r=0,58$), а также с показателем максимального градиента обструкции ($r=0,47$) и размером ЛП ($r=0,45$), в некоторой степени зависящего от уровня обструкции. Связь с нарушением показателей электрической систолы подтверждает положительная корреляция с дисперсией интервала *QT* (*QTd*) ($r=0,62$). Для выявления признаков, влияющих на степень сердечной недостаточности у наших пациентов, мы провели многофакторный дисперсионный анализ исследуемых параметров (клинических, ЭКГ и эхокардиографических данных). В исследование были включены пациенты обеих групп. В результате проведенного многофакторного анализа были выделены по 4 фактора с уровнем более 0,7 в каждой из групп. В обеих группах (ГКМП и аортальных пороков) совпали 3 фактора: (1) возраст+поверхность тела; (2) параметры дисперсии *QT*; (3) параметры ТМП (*IE\IA*+фракция предсердного наполнения). Однако четвертый фактор у больных с кардиомиопатией представлен индексированной массой миокарда (*MM\площади поверхности тела*), а у пациентов с ВПС – размером левого предсердия.

Таким образом, наши исследования показали, сердечная недостаточность у пациентов как с ГКМП, так и с обструктивными пороками аорты имеет ярко выраженный диастолический компонент. Полученные нами результаты свидетельствуют об одинаковых тенденциях в развитии диастолических нарушений у пациентов обеих групп.

Учитывая значительное отличие в физиологии **пациентов до 1 года**, мы провели сравнительное исследование показателей у пациентов этого возраста с ГКМП и обструктивными пороками аорты. Клинические параметры детей до 1 года группы ГКМП и аортальных пороков: вес, рост, поверхность тела, показатели СН не имели значимых

различий, что позволило сравнить эти группы больных. Показатели среднего АД у пациентов с аортальным пороком ($70,0 \div 42,4$) были несколько выше ($p=0,07$), что связано с составом группы: большим количеством больных с коарктацией аорты в этой возрастной группе. Отмечалась также некоторая склонность к брадикардии у пациентов с ГКМП, что является для них характерным признаком, как по литературным данным, так и по данным нашего исследования, но и она не была статистически достоверна. Дальнейший анализ стандартной ЭКГ и сопоставление его с данными Д-ЭХОКГ показали более выраженную гипертрофию миокарда у грудных детей с аортальным пороком (ММ\S: Ме 72,5 г\м²; 35 91 n=14) по сравнению с ГКМП (ММ\S: Ме 44,1 г\м²; 37 85 n=11). Параметры утолщения МЖП, столь значимые у пациентов с ГКМП, выявили значительную асимметрию толщины миокарда у этой группы больных с раннего возраста ($p<0,05$) при отсутствии различий в абсолютных значениях МЖП ($p>0,05$). При этом показатели систолической функции ЛЖ были примерно одинаковы. Однако у пациентов с ГКМП уже в возрасте до 1 года выявлено статистически значимое ($p<0,05$) удлинение электрической систолы (QTc : Ме 417 мс; 389 422 n=10) и показателя ее дисперсии (дисперсия QT : Ме 80 мс; 75 100 n=10). Нами был проведен сравнительный анализ показателей ДФ миокарда у этих детей. Изучение временных параметров кардиоцикла показало, что у пациентов с аортальными пороками в возрасте до 1 года время диастолы ЛЖ составило 236,8 ($\sigma =40,71$). Значительно длиннее было ВИР у пациентов с ГКМП (ГКМП $86,5 \div 35,5$ и пороки аорты $47,1 \div 25,7$ $p<0,01$). Временные параметры потока легочных вен показали удлинение времени до А пика

(ГКМП $56,86 \pm 5,5$ мс и пороки аорты $315 \pm 145,3$ мс) с изменением показателя $A-Ar$ у пациентов с ГКМП ($p < 0,0001$), изменением соотношения S/D . Так как размер ЛП у пациентов двух групп практически одинаков, данные изучения потока легочных вен свидетельствуют о большем уровне жесткости миокарда у пациентов с ГКМП.

При сравнительном исследовании показателей ТМП (Схема 3) в обеих группах мы выявили достоверное повышение максимальной скорости пика E ТМП ($p < 0,05$) у пациентов с аортальным пороком (группа ГКМП: $60,5 \pm 29,7$ мс и группа аортальных пороков с увеличением постнагрузки: $112 \pm 41,5$ мс $p < 0,01$).

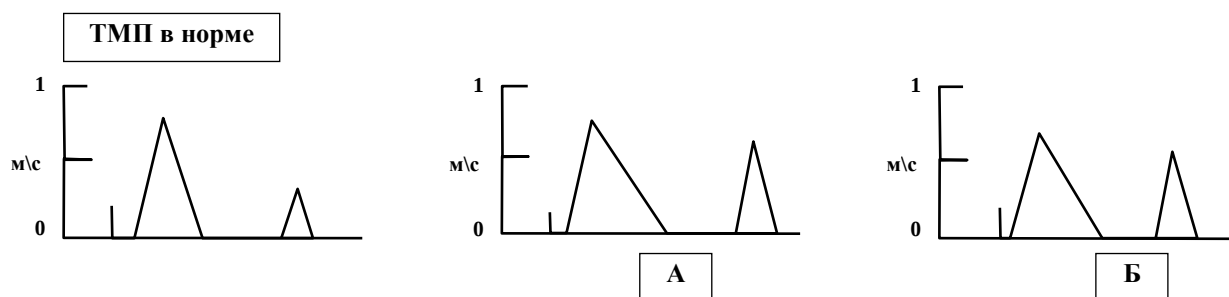


Схема 3. Трансмитральный поток у детей при ГКМП (А) и ВПС группы пороков аорты с увеличением постнагрузки (Б). Изменение конфигурации преимущественно за счет временных параметров ТМП: ВИР и времени замедления пика E .

Это свидетельствует о большем градиенте давления между левым предсердием и левым желудочком в диастолу ЛЖ у больных с пороком даже при значительно большем диастолическом размере ($p < 0,05$) ЛЖ у больных с ГКМП. Значимо различались в обеих группах соотношения интеграла площади потоков ТМП (ГКМП $1,42 \pm 0,6$ и пороки аорты $2,51 \pm 1,0$ $p < 0,02$) и фракции предсердного наполнения в обеих группах (ГКМП $0,9 \pm 0,3$ и пороки аорты $0,53 \pm 0,3$) как по сравнению с нормальными показателями (группа аортальных пороков $p < 0,05$; группа ГКМП $p < 0,0001$), так и между собой ($p < 0,0001$).

Таким образом, мы выявили ряд различий в параметрах функции миокарда ЛЖ между этими группами, как при сравнении всего массива данных, так и при выборочном анализе у пациентов в возрасте до 1 года. У больных с ВПС на первом году жизни по данным ультразвукового исследования выявляется большая масса миокарда в сочетании с большим градиентом давления ЛП\ЛЖ в диастолу ЛЖ и большим уровнем обструкции. А для пациентов с ГКМП в грудном возрасте характерна меньшая масса миокарда ЛЖ в сочетании со значительно более высокой его электрической активностью и выраженными нарушениями электрической систолы.

Моделирование развития диастолической сердечной недостаточности.

Для создания модели прогрессирования сердечной недостаточности по диастолическому типу, мы использовали собственные результаты наблюдения за пациентами молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией, а также литературные примеры математического моделирования (Гаршина В.В.2001). При создании математической модели мы предположили, что процесс течения заболевания можно условно представить как разрывной процесс $\{Z_t ; t \geq 0\}$ с конечным числом состояний $S = \{1, 2, \dots, n\}$. Описывая каждое из состояний стандартной моделью СН (в соответствии с классификацией по функциональным классам), мы можем формализовать процесс описания развития заболевания у каждого нашего пациента. Мы предположили, что течение заболевания можно описать математически, используя фиксирование состояния больного в определенный момент как «стадию i ». Математически под «стадией i » определялось состояние больного в совокупности клинических и диагностических параметров с возможностью их изменения в динамике в «момент t ». Для проведения

математических расчетов и определения «стадии i » нами были использованы четыре «стадии i »: 1-2-3-4 соответственно четырем ФК по NYHA. Под «стадией i » - 5 нами было зафиксировано состояние летального исхода. Вероятности переходов между состояниями определялись индивидуальными клиническими данными пациентов. Условно нами при проведении расчетов допускалось, что изменение в состоянии (течение СН) пациентов отражается переходом из одного состояния в другое, а также возможным летальным исходом, в состояние которого пациент может перейти из любого из состояний. При этом каждое из состояний (1-2-3-4) клинически определялось соответствующим функциональным классом по NYHA. Состояние под номером 5 – определялось внезапной смертью, по роду заболевания возможной при любом ФК у пациента. Математическая обработка данных проводилась на основании результатов собственных наблюдений за пациентами с ГКМП в течение 15 лет. На основании полученных данных мы, на примере ГКМП, можем создать математическую модель развития заболевания путем описания течения заболевания как случайного и непрерывного во времени процесса дискретных в пространстве состояний. Для создания математической модели СН мы допустили, что количество и описание стадий должны с определенной степенью подробности отражать все возможные варианты течения заболевания. Элементы множества должны быть взаимоисключающими в любой момент времени. Так как множество состояний конечно ($n = \text{const}$), то процесс развития СН у пациентов с ГКМП можно классифицировать как разрывной процесс с конечным числом состояний. Мы можем представить математическую аналогию такого процесса в виде стохастического процесса с поглощением. При этом поглощающее состояние - это состояние внезапной смерти,

достижимое из любого из четырех выделенных нами состояний, что является характерным для данного заболевания. В математическом пространстве для возможного описания заранее определенных лечебных тактик $\{C_r\}$ у больного типа N мы задали число состояний n и начальное распределение a_0 , матрицы переходных распределений Q_r . На основании проведенных исследований был сформулирован закон, по которому может распределяться время нахождения пациента в конкретной стадии сердечной недостаточности при ГКМП. Для настройки формулы распределения на болезнь и стадию мы, на основании собственных наблюдений, экспериментальным образом нашли оценки значений коэффициентов этого распределения.

Для времени пребывания пациентов в 1 стадии (1 ФК) полученная нами функция распределения:

$$F(t) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{t}{73}\right)^{1,28}\right]$$

Для времени пребывания пациентов во 2 стадии (2 ФК) функция распределения

$$F(t) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{t}{82}\right)^{1,36}\right]$$

Для времени пребывания пациентов в 3 стадии (3 ФК) функция распределения

$$F(t) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{t}{39}\right)^{1,78}\right]$$

Для оценки параметров распределения времени пребывания пациентом с ГКМП в IV стадии недостаточно статистики клинических наблюдений. Поэтому можно предполагать, что время пребывания в IV стадии можно считать случайной величиной, равномерно распределенной на промежутке от 6 дней до 365 дней. На основании полученных значений, проведена оценка вероятностей переходов от одной стадии СН к другой.

Полученные параметры переходов состояний позволили предложить математические сценарии развития диастолической сердечной недостаточности у пациентов с ГКМП по сформулированной модели при горизонте планирования 15 лет.

Таким образом, нами была проведена математическая имитация прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов молодого возраста на примере гипертрофической кардиомиопатии. Созданная модель является примером генерации проблемных ситуаций в процессе обучения и может быть использована в качестве основы для разработки интерактивной обучающей программы в предметной области медицинской лечебно-диагностической деятельности. Основной задачей обучения в предложенной программной среде можно считать диагностику и проблему лечения сердечной недостаточности у больных с ГКМП.

Исследования диастолической функции миокарда при изменении внутригрудного давления (на примере исследования новорожденных с респираторной поддержкой).

Для изучения влияния фаз дыхательного цикла при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на ДФ левого и правого желудочков, нами рассматривались изменения внутригрудного давления и венозного возврата во время спонтанного дыхания и при респираторной поддержке. Наши исследования пациентов на ИВЛ выявили зависимость ТМП от фазы дыхательного цикла. Статистически значимыми ($p < 0,05$) были изменения раннедиастолического пика, который в большей степени определяется не состоянием собственно миокарда, а градиентом давления между левым желудочком и левым предсердием.

Данное соотношение скоростей ТМП и ТТП на вдохе и выдохе при физиологическом дыхании является обратным, то есть V_E ТМП выше на выдохе, а V_E ТТП – на вдохе. Уменьшение давления на выдохе

также значимо ($p<0,05$) меняет соотношение VE и VA (VE/VA) на выдохе. По нашим данным, достоверным диагностическим параметром для оценки изменения ДФ ЛЖ можно считать ФПН (Рис.1.Схема 4).

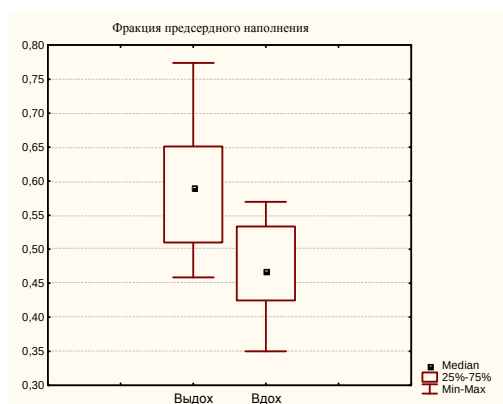


Рис. 1. Влияние фазы дыхания ($p<0,05$) на расчетные параметры ТМП (фракцию предсердного наполнения). Изменение ФПН при спонтанном дыхании в зависимости от фазы дыхания.

Фракция предсердного наполнения статистически значимо ($p<0,05$) изменялась при повышении давления на выдохе, инверсии длительности фаз дыхания (2:1) и отключении ИВЛ (спонтанном дыхании).

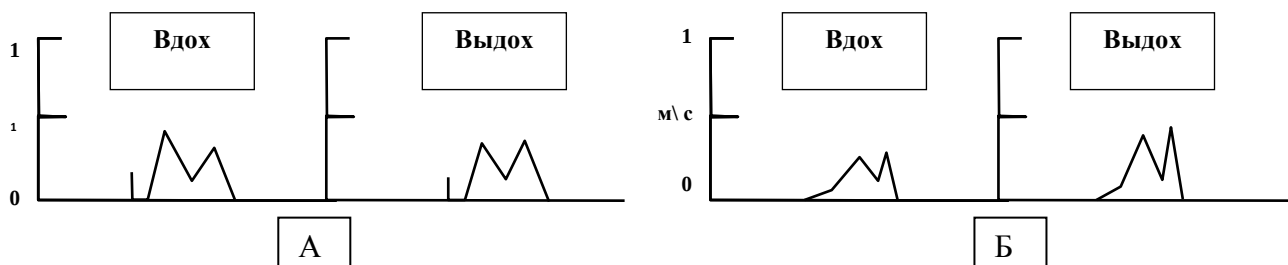


Схема 4. Трансмитральный (А) и транстрикуспидальный (Б) потоки в зависимости от фаз дыхательного цикла у новорожденных на ИВЛ. Соотношение вдох\выдох 1:1,6. Изменение конфигурации ТМП в зависимости от фаз дыхания преимущественно за счет параметров позднего пика.

Для изучения влияния различных режимов ИВЛ на ДФ ЛЖ были проведены исследования параметров ДФ при следующих режимах ИВЛ:

ИВЛ с инверсией вдоха и выдоха (2:1); с увеличением положительного дыхания на выдохе (ПДКВ); а также без ИВЛ. При изменении режимов ИВЛ изменялись показатели диастолической функции ЛЖ. Клинические данные показывали, что при повышении ПДКВ от 2 до 5 см водного столба у 7 детей улучшалась ДФ ЛЖ, у 4 детей ухудшалась; при инверсии соотношения вдох\выдох улучшались параметры ДФ ЛЖ у 6 детей и ухудшались – у 11 детей.

Мы также выявили изменение соотношение массы миокарда (ММ) и конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ за счет изменения КДО (увеличение при оптимизации параметров ИВЛ). ВПР ЛЖ при изменении параметров ИВЛ значимо не менялось. На основании полученных диагностических признаков мы диагностировали патологическую ДФ ЛЖ у 30 больных, которым в дальнейшем проводился индивидуальный подбор режимов вентиляции. Изменяя среднее давление в дыхательных путях у детей в нашей группе, мы улучшали показатели диастолической функции миокарда, что влияло на состояние ребенка в сторону его улучшения, прежде всего, в виде улучшения оксигенации. Улучшение ДФ позволяло снижать дозы кардиотоников и, в некоторых случаях, отказываться от инотропной поддержки, что объяснялось нами как рост сердечного выброса в результате увеличения диастолического объема и улучшения ДФ, так как «без полноценной диастолы не может быть полноценной систолы». В итоге сочетание индивидуальных параметров ИВЛ и терапии позволяло значительно улучшать состояние пациентов, уменьшая медикаментозную нагрузку.

Таким образом, нами была получена модель, показывающая влияние среднего давления в дыхательных путях и венозного возврата

на параметры ДФ миокарда у пациентов с синдромом дыхательных расстройств центрального генеза, находящихся на ИВЛ.

Диастолическая дисфункция миокарда при заболеваниях перикарда на примере новорожденных пациентов без признаков кардиологического заболевания с невоспалительным выпотом в перикард.

В процессе нашего наблюдения за новорожденными, находящимися на ИВЛ у 5 были выявлены признаки невоспалительного выпота в перикард. В подгруппу вошли 5 маловесных пациентов в раннем неонатальном периоде без признаков врожденной кардиологической патологии. Клинически состояние всех детей было крайне тяжелым вследствие сочетанной натальной травмы и респираторного дистресс-синдрома. Пациенты получали необходимое лечение под наблюдением реаниматолога. Резкое ухудшение состояния новорожденных возникло после катетеризации магистральных сосудов. Вследствие крайней тяжести состояния было трудно оценить необходимость перикардиоцентеза по клиническим данным, однако эхокардиографическое исследование позволяло диагностировать признаки выраженного прогрессирующего нарушения диастолической функции. В результате проведенного перикардиоцентеза состояние пациентов улучшалось: уменьшались признаки нарастающей СН (тахикардия и диастолическая дисфункция), стабилизировалось артериальное давление, снижалось центральное венозное давление, улучшалась оксигенация. Представленные случаи показывают значимость срочного эхокардиографического исследования при внезапно возникшем (и необъяснимым другими причинами) резком ухудшении состояния больного через несколько часов после катетеризации (или попытки катетеризации) магистрального сосуда. Однако мы показали, что при отсутствии синдрома малого сердечного

выброса изменение ДФ миокарда может служить предвестником клинической СН. Неинвазивная диагностика диастолической функции миокарда у маловесных, клинически сложных новорожденных детей, была информативным методом, позволившим оценить состояния пациента и решить тактические вопросы лечения. Таким образом, при определении показаний к перикардиоцентезу в сложных пограничных случаях у новорожденных необходимо учитывать нарушение диастолической функции миокарда.

Изучение ДФ ЛЖ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Нами было проведено сравнительное исследование показателей функции миокарда по данным Д-ЭХО КГ у здоровых и детей с сахарным диабетом (СД) 1 типа.

Систолическая функция ЛЖ у всех пациентов была нормальная (фракция выброса (ФВ) $70,12 \pm 7,05$, $n=114$ $p=0,25$). Исследование диастолической функции ЛЖ показало, что она значительно изменяется при сахарном диабете 1 типа. Статистически достоверные различия были получены при исследовании ($n=113$) следующих показателей ДФ ЛЖ: пиковых скоростей VE $87,33 \pm 22,6$ см/с ($p<0,002$) и VA $50,52 \pm 15,7$ см/с ($p<0,0001$) и их соотношений VE/VA $1,82 \pm 0,5$ ($p<0,0001$); интеграла IA $0,03 \pm 0,016$ см ($p<0,0001$) и соотношения интегралов IE/IA $3,49 \pm 1,59$ ($p<0,0001$); временных параметров: ВПР $104,55 \pm 22,02$ мс $p<0,0001$ и Des TE $93,52 \pm 31,17$ мс ($p<0,0001$).

Для оценки зависимости выявленных изменений от длительности течения сахарного диабета 1 типа все обследованные дети были разделены на следующие группы: с впервые выявленным диабетом, со стажем заболевания 1 год, 2-3 года, 4-5 лет, 6-7 лет, 8-9 лет и 10 и более (до 15 лет). Анализ показателей ДФ ЛЖ показал, что в зависимости от

стажа диабета отмечается изменение параметров ТМП: постепенное возрастание пиковой скорости VA , интеграла его площади (IA).

Указанное изменение было более выраженным в группах детей со стажем СД более 2-3 лет, однако мы выявили его и у детей со стажем болезни до 1 года. Параллельно за счет увеличения предсердного компонента уменьшались соотношения VE/VA и IE/IA со значительным изменением на 4-5 году заболевания (Рис. 2).

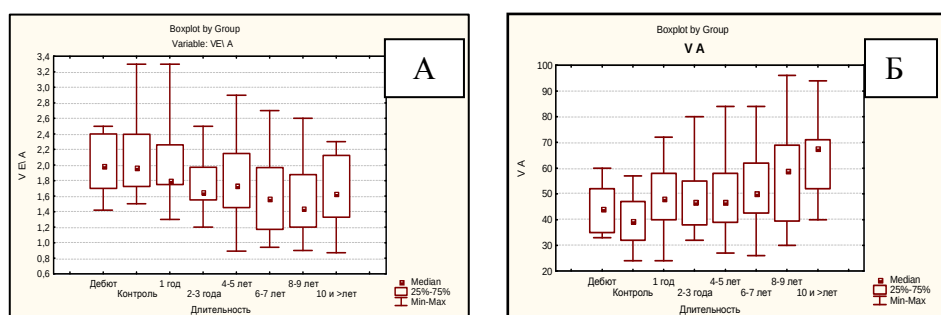


Рис. 2. Изменение пиковых скоростей ТМП при развитии сахарного диабета 1 типа **А**. Изменение пиковых скоростей ТМП (VE/VA) при различном стаже СД. Волнообразное изменение с тенденцией к уменьшению ($p<0,01$). **Б**. Изменение пиковой скорости позднего (VA) пика ТМП при различном стаже СД. Волнообразное изменение с тенденцией к повышению ($p<0,05$).

Изучение динамики фракции предсердного наполнения показывает, что увеличение ее выше нормального значения также происходит после 4-5 года заболевания, и к 10 году постепенно возрастает до 0,42. Параллельное изучение временных параметров ТМП подтвердило изменения ДФ. В фазу пассивного наполнения ЛЖ отмечено укорочение времени замедления трансмитрального потока E в группах со стажем СД 1 типа более 3^х лет по сравнению с контролем ($p<0,05$). Изучение размеров ЛЖ показывает, что при сохранении нормальных показателей систолической функции, в группах со стажем СД 1 типа более 5 лет выявлено уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ по сравнению со здоровыми детьми.

Измерение ВИР ЛЖ у пациентов с различным стажем диабета показало значительную изменчивость этого признака (Рис.3). Характерным является его возрастание на первом году заболевания, что, на наш взгляд, является одним из проявлений процесса адаптации к «новым» условиям метаболизма в начале заболевания с ранним проявлением диастолической дисфункции. Затем происходит новый значительный подъем после 4-5 года болезни с последующим непрерывным нарастанием. Очевидно, что значительное уменьшение диастолического объема полости при развитии заболевания происходит после значительного нарушения ФПН и ВИР ЛЖ.

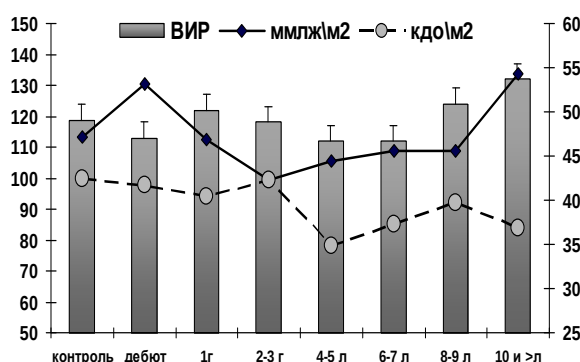


Рис 3. Параметры ДФ ЛЖ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при развитии заболевания (по горизонтали – стаж сахарного диабета). Волнообразное изменение ВИР с тенденцией к удлинению и параллельным уменьшением диастолического объема полости ЛЖ, а также тенденцией к увеличению массы миокарда.

Параллельный анализ динамики показателей ТМП и временных параметров кардиоцикла показывает тенденцию к умеренному «волнообразному» увеличению параметров в первый год заболевания с некоторым умеренным снижением к 4-5 году (Схема 5). Мы считаем, что эти изменения могут быть вызваны своеобразной «адаптацией» миокарда к функционированию в новых условиях: в ситуации нарушенного гликолиза. Изучение динамики ММ\S показывает

склонность к развитию гипертрофии в сроки заболевания более 10-14 лет. Однако ни у одного из наших пациентов не было диагностировано превышение массы миокарда относительно нормальных возрастных показателей. Возможно, это связано с возрастом пациентов: ведь в детском возрасте крайне редко можно встретить пациентов со стажем заболевания более 10 лет.

Таким образом, мы показали, что при сохранной систолической функции миокарда у пациентов с сахарным диабетом 1 типа происходит прогрессирующее нарушение ДФ. Мы выявили, что в первую очередь изменяются показатели ТМП и временные параметры диастолы, и только во вторую – объемно-весовые параметры ЛЖ.

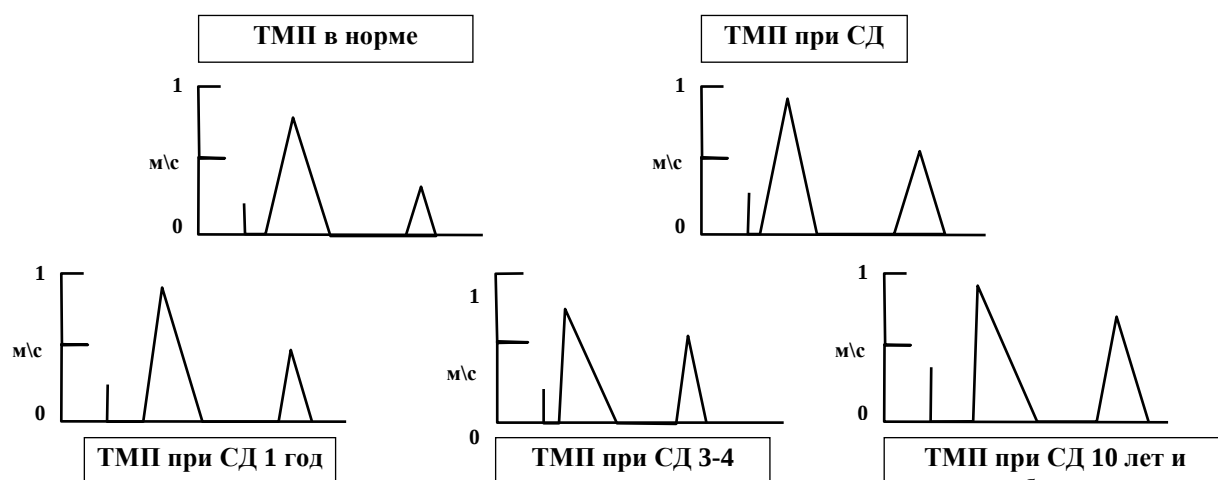


Схема 5. Трансмитральный поток у детей с сахарным диабетом 1 типа и его динамика в зависимости от стажа заболевания

Поэтому мы можем определить нарушение ДФ как один из ранних диагностических признаков диабетической кардиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Мы можем считать 3-4 год заболевания критическим для появления первых признаков поражения миокарда.

Рассматривая глобальные подходы к проблеме СН и литературные данные (Mandinov L. 2000), обсуждая результаты проведенных собственных исследований, мы отмечаем, что развитие СН

имеет определенные этапы и взаимоотношения. В своем развитии сердечная недостаточность определяется взаимосвязью ее систолической и диастолической составляющих. При этом, в литературе, динамика изменения диастолической функции миокарда при различных заболеваниях и состояниях часто описывается процессом: от диастолических нарушений к сердечной недостаточности.

Мы рассматривали пациентов с изменениями миокарда некоронарогенного генеза и выявили у них признаки нарушения ДФ от субклинических до тяжелых форм с развитием СН по диастолическому типу. В результате получены данные о важной роли диастолической дисфункции как диагностического маркера для выявления изменений миокарда некоронарогенного генеза. Вовремя диагностированные изменения позволят в ранние сроки начать лечение пациента и определить эффективность этого лечения. Это особенно важно в детском возрасте. Полученные данные также определяют и прогностическую важность определения параметров ДФ миокарда при этих заболеваниях. Так, при ГКМП параметры ДФ являются прогностически важными в определении прогрессирования заболевания и в значительной степени влияют на клиническую картину. При сахарном диабете 1 типа первые признаки нарушений ДФ появляются уже на 2-3 году заболевания и становятся более явными с 4-5 года болезни, являясь первыми симптомами диабетической кардиопатии. У пациентов, которым проводится ИВЛ, появление диастолической дисфункции является прогностически неблагоприятным признаком развития клинической картины СН. А при подборе индивидуальных параметров вентиляции необходимо учитывать изменения ДФ миокарда. В сложных пограничных случаях у недоношенных и маловесных новорожденных пациентов с выпотом в перикард признаки

нарастающих диастолических нарушений могут быть определяющими в выборе тактики ведения больного. Наши исследования показали, что мы, несомненно, можем отнести признаки диастолической дисфункции миокарда к ранним (субклиническим) признакам развития сердечной недостаточности. Выраженность и динамическое ухудшение ДФ является прогностическим критерием глобального нарушения функции миокарда.

Таким образом, при некоронарогенных заболеваниях диастолическая дисфункция является первым признаком нарушения функции миокарда. Изменение ДФ у этих пациентов во многих случаях является преклиническим признаком и прогностическим маркером развития клинической формы СН. Поэтому выявление расстройств ДФ миокарда имеет не только большое диагностическое значение, более точно определяя степень сердечной недостаточности. Диагностика уровня диастолической дисфункции позволяет прогнозировать течение заболевания и оптимизировать лечебную тактику. Это поможет клиницистам повышать эффективность лечения у пациентов с некоронарогенными болезнями.

ВЫВОДЫ:

1. У новорожденных при закрытии ОАП изменения функциональных параметров миокарда происходят в основном в диастолу: уменьшается фракция предсердного наполнения, преимущественно ее предсердный компонент, и укорачивается время изоволюмического расслабления левого желудочка.
2. Диастолическая дисфункция миокарда диагностируется уже на начальных стадиях и достоверно является ранним маркером некоронарогенных поражений миокарда у детей, что позволяет прогнозировать течение заболевания и оптимизировать лечебную

тактику. Нарастающая диастолическая дисфункция у этих больных является прогностически неблагоприятным признаком развития сердечной недостаточности.

3. Диастолические нарушения у пациентов с врожденными пороками аорты с увеличением постнагрузки и ГКМП имеют сходные тенденции развития. У пациентов с пороками аорты значительные нарушения диастолической функции миокарда и более выраженная его гипертрофия достоверно диагностируются уже с раннего возраста.

4. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа прогрессирующая диастолическая дисфункция является ранним достоверным признаком развития диабетической кардиопатии, проявляющаяся в первую очередь изменениями функциональных параметров (показатели ТМП и временные параметры), и только во вторую – объемно-весовых показателей.

5. У новорожденных пациентов с дыхательной недостаточностью центрального генеза, находящихся на ИВЛ, изменение параметров респираторной поддержки, воздействующих на уровень среднего давления в дыхательных путях, достоверно влияет на показатели диастолической функции миокарда.

6. Математическая модель развития сердечной недостаточности представляет собой непрерывный во времени процесс дискретных в пространстве состояний, и может быть представлена как стохастический процесс с поглощением с расчетом вероятностей перехода.

7. Диастолическая сердечная недостаточность значительно утяжеляет течение некоронарогенных заболеваний и прогноз жизни у детей и пациентов молодого возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

- 1.** При оценке результатов лечения пациентов с ГКМП в комплексе клинических показателей необходимо учитывать динамику параметров ДФ миокарда желудочков. Поэтому улучшение ДФ миокарда рекомендуется использовать как один из критериев эффективности лечения пациентов с ГКМП.
- 2.** Пациентам с утолщением миокарда ЛЖ при нормальной его массе (пограничными изменениями) рекомендуется проводить динамическое наблюдение с обязательным исследованием параметров диастолической функции. Появление признаков диастолической дисфункции наряду с нарастанием изменений электрической систолы желудочков может быть использовано как неблагоприятный прогностический признак при ГКМП.
- 3.** Для ранней диагностики начальных стадий диабетической кардиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа следует использовать показатели диастолической дисфункции. При этом надо помнить, что первые нарушения ДФ появляются уже на 2-3 году и становятся более явными с 4-5 года заболевания. Контроль эффективности лечения рекомендуется проводить с учетом динамического наблюдения состояния параметров ДФ миокарда.
- 4.** Для оптимизации параметров ИВЛ при подборе индивидуальных режимов респираторной поддержки у детей наряду с рутинными методами рекомендуется принимать во внимание состояние ДФ миокарда желудочков, что позволяет снизить риск развития СН у пациентов.
- 5.** Рекомендуется использовать разработанную нами модель интерактивной программы имитации естественного течения ГКМП у пациентов молодого возраста при генерации проблемных ситуаций в

процессе обучения медицинской лечебно-диагностической деятельности.

6. При определении показаний к перикардиоцентезу в сложных пограничных случаях у новорожденных детей рекомендуется учитывать степень нарушения диастолической функции миокарда и ее отрицательную динамику: быстрое развитие диастолической дисфункции можно считать неблагоприятным прогностическим фактором нарушения глобальной функции миокарда и развития клинической СН при решении вопроса о тактике ведения больного.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1.** Иваницкий А.В., Филаретова О.В., Смагина Н.Е., Пономарева Р.И., Антипова Е.В. Влияние венозного возврата на диастолическую функцию миокарда (трансмитральный поток) // Материалы Второго съезда врачей ультразвуковой диагностики. - Москва. -1995. -С 70.
- 2.** Филаретова О.В., Евтушенко Е.С., Кавешникова Н.А., Закиров М.М. К вопросу о ранней диагностике гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) // Первая Северо-западная научно-практическая конференция педиатров и детских хирургов: Тез. докл. -Санкт-Петербург. -1996. -С. 64.
- 3.** Гриднева Р.И., Пономарева Р.И., Филаретова О.В., Кавешникова Н.А., Закиров М.М., Карелин А.Ф., Ролдугина К.Е. Выпот в полость перикарда при злокачественной лимфоме средостения. // Детская онкогематология. –Воронеж. - 1996. - С 35
- 4.** Гриднева Р.И., Пономарева Р.И., Закиров М.М., Филаретова О.В. Диабетические кардиопатии у детей // Первая Северо-Западная научно-практическая конференция педиатров и детских хирургов. Материалы конференции. - Санкт-Петербург. -1996. - С. 52.
- 5.** Филаретова О.В., Смагина Н.Е. Диагностические возможности доплерэхокардиографии при гипертрофических кардиомиопатиях // Материалы

межобластной ежегодной научно-практической конференции -Липецк. -1997. -С.45-46.

6. Филаретова О.В., Джитава Т.Г. Особенности нарушений сердечного ритма у больных гипертрофической кардиомиопатией в детском возрасте // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 1997.- №5.- С.77-78.

7. Ситникова В.П., Настаушева Т.Л., Кузнецова И.Г., Филаретова О.В., Стольникова Т.Г. Нарушения диастолической функции сердца в зависимости от состояния вегетативной нервной системы у детей с сахарным диабетом // Материалы Второй междунар. конференции «Структура и функция вегетативной нервной системы». -Воронеж, 1998.- С. 40-42.

8. Кузнецова И.Н., Закиров М.М., Филаретова О.В. Ранние признаки поражения миокарда при сахарном диабете у детей // Материалы Третьего съезда врачей ультразвуковой диагностики. -Москва. -1999. -С 155.

9. Гуляева Е.Е., Горяйнова А.Н, Луканкина Л.Н., Малютина Г.П., Звягина Т.Г., Якунинская А.М., Филаретова О.В, Закиров М.М, Кондрыкинский Е.Л. Эффективность лечения дилатационных кардиомиопатий у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1999.- №4.- С.39.

10. Кузнецова И.Г., Закиров М.М., Филаретова О.В., Мордасова Т.И., Новикова Н.Н., Синячкина Н.Н., Белянская Е.В. Раннее выявление детей из группы риска по артериальной гипертензии при инсулинзависимом сахарном диабете // Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины.- 2000.- С.74-78.

11. Смагина Н.Е., Филаретова О.В. Особенности диагностики гипертрофической кардиомиопатии у пациентов старше 40 лет // Актуальные вопросы ультразвуковой и лучевой диагностики.- Материалы 1 межрегиональной конференции.- Курск.- 2000. С.26.

12. Филаретова О.В., Джитава Т.Г., Смагина Н.Е. Особенности диагностики и естественного течения гипертрофической кардиомиопатии у пациентов молодого (до 40 лет) и старшего возраста (старше 40 лет) // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева

РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Шестой Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.- 2000.- №2.- С.147.

13. Попова И.Н., Филаретова О.В., Крюков Ю.В. Состояние диастолической функции левого и правого желудочков у новорожденных, получающих респираторную поддержку в виде искусственной вентиляции легких (ИВЛ) // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Шестой Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.- 2000.- №2.- С.256.

14. В.В.Гаршина, Филаретова О.В. Модель анализа процесса медицинской диагностической деятельности в компьютерной обучающей системе на основе процедуры последовательных решений вероятностного метода распознавания // Материалы междунар. конференции «Информационные технологии в образовании, технике, медицине»:- Волгоград.- 2000.- С.138

15. Кузнецова И.Г., Настаушева Т.Л., Стольникова Т.Г., Филаретова О.В., Новикова Н.Н., Синякина Н.Н. Способ ранней диагностики нарушения диастолической функции сердца при сахарном диабете у детей // Рационализаторское предложение №2428, утверждено 16.01.2000 ВГМА им. Н.Н.Бурденко.

16. Голухова Е.З., Филаретова О.В., Джитава Т.Г., Полякова И.П., Кулямин А.И. Диагностика ранних признаков гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) у пациентов молодого возраста по данным неинвазивного электрофизиологического исследования // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.- 2002.- №3.- С.58-59.

17. Попова И.Н., Филаретова О.В., Середняк В.Г., Крюков Ю.В., Паничев К.В., Милованов А.В. Тампонада сердца как осложнение катетеризации магистральных сосудов у новорожденных детей // Анестезиология и реаниматология.- 2002.- №1.- с.45-48.

18. Кузнецова И.Г., Настаушева Т.Л., Стольникова Т.Г., Филаретова О.В. Функциональные и морфометрические показатели миокарда левого желудочка при

сахарном диабете у детей на ранних стадиях // Проблемы эндокринологии.-2003.- №1(49).-с.12-16

19. Филаретова О.В., Смагина Н.Е. Исследование диастолической функции левого желудочка в оценке результатов лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // Четвертый съезд Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. Тезисы докладов.- Москва.-2003.-с.236.

20. Попова И.Н., Крюков Ю.В., Середняк В.Г., Филаретова О.В., Олиферовская Н.И. Эхокардиографический контроль за перикардиоцентезом у недоношенного новорожденного // Детская больница №3 (17).- 2004.- с.56-59.

21. Попова И.Н., Филаретова О.В., Крюков Ю.В., Середняк В.Г., Швырев А.П. Возможность ультразвукового слежения за перикардиоцентезом у недоношенного новорожденного // Детская больница.-№2.-2004.-С.26-38

22. Филаретова О.В., Попова И.Н., Попова Н.Т., Крюков Ю.В., Середняк В.Г., Крутских Е.Л., Швырев А.П. Параметры диастолической функции миокарда у новорожденных в норме и при респираторной поддержке // Болезни сердца и сосудов у детей .- №3.- 2004. С. 28-34

23. Попова И.Н, Филаретова О.В. Возрастные особенности диастолической функции миокарда у новорожденных и детей раннего возраста // Болезни сердца и сосудов у детей.- №5.- 2006. с.19-28

24. Филаретова О.В., Ельчанинова О.Е., Тюкавина С.П., Вострикова Г.И., Соляник С.А., Бочарова Н.В., Андреева С.Т., Буданова М.В., Слоква Е.В. Параметры диастолической функции миокарда у новорожденных пациентов с транзиторной ишемией миокарда // Вопросы практической педиатрии.- том 1.-№4.- 2006.- С.168

25. Кузнецова И.Г., Филаретова О.В., Настаушева Т.Л., Стольников Т.Г. Диастолическая функция миокарда у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Болезни сердца и сосудов у детей.- №5.- 2006. с.55-60

26. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Филаретова О.В. Сравнительный анализ некоторых показателей функции миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

(ГКМП) и обструктивными пороками аорты // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Одиннадцатая ежегодная сессия НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых.- 2007.- №3.- С.99.

27. Соломатин Д.И., Филаретова О.В. Создание специализированной базы данных по ведению пациентов детского возраста с пороками сердца // Информатика: проблемы, методология, технологии.-Воронеж: ВГУ.-2007.- с.392-394.

28. Ельчанинова О.Е., Филаретова О.В., Буданова М.В., Тюкавина С.П., Середняк В.Г., Швырев А.П. Наш опыт курации новорожденных детей с врожденными пороками сердца в неонатальном соматическом отделении многопрофильной детской больницы // Болезни сердца и сосудов у детей.- №5.- 2007. с.20-28.

29. Филаретова О.В. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с ВПС // Сибирский медицинский журнал.-№4.-2007.-с.150-151.

30. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Филаретова О.В., Джитава Т.Г., Полякова И.П. Диастолическая сердечная недостаточность у пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Одиннадцатая ежегодная сессия НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых.- 2007.- №3.- С.186.