

На правах рукописи

УМАРОВА МАЛИКА КУБАТОВНА

**НЕКОМПАКТНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ДЕТЕЙ:
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И
ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА**

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, главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии обособленного структурного подразделения "Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева" ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Леонтьева Ирина Викторовна

доктор медицинских наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии и интервенционной кардиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Филаретова Ольга Владимировна

Ведущая организация

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ в __ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России 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

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) – это аномалия строения сердца, заключающаяся в наличии двуслойной структуры миокарда, состоящей из внутреннего выстланного эндотелием некомпактного, или трабекулярного, слоя и лежащего под ним компактного слоя. Как правило, под некомпактной кардиомиопатией подразумевается патология левого желудочка сердца (ЛЖ). Правый желудочек сердца также может быть некомпактным, однако он более трабекулярен в норме, в связи с чем диагностика некомпактного миокарда правого желудочка затруднена (Fazio G. et al., 2010). Наиболее распространена концепция о некомпактной кардиомиопатии как о врожденном состоянии, возникающем в результате нарушения развития на втором месяце эмбриогенеза (Freedom R. et al., 2005; Engberding R. et al., 2007). Существует альтернативная точка зрения о возможности формирования аномалии строения сердца в постнатальном периоде жизни (Hofer M. et al., 2007; Finsterer J. et al., 2009) и даже ее последующем исчезновении (Spencer C.T. et al., 2006; Gati S. et al., 2014).

Возраст дебюта заболевания неодинаков – от младенчества до пожилого возраста (Arbustini E. et al., 2014). Популяция пациентов с некомпактным миокардом неоднородна и по диапазону клинических проявлений – от асимптомного до тяжелого течения заболевания, сопровождающегося высокой летальностью (Towbin J.A. et al., 2015). Ремоделирование сердца у пациентов с некомпактной кардиомиопатией происходит неодинаково: возможны изменения по дилатационному типу, по гипертрофическому, по рестриктивному, а также по смешанному типу, когда присутствуют признаки как дилатации полостей сердца, так и гипертрофии стенок сердца (Сильнова И.В. и соавт., 2012; Brescia S.T. et al., 2013). К тому же, сама «некомпактность» миокарда представляет собой спектр морфологических признаков – от мелких трабекул до выраженного некомпактного слоя миокарда (Oechslin E. et al., 2011). Подобная гетерогенность заболевания влечет за собой сложность выработки универсальных диагностических критериев. В результате предложено несколько методик, и авторы клинических исследований используют разные диагностические подходы (Chin T.K., 1990; Jenni R. et al., 2001; Stollberger C. et al., 2004).

Основные проявления некомпактной кардиомиопатии у детей и взрослых включают в себя сердечную недостаточность, разнообразные нарушения ритма и проводимости сердца, тромбоэмболию, а также внезапную смерть (Lilje S. et al., 2006; Brescia S.T. et al., 2013; Jefferies J.L. et al., 2015). Тромбоэмболические осложнения более характерны для взрослой популяции (Oechslin E.N. et al., 2000; Murphy R. et al., 2005). При некомпактной кардиомиопатии к тромбозу могут предрасполагать турбулентный поток крови и участки застоя крови в желудочках в пространствах между патологическими трабекулами (Chin T.K. et al., 1990). Нет единого подхода к назначению противосвертывающей терапии,

остается неясным, когда и в каком объеме необходимо назначать антикоагулянты/антиагреганты больным с некомпактной кардиомиопатией.

Данные о предикторах исхода НКМП неоднозначны. При некомпактной кардиомиопатии у детей установлено прогностическое значение следующих факторов: тип ремоделирования миокарда, изменение скорости раннего расслабления миокарда в области латеральной части митрального кольца при ультразвуковом обследовании, наличие сопутствующих врожденных пороков сердца, желудочковой тахикардии, нарушения реполяризации на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде инверсии зубца T и нарушений в сегменте ST (Wald R. et al., 2004; Punn R. et al., 2010; Brescia S.T. et al., 2013; Jefferies J.L. et al., 2015). Ряд признаков, проанализированных более чем в одном исследовании, демонстрирует неодинаковую прогностическую значимость, в том числе: возраст манифестации болезни, соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда, протяженность некомпактного миокарда.

Вклад непосредственно некомпактного слоя миокарда в развитие заболевания, таким образом, не ясен. Необходимо понять, усугубляет ли наличие некомпактного слоя течение кардиомиопатии, или же это лишь морфологическая черта, не обладающая решающим значением в отношении прогноза заболевания. По всей вероятности, до выделения некомпактной кардиомиопатии как отдельной формы патологии и увеличения информированности специалистов о данном состоянии, пациенты с некомпактным миокардом составляли одну из подгрупп больных с диагнозом соответствующей кардиомиопатии. Пациенты с некомпактной кардиомиопатией и ремоделированием по дилатационному типу до сих пор могут наблюдаться под диагнозом дилатационной кардиомиопатии.

Таким образом, в настоящее время все еще недостаточно данных о естественном течении некомпактной кардиомиопатии у детей, предикторах неблагоприятного исхода, а также наличии различий между проявлениями дилатационного фенотипа некомпактной кардиомиопатии и клинической симптоматики дилатационной кардиомиопатии, что явилось основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования: выявить клинические, лабораторные и инструментальные особенности течения и предикторы прогноза при некомпактной кардиомиопатии у детей.

Задачи:

1. Установить различия клинико-инструментальных данных при некомпактной и дилатационной кардиомиопатии у детей.
2. Определить изменения уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови в ответ на терапию хронической сердечной недостаточности при некомпактной кардиомиопатии.
3. Определить частоту тромботических осложнений и факторы, предрасполагающие к тромбозу при некомпактной кардиомиопатии у детей, в

том числе оценить тромбогенное значение генотипов полиморфных маркеров генов, кодирующих коагуляционный фактор V, коагуляционный фактор II, субъединицу IIIa интегрин тромбоцитов, ингибитор активатора плазминогена, бета-фибриноген, редуктазу 5,10-метилентетрагидрофолата.

4. Выявить предикторы летального исхода при некомпактной кардиомиопатии у детей.

Научная новизна:

Проведено самое крупное исследование детей с некомпактной кардиомиопатией в Российской Федерации и установлены значимые различия между клиническими и лабораторно-инструментальными данными при некомпактной кардиомиопатии у детей по сравнению с дилатационной кардиомиопатией.

Изучена динамика уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови в ответ на терапию у детей с некомпактной кардиомиопатией.

Впервые у детей с некомпактной кардиомиопатией изучены генотипы полиморфных маркеров генов, кодирующих коагуляционный фактор V, коагуляционный фактор II, субъединицу IIIa интегрин тромбоцитов, ингибитор активатора плазминогена типа 1, бета-фибриноген, редуктазу 5,10-метилентетрагидрофолата. Установлено, что они не являются причиной большей частоты тромбозов у детей с некомпактной кардиомиопатией, чем у детей с дилатационной.

Впервые доказано отсутствие влияния максимального соотношения толщины некомпактного и компактного слоев миокарда и количества некомпактных сегментов на риск развития тромбозов у детей с некомпактной кардиомиопатией.

Выявлена отрицательная прогностическая роль наличия тромботических осложнений в анамнезе ребенка с некомпактной кардиомиопатией.

Определена обратная зависимость между риском летального исхода при некомпактной кардиомиопатии у детей и возрастом обнаружения заболевания, а также отрицательное прогностическое значение наличия сопутствующих врожденных пороков сердца и желудочковых нарушений ритма сердца.

Установлено, что максимальное соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда, а также количество некомпактных сегментов существенно не влияют на риск летального исхода при некомпактной кардиомиопатии у детей.

Практическая значимость

Обоснована необходимость комплексного обследования ребенка с некомпактной кардиомиопатией с обязательным участием генетика и невролога.

Установлен критический возрастной период у детей с некомпактной кардиомиопатией, наступление которого сопровождается резким увеличением

частоты тромботических осложнений, что предопределяет необходимость дальнейших исследований этих патологических состояний.

Определена необходимость раннего назначения противосвертывающей терапии при обнаружении некомпактной кардиомиопатии у детей.

Показано, что выраженность некомпактного слоя миокарда не должна оказывать влияния на тактику лечения.

Данные о предикторах летального исхода при некомпактной кардиомиопатии – позднем выявлении заболевания, наличии врожденных пороков сердца, желудочковых нарушений ритма сердца и тромботических осложнений – позволяют определить группу детей с высоким риском неблагоприятного прогноза.

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 XIX конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» с международным участием (12-14 февраля 2016 г., Москва), на IX Всероссийском Конгрессе «Детская кардиология 2016» (8-9 июля 2016 г., Москва).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы в рекомендованных ВАК РФ журналах.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследований, главы собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 191 источник, из них 6 отечественных и 185 иностранных источников. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 25 рисунками, представлены 3 клинических примера.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа выполнена в кардиологическом отделении (рук. - д.м.н. проф. Е.Н. Басаргина) ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России (директор - академик РАН, д.м.н., проф. А.А. Баранов). Лабораторные исследования выполнены в клинко-диагностической лаборатории НЦЗД (зав. – д.м.н. Маянский Н.А.), лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (зав. – к.б.н. К.В. Савостьянов). Инструментальные исследования проведены в отделе ультразвуковой диагностики (зав. - к.м.н. Г.В. Ревуненков), инструментальной диагностики (зав. – к.м.н. О.В. Кожевникова), отделе лучевой диагностики (зав. - к.м.н. А.В. Аникин). Наблюдение за пациентами и набор материала осуществлялись в

период с сентября 2011 по май 2015 г., проведен также ретроспективный анализ предшествующих историй болезни (январь 2003 года – сентябрь 2011 года).

Всего было обследовано 98 больных, которые были распределены на две группы: основную и группу сравнения.

Критериями включения в основную группу были: возраст пациентов до 18 лет; соответствие следующим ультразвуковым критериям некомпактной кардиомиопатии (Chin T.K. et al., 1990; Jenni R. et al, 2001): двуслойная структура миокарда ЛЖ, состоящая из компактного и некомпактного слоев; отношение толщины некомпактного слоя миокарда к компактному более двух (измерения в конце диастолы по короткой оси левого желудочка или в четырехкамерной позиции); заполнение межтрабекулярных пространств кровью из полости ЛЖ и визуализация кровотока по персистирующим синусоидам в режиме цветового доплеровского картирования; ремоделирование сердца по дилатационному фенотипу.

Пациенты не были включены в исследование в случае обнаружения сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, приводящей к увеличению постнагрузки на миокард левого желудочка, наличии профессиональных занятий спортом в анамнезе, сопутствующих болезней накопления.

Критериями включения в группу сравнения было наличие дилатации полости левого желудочка, снижения контрактильной функции и отсутствие эхокардиографических признаков повышенной трабекулярности левого желудочка.

На основании выбранных критериев в основную группу исследования были включены 48 детей с некомпактной кардиомиопатией и ремоделированием миокарда по дилатационному фенотипу. Группа сравнения включала 50 детей с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Проведение исследований одобрено этическим комитетом (протокол №13 совместного заседания ученого совета и локального независимого этического комитета от 22 декабря 2011 года), все родители подписывали информированное согласие на исследование.

Сбор анамнеза включал в себя полный *anamnesis vitae* и *anamnesis morbi*, в том числе подробные данные о заболеваниях родственников. Возраст обнаружения первых симптомов поражения сердечно-сосудистой системы принят условно за начало болезни и использован для анализа выживаемости и прогностических факторов. При этом различали симптоматичное начало заболевания с признаками сердечной недостаточности и латентное в отсутствие каких-либо клинических проявлений болезни.

При оценке физического развития были использованы таблицы стандартов центильного типа. Зона от 25 до 75 центилей соответствовала нормальному физическому развитию, зона между 25 и 10 центилями свидетельствовала о задержке физического развития. Рост, соответствовавший

значениям менее 10 центиля, указывал на резкое отставание в развитии ребенка.

Недостаточность кровообращения оценивали в соответствии с классификацией Российского общества специалистов по сердечной недостаточности у детей старшего возраста (ОССН, 2003), классификацией сердечной недостаточности по Н.А. Белоконь (1987) у детей младшего возраста.

Случаи тромбозов различной локализации фиксировались при клиническом наблюдении, а также по медицинской документации НЦЗД и из стационаров по месту жительства.

Регистрация ЭКГ - холтеровское мониторирование (ХМ ЭКГ) - осуществлялась с помощью трехканального прибора Schiller AR4/Oxford Medilog Exel-3 (США). При этом определяли частоту сердечных сердцебиений, источник ритма, количество эпизодов синусовой тахикардии и брадикардии, нарушения проводимости, предсердные и желудочковые аритмии. Нарушения проводимости были классифицированы следующим образом: феномен предвозбуждения, атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) 1 степени и 2-3 степени, нарушения желудочковой деполяризации в виде блокады ножек пучка Гиса. Предсердные и желудочковые нарушения ритма классифицировались по частоте возникновения: частые эктопические сокращения (более 720 в сутки), редкие экстрасистолы (до 720 в сутки), более трех эктопических сокращений подряд рассматривались как эпизоды неустойчивой наджелудочковой/желудочковой тахикардии. Регулярное возникновение более одного преждевременного импульса подряд рассматривалось как наличие аллоритмии. Определяли наличие парных желудочковых экстрасистол и число эктопических очагов в желудочках (политопная желудочковая экстрасистолия). Регистрировались признаки парасистолии, ускоренный идиовентрикулярный ритм, нарушения реполяризации в виде удлиненного интервала QT. Рассчитывался циркадный индекс, как отношение средней дневной частоты сердечных сокращений к средней ночной. С учетом клинической симптоматики диагностировалась дисфункция синусового узла.

При каждой госпитализации пациенты проходили плановое эхокардиографическое исследование. Ультразвуковое исследование сердца проводилось по стандартным методикам с помощью ультразвуковой системы экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с секторными датчиками, работающими в диапазоне частот от 5 до 12 МГц. С использованием стандартной 16-сегментарной модели левого желудочка в каждом сегменте в конце диастолы оценивалось наличие двух слоев миокарда, рассчитывалось соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда, фиксировалось максимальное соотношение, в дальнейшем используемое при анализе, а также количество сегментов с двуслойной структурой. Эхокардиографические показатели оценивались относительно индивидуальных должностующих значений для каждого ребенка, полученных при помощи

регрессионных уравнений (Сугак А.Б. и соавт. 2011) с использованием площади поверхности тела (ППТ), рассчитываемой по формуле D. Du Bois, E.F. Du Bois:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} 0,425 \times \text{рост (см)} 0,725$$

Как известно, помимо эхокардиографического исследования сердца, диагноз НКМП может быть установлен посредством магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) (Petersen et al., 2005; Jacquier et al., 2010). Данное исследование не является рутинным клиническим исследованием и было проведено 17 пациентам с НКМП. Выполнено сравнение измерений трех показателей – конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка, соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда, - полученных при помощи ЭхоКГ и МРТ сердца.

В сыворотке крови определяли концентрации N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с помощью иммунохимического анализа на приборе MiniVidas (bioMeriux, Франция). Анализ проводился при первой госпитализации и в динамике через 6-8 мес. наблюдения и лечения у 13 детей в основной группе и 11 пациентов группы сравнения.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных данных осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

В случае нормального распределения количественных показателей, проводился расчет средних арифметических величин (M), средних квадратических отклонений (σ) и средних ошибок средней арифметической (m) по стандартным формулам. Анализ проводился с использованием методов параметрической статистики, таких как t-критерий Стьюдента, метод линейной регрессии с линейным коэффициентом корреляции r_{xy} Пирсона в качестве показателя тесноты связи.

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей. Для анализа использовались методы непараметрической статистики, такие как U-критерий Манна-Уитни, T-критерий Вилкоксона, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При анализе данных, измеренных в номинальной шкале, использовались критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера. Для объединения пациентов по группам, исходя из их сходства по измеренным признакам, нами применялся иерархический кластерный анализ. Оценка функции выживаемости пациентов, а также функции частоты тромботических осложнений проводилась по методу Каплана-Мейера. Для оценки влияния факторов на функцию выживаемости применялся метод регрессии Кокса.

Результаты исследований и их обсуждение

В группе детей с некомпактной кардиомиопатией было 20 девочек (42%), а в группе детей с дилатационной кардиомиопатией – 26 девочек (52%). Изменения со стороны сердца в основной группе детей были впервые обнаружены в среднем на 13 месяце жизни (интерквартильный размах, (ИКР) 3-69), после чего через 7 месяцев (ИКР 3-36) дети поступали в НЦЗД. В группе сравнения заболевание выявлялось в среднем на 7 месяце жизни (ИКР 3-18), последующий период времени до момента госпитализации составлял 6,5 месяцев (ИКР 2,0-14,5). Для перечисленных факторов значимой разницы между группами не найдено.

При анализе анамнестических данных было установлено, что дети обеих групп в большинстве случаев дебютировали с выраженной симптоматикой сердечной недостаточности – 27 детей (56,2%) в основной группе и 39 детей (78%) в группе сравнения. Однако обнаружение заболевания на этапе клинически развернутой картины заболевания чаще выявлялось у детей с дилатационной кардиомиопатией, а случайное обнаружение заболевания было характерно для детей с некомпактной кардиомиопатией ($p=0,022$) (табл.1).

Таблица 1

Характер обнаружения заболевания в двух группах детей

Основной диагноз	Характер обнаружения заболевания	
	Случайное обнаружение, абс. (%)	Симптомы сердечной недостаточности, абс. (%)
НКМП (n=48)	21 (43,8)	27 (56,2)
ДКМП (n=50)	11 (22,0)	39 (78,0)
Всего:	32 (32,7)	66 (67,3)

Большинство (n=28) пациентов с некомпактной кардиомиопатией поступили с направляющим диагнозом дилатационной кардиомиопатии. Еще 12 детей поступили с подозрением на некомпактную кардиомиопатию, остальные 8 пациентов были направлены с указанием следующих диагнозов: кардит (n=3), дивертикул левого желудочка (n=1), состояние после перенесенного инфаркта миокарда (n=1), врожденный порок сердца (n=3).

При первой госпитализации пациенты с некомпактной кардиомиопатией, возраст которых на тот момент составлял в среднем 57 месяцев жизни (ИКР 12-118), были старше больных с дилатационной кардиомиопатией, средний возраст которых составлял 21 месяц жизни (ИКР 10-51) ($p=0,016$).

В семейном анамнезе у пациентов обеих групп со статистически сопоставимой частотой обнаруживалась дилатационная кардиомиопатия – у 3 детей в основной группе и у 2 в группе сравнения. Нарушения ритма сердца в семейном анамнезе упоминались родителями 3 детей в обеих группах, точная

информация о характере нарушения отсутствовала. Острый инфаркт миокарда был отмечен у родственников 4 детей с некомпактной кардиомиопатией и 5 с дилатационной, а острый инсульт головного мозга у родственников 6 детей в основной группе и 2 в группе сравнения. Врожденные пороки сердца были отмечены в семьях 7 пациентов с некомпактной кардиомиопатией, и 4 – с дилатационной. В 6 случаях в основной группе и в 3 в группе сравнения родители ребенка упоминали о заболевании сердца у родственников. В 3 случаях в основной группе и в 1 в группе сравнения в семье пациента умер ребенок раннего возраста. С аналогичной частотой отмечена смерть родственников в возрасте до 50 лет. Все перечисленные заболевания и состояния не отличались значимо по частоте встречаемости в двух группах.

Некомпактная кардиомиопатия у членов семьи пациентов была отмечена в анамнезе четырех детей основной группы, двое из которых были sibсами. В группе детей с дилатационной кардиомиопатией не было случаев некомпактной кардиомиопатии в семье.

При анализе сопутствующей патологии отмечено, что в основной группе у 2 пациентов встречались врожденные пороки развития: двусторонняя полная расщелина верхней губы и неба ($n=1$), эктродактилия большого пальца правой кисти ($n=1$). У 6 детей с некомпактной кардиомиопатией отмечалась синдромальная форма заболевания. Кроме того, у 6 пациентов с некомпактной кардиомиопатией, 4 из которых страдали синдромальной формой заболевания, выявлена задержка психомоторного развития. Психомоторная задержка у детей с некомпактной кардиомиопатией была описана Chin et. al. (1990), Ichida et. al. (1999) Wald et. al. (2004). Во многих работах подобные нарушения не описываются (Lilje S. et. al., 2006; McMahan et. al., 2007; Brescia et. al., 2013; Jefferies et. al., 2015). Отсутствие единых диагностических критериев приводит к набору различных популяций пациентов в клинические исследования.

При первом поступлении в НЦЗД недостаточность кровообращения I стадии была диагностирована у 10 детей с некомпактной и 1 ребенка с дилатационной кардиомиопатией, недостаточность кровообращения IIА стадии была выявлена у 24 (50%) и 37 (74%) пациентов соответственно, недостаточность кровообращения IIБ стадии у 9 (18,7%) и 14 (28%) детей, и, наконец, III стадии у 1 (2,1%) и 3 (6,25%) детей соответственно. Анализ показал, что в основной группе пациентов недостаточность кровообращения I стадии встречалась чаще ($p=0,009$), а II А стадии, напротив, реже ($p=0,02$), чем в группе сравнения. Частота встречаемости недостаточности кровообращения II Б и III стадии существенно не различалась. По клиническим данным, дети с дилатационной кардиомиопатией впервые поступали в более тяжелом состоянии, чем дети с некомпактной кардиомиопатией.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ при первом поступлении у больных обеих групп источником ритма чаще служил синоатриальный узел (57% в основной группе, 63% - в группе сравнения), миграция водителя ритма отмечалась в 38% случаев при некомпактной

кардиомиопатии и в 30% случаев при дилатационной, еще реже в качестве источника ритма выступали предсердия (в 4% случаев с некомпактной кардиомиопатией, в 6% при дилатационной). При этом чаще отмечалась тахикардия – у 19 (44%) детей в основной группе и 16 (50%) детей в группе сравнения. Брадикардия была более характерна для некомпактной кардиомиопатии (12; 28%), чем для дилатационной (2; 6%) ($p=0,019$). В ходе наблюдения и лечения разница частоты сердечных сокращений между группами нивелировалась: к последней госпитализации в группе детей с некомпактной кардиомиопатией тахикардия встречалась в 6 случаях (23%), в группе с дилатационной – тоже у 6 детей (25%), нормальная частота сердечных сокращений была у 11 пациентов в обеих группах, брадикардия отмечена у 9 детей (35%) основной группы и у 7 (29%) в группе сравнения.

Феномен предвозбуждения чаще встречался в основной группе (17; 36%), чем в группе сравнения (5; 11%) ($p=0,004$). При этом более высоким значениям максимального соотношения толщины некомпактного и компактного слоев миокарда, включавшим 3-4 квартили значений показателя, т.е. от 4,7 и выше, соответствовала большая частота феномена предвозбуждения – 16 случаев (73%) ($p=0,004$). Предположительно, нарушения эмбрионального развития, сопутствующие недостаточному уплотнению миокарда, способствуют неполному завершению электрической изоляции предсердий от желудочков, и могут быть взаимосвязаны с сохранением эмбриональных предсердно-желудочковых соединений.

Наряду с этим была выявлена более высокая распространенность политопной желудочковой экстрасистолии при некомпактной кардиомиопатии (13; 29%), чем при дилатационной (5; 10%) ($p=0,047$), что может отражать менее благополучное функциональное состояние миокарда у детей основной группы. Аритмогенным субстратом могут служить и участки субэндокардиального фиброза (Oechslin E. et. al., 2000; Burke A. et. al., 2005).

Разницы в частоте наблюдения желудочковой тахикардии у детей на момент первой госпитализации не выявлено. Желудочковая тахикардия в основной группе была зафиксирована в первую госпитализацию у 5 детей, еще у 10 пациентов в течение наблюдения, в среднем через 28 мес. от момента первого поступления (диапазон 3-194 мес.). В группе сравнения пароксизмы желудочковой тахикардии были выявлены также у 5 детей, еще у 3 детей во время последующего наблюдения (через 5 мес. у одного ребенка, 28 мес. - у второго и 40 мес. - у третьего пациента).

При последующем анализе данных суточного мониторирования ЭКГ у детей с некомпактной кардиомиопатией мы применили кластерный анализ, что позволило распределить больных на две подгруппы, отличавшиеся друг от друга по набору признаков (табл. 2).

Частота аритмий и нарушений проводимости в кластерах, полученных для группы детей с некомпактной кардиомиопатией

Нарушение ритма / проводимости	Кластеры				p
	Первый (n=27)		Второй (n=21)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Феномен предвозбуждения	11	40,7	14	66,7	0,074
АВ-блокада / диссоциация	7	25,9	10	47,6	0,21
Нарушения деполяризации желудочков	3	11,1	5	23,8	0,272 ^(Ф)
Суправентрикулярные экстрасистолы	20	74,1	20	95,2	0,064 ^(Ф)
Желудочковые экстрасистолы	12	44,4	21	100,0	<0,001*
Политопные желудочковые экстрасистолы	2	7,4	16	76,2	<0,001*
Парные желудочковые экстрасистолы	1	3,7	19	90,5	<0,001*
Алгоритмия	1	3,7	11	52,4	<0,001*
Желудочковая тахикардия	0	0,0	13	61,9	<0,001*
Ускоренный идиовентрикулярный ритм	0	0,0	7	33,3	0,002* ^(Ф)
Парасистолия	0	0,0	3	14,3	0,077 ^(Ф)
Удлинение интервала QT	11	40,7	10	47,6	0,855

Примечание. * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).^(Ф) – для сравнения использовался точный критерий Фишера

Определяющим различием для разделения на кластеры была более высокая частота желудочковой экстрасистолии любой градации ($p < 0,001$) и пароксизмов желудочковой тахикардии ($p < 0,001$) во второй группе детей. Таким образом, вторая подгруппа детей с некомпактной кардиомиопатией рассматривалась нами как менее благоприятная по клинической симптоматике. Эти данные были использованы при поиске предикторов исхода.

При сравнении эхокардиографических показателей двух групп, обращало на себя внимание то, что размеры левого желудочка в диастолу при первом поступлении были больше в группе сравнения ($165,3 \pm 5,2$), чем в основной группе детей ($144,9 \pm 3,9$) ($p = 0,002$), так же как и в систолу ($208,1 \pm 7,4$ и $187,1 \pm 6,6$ соответственно) ($p = 0,037$). В процессе наблюдения и лечения размеры левого желудочка уменьшались у больных обеих групп, о чем свидетельствовали значимые отрицательные корреляции между длительностью срока наблюдения и размерами левого желудочка.

Фракция выброса левого желудочка не отличалась между группами в начале наблюдения, ее среднее значение составляло 37% в обеих группах. Анализ показал, что с увеличением срока наблюдения у детей группы

сравнения несколько возростала фракция выброса левого желудочка. Увеличения фракции выброса при некомпактной кардиомиопатии не было установлено.

Недостаточность митрального клапана при первой госпитализации у больных основной группы (8; 17%) встречалась реже, чем в группе сравнения (20; 40%) ($p=0,006$). Среди пациентов с некомпактной кардиомиопатией реже отмечалась недостаточность трикуспидального клапана любой степени (6; 72%), чем у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (30; 62%) ($p=0,007$). В процессе наблюдения и терапии детей с дилатационной кардиомиопатией степень недостаточности атриовентрикулярных клапанов снижалась, что указывало на положительную динамику в ответ на терапию.

17 детям в основной группе была выполнена МРТ сердца. Мы провели сравнение двух методов визуализации – МРТ сердца и ЭхоКГ – по нескольким параметрам, измеренным в основной группе: конечно-диастолическому объему (КДО) ЛЖ, конечно-систолическому объему (КСО) ЛЖ, и максимальному соотношению толщины некомпактного и компактного слоев миокарда (НК/К) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение параметров, измеренных при помощи ЭхоКГ и МРТ сердца.

	ЭхоКГ < МРТ, абс.	ЭхоКГ > МРТ, абс.	ЭхоКГ = МРТ, абс.	p
НК/К (n =16)	2	12	2	0,013*
КДО ЛЖ (n =17)	10	7	0	0,407
КСО ЛЖ (n =17)	13	4	0	0,029*

Примечание. *Различия измерений статистически значимы ($p<0,05$)

Соотношение НК/К, измеренное при помощи ЭхоКГ, значимо превышало измерения НК/К, полученные при помощи МРТ сердца. КСО ЛЖ, измеренный при помощи ЭхоКГ, в типичных случаях был ниже аналогичного параметра, полученного на МРТ сердца, что обладало статистической значимостью ($p=0,029$). Статистически значимой разницы между значениями КДО ЛЖ, полученными при помощи двух методов, выявлено не было ($p=0,407$).

Для диагностики сердечной недостаточности и ее тяжести широко используется определение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), который также является прогностическим тестом в отношении исхода (Palazzuoli A. et al., 2013). Высокий уровень NT-proBNP служит независимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью (Di Angelantonio E. et al., 2009; Balion C. et al., 2013). В связи с этим нами выполнено сравнение уровня содержания NT-proBNP в сыворотке крови в двух группах пациентов при первой госпитализации и во время повторного наблюдения, кроме того проанализированы взаимосвязи уровня этого пептида с длительностью наблюдения и изменениями фракции выброса.

При первой госпитализации больных уровень NT-proBNP был ниже у детей с некомпактной кардиомиопатией, чем с дилатационной ($p=0,009$). Отрицательные корреляции уровня пептида с длительностью наблюдения в группе сравнения показали, что чем дольше продолжалось наблюдение, тем меньше был уровень NT-proBNP у пациентов с дилатационной кардиомиопатией ($p=0,007$). В группе детей с некомпактной кардиомиопатией уровень пептида существенно не изменялся. На продолжающейся терапии уровень NT-proBNP у детей с некомпактной кардиомиопатией стал увеличиваться по сравнению с референтной группой ($p<0,001$). Известно, что риск неблагоприятного исхода прямо пропорционален концентрациям NT-proBNP, и более низкие концентрации пептида, следующие за лечением, ассоциированы с улучшением прогноза (Troughton et al., 2014). Установленные нами данные свидетельствуют о выраженной положительной динамике у пациентов группы сравнения в ответ на лечение. В основной группе детей уровень пептида свидетельствовал о стабильном течении заболевания на фоне лечения хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, морфометрические параметры левого желудочка, данные о недостаточности атриовентрикулярных клапанов и уровни N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида свидетельствовали о более тяжелом состоянии детей с дилатационной кардиомиопатией, чем с некомпактной при поступлении. При этом систолическая дисфункция левого желудочка у больных обеих групп была выражена в одинаковой степени. В процессе наблюдения и лечения была установлена положительная динамика у детей с дилатационной кардиомиопатией по данным лабораторных и инструментальных обследований. У больных с некомпактной кардиомиопатией состояние оставалось стабильным.

Зависимость содержания в крови NT-proBNP от фракции выброса у пациентов с дилатационной кардиомиопатией была статистически значимой ($p<0,001$). Следует отметить, что в отличие от детей группы сравнения у больных основной группы существенной связи между уровнями NT-proBNP в сыворотке крови и значениями фракции выброса левого желудочка не было выявлено, что может указывать на патогенетическое значение таких факторов, как диастолическая дисфункция левого желудочка, а также правожелудочковая недостаточность. Нужно учитывать также особенности метаболических процессов, протекающих в кардиомиоцитах некомпактного слоя миокарда, ввиду их возможной незрелости, либо специфической архитектоники некомпактного миокарда.

Одним из распространенных проявлений некомпактной кардиомиопатии у взрослых пациентов считаются тромбоэмболические осложнения. При сравнении частоты тромбообразования в двух группах детей оказалось, что частота тромбозов при некомпактной кардиомиопатии (16,7%) существенно (более чем в 4 раза) превышала их частоту при дилатационной кардиомиопатии (4%). Ранее предполагали, что при некомпактной кардиомиопатии к тромбозу

могут дополнительно предрасполагать такие факторы, как турбулентный поток крови и участки застоя крови в желудочках сердца, обусловленные патологическими трабекулами (Chin T.K. et al., 1990.). Однако нами не было обнаружено влияния максимального соотношения толщины некомпактного и компактного слоев миокарда пациентов, а также количества некомпактных сегментов миокарда на частоту тромбообразования.

Среди других факторов, которые не влияли на частоту тромбообразования в основной группе больных, оказались пол ребенка ($p=0,345$), характер обнаружения заболевания ($p=0,542$), форма некомпактной кардиомиопатии ($p=0,343$), а также принадлежность к одному из выделенных кластеров по данным холтеровского мониторирования ЭКГ ($p=0,384$).

По данным анализа генотипы полиморфных маркеров генов, кодирующих коагуляционный фактор II, коагуляционный фактор V, субъединицу IIIa интегрин тромбоцитов, ингибитор активатора плазминогена типа 1, бета-фибриноген, редуктазу 5,10-метилентетрагидрофолату, в группах детей с некомпактной и дилатационной кардиомиопатией существенно не различались ($p>0,05$). В соответствии с этим мы можем исключить влияние указанных факторов на различия в частоте тромбообразования у больных.

Установлена зависимость частоты тромботических осложнений при некомпактной кардиомиопатии от возраста выявления заболевания ($p=0,038$). Проведенный анализ позволил выделить критический возраст больных – по достижении 13-ти лет был отмечен резкий рост частоты тромбообразования в группе детей с некомпактной кардиомиопатией, в результате к 17-18 годам ожидаемое число пациентов, перенесших тромбоз, достигало 73%. Как известно, возрастной фактор играет большую роль в состоянии свертывающей системы крови. Гемостаз новорожденных и детей младшего возраста отличается от такового у старших детей и взрослых (Attard C. et al., 2013). Для венозной тромбоэмболии у детей большинство исследователей отмечают два пика частоты события - в возрасте до одного года и в подростковом возрасте (Chan A.K. et al., 2012). При этом легочная эмболия, тромбоз глубоких вен и их комбинации чаще встречаются у детей первого года жизни и подростков 15-17 лет, чем у детей в возрасте от 2 до 14 лет (Stein P.D. et al., 2004). Эти данные свидетельствуют о необходимости учета возраста больных детей при прогнозировании тромбоэмболических нарушений различного генеза.

Следует отметить также, что одной из причин прогнозируемого роста частоты тромбообразования при некомпактной кардиомиопатии могут быть гормональные изменения растущего организма в пубертатном периоде. Установлено, что даже небольшие гормональные нарушения могут модулировать функцию сердечно-сосудистой системы как непрямым путем, индуцируя вторичные метаболические нарушения, такие как дислипидемия и резистентность к инсулину, так и напрямую влияя на клеточные пути, играющие важную роль в процессе тромбообразования (Van Zaane B. et al., 2009).

В разных возрастных диапазонах возможна и манифестация различных наследственных тромбофилий у детей (Ichiyama M. et al., 2015). Для изученных нами полиморфных маркеров генов системы гемостаза влияния на частоту тромбообразования в основной группе обнаружено не было, но не исключено, что другие наследственные тромбофилические состояния могут иметь патогенетическое значение.

Вопрос о необходимости назначения противосвертывающей терапии пациентам с некомпактной кардиомиопатией пока не решен (Peters F. et al., 2012; Paterick T.E. et al., 2012). Учитывая высокую прогнозируемую частоту развития тромбозов в основной группе нашего исследования, антитромботическая терапия при дилатационном фенотипе некомпактной кардиомиопатии представляется целесообразной.

Летальный исход был зафиксирован у 11 из 48 пациентов основной группы, что составило 23%, и превысило число случаев в группе сравнения, где летальный исход был в 14% случаев (7 пациентов из 50). При анализе выживаемости расчетная пятилетняя выживаемость пациентов основной группы составила 83%, а группы сравнения – 94%. Десятилетняя выживаемость была равна 76% и 89% соответственно. Кривая кумулятивной выживаемости пациентов обеих групп представлена на рис. 1.

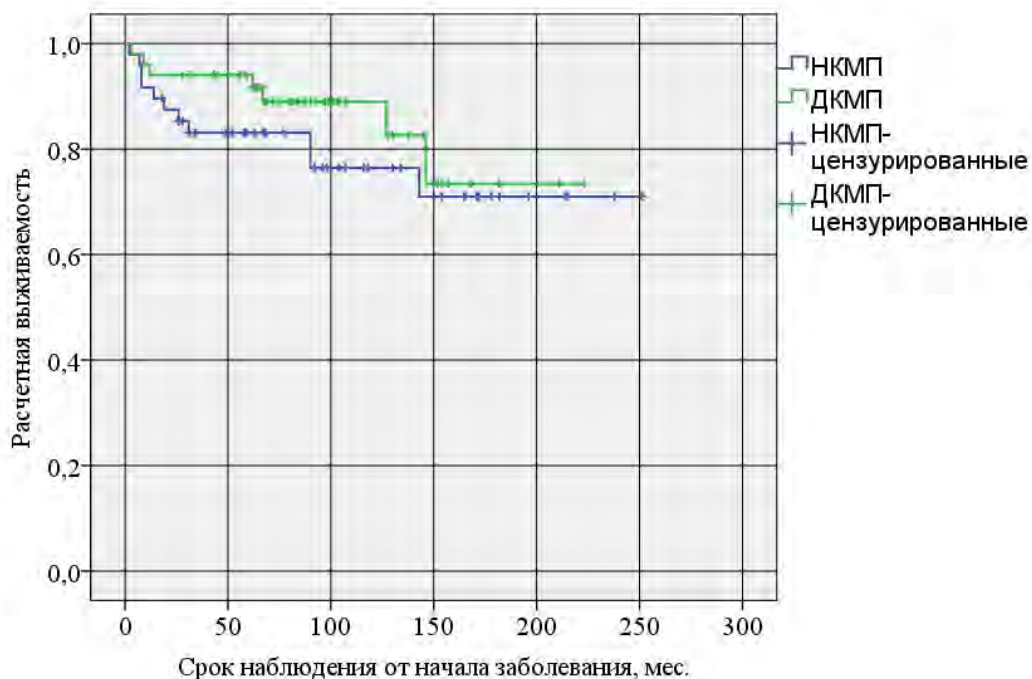


Рис. 1. Кривая кумулятивной выживаемости пациентов с некомпактной и дилатационной кардиомиопатией

Сравнение показало, что наблюдаемые различия не были значимы ($p=0,315$), что не позволяет сделать вывод о более высоком уровне смертности для детей с НКМП и дилатационным фенотипом, чем для детей с ДКМП.

Мы провели анализ выживаемости детей с регрессией Кокса в основной группе. В результате в данной когорте выявлены факторы, повлиявшие на вероятность летального исхода при некомпактной кардиомиопатии с дилатационным фенотипом:

- возраст на момент выявления первых признаков заболевания,
- наличие сочетанных врожденных пороков сердца,
- принадлежность пациента к одному из кластеров по данным суточного мониторирования электрокардиограммы и
- наличие тромботических осложнений в анамнезе.

Ниже приводится обсуждение каждого из обнаруженных прогностических факторов в отдельности.

Для возраста на момент выявления первых признаков заболевания в основной группе продемонстрирована следующая зависимость: чем младше был ребенок на момент обнаружения патологии сердечно-сосудистой системы, т.е. чем раньше было выявлено заболевание, тем лучше оказался прогноз для пациента. Согласно опубликованным данным, дети с некомпактной кардиомиопатией, манифестировавшие на первом году жизни, имели значительно более высокий уровень летальности, что противоречит нашим наблюдениям. При этом дебют болезни на первом году жизни с систолической дисфункцией и с желудочковыми аритмиями обуславливает особенно плохой прогноз с 12-кратным возрастанием риска смерти (Brescia S.T. et al., 2013). Удивительно, что существует третий вариант заключения на этот счет. Jefferies et al. (2015), а также McMahon et al. (2007) сообщили, что возраст ребенка на момент постановки диагноза не имеет прогностической значимости в отношении летального исхода или трансплантации. Противоречивость изложенных данных требует продолжения исследований с увеличением выборки пациентов для уточнения прогностической роли возраста манифестации / выявления болезни.

В нашем исследовании ожидаемым оказался более высокий риск летального исхода для неизолированной формы некомпактной кардиомиопатии по сравнению с изолированной, поскольку сопутствующие врожденные пороки сердца являются дополнительным неблагоприятным фактором, влияющим на системную гемодинамику и функцию сердца. Аналогичные результаты были опубликованы Punn et al. (2010).

Третьим прогностическим фактором явилась принадлежность пациента ко второй подгруппе (кластеру) по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, который характеризовался большей частотой желудочковых нарушений ритма, самыми значимыми из которых для выделения пациентов во вторую подгруппу оказались парная желудочковая экстрасистолия, парные политопные желудочковые экстрасистолы и пароксизмы желудочковой тахикардии. Схожие результаты в отношении прогностического значения аритмий были получены Brescia et al. (2013), которые показали, что риск летального исхода увеличивался при наличии аритмий, с четырехкратным его возрастанием среди

детей с документированной желудочковой тахикардией. Прогностическое влияние нарушений ритма выглядит закономерным, и позволяет предположить, что наличие желудочковых нарушений ритма может, во-первых, отражать неблагоприятное функциональное состояние миокарда, а во-вторых, послужить причиной внезапной сердечной смерти. Однако у взрослых пациентов с некомпактной кардиомиопатией подобной закономерности не выявлено, что может быть связано с меньшей численностью пациентов в проведенных исследованиях или же особенностями течения болезни у взрослых больных. (Oechslin E. et al., 2011)

Наконец, наличие тромбоза полостей сердца/крупных артерий в анамнезе ребенка повышало риск смертельного исхода, что согласуется с аналогичной закономерностью для пациентов с заболеваниями сердца. Как известно, тромбоэмболические осложнения ухудшают течение заболевания и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью (Lip G.Y. et al., 2012).

Влияния следующих факторов на риск смерти не обнаружено: пол ребенка ($p=0,194$), характер обнаружения заболевания (случайное/при наличии клинической симптоматики) ($p=0,137$), возраст на момент первой госпитализации ($p=0,943$), максимальное соотношение толщины некомпактного и компактного слоев ($p=0,873$) и количество некомпактных сегментов миокарда ($p=0,316$), морфометрические параметры сердца: размеры левого желудочка в систолу и диастолу, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, а также фракция выброса ($p>0,05$).

Данные в отношении прогностической незначимости количества некомпактных сегментов миокарда, полученные нами, совпадают с работами двух авторов, но противоречат результатам других исследовательских групп (Espinola-Zavaleta N. et al., 2006; Сильнова И.В. и соавт., 2012; Fazio G. et al., 2010; Arunamata A. et al., 2012). Соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда, принятое в некоторых работах значимым прогностическим фактором летального исхода, не является значимым в нашем исследовании и в ряде других работ (Wald R. et al., 2004; Espinola-Zavaleta N. et al., 2006; Punn R. et al., 2010; Сильнова И.В. и соавт., 2012; Amzulescu et al., 2015). Противоречивость данных о прогностической роли характеристик некомпактного слоя миокарда может указывать на то, что функция левого желудочка зависит не только от количества и расположения некомпактных сегментов, но более тесно связана с тяжестью и конкретным расположением аномальной миокардиальной архитектуры и изменениями электромеханической активации в каждом вовлеченном сегменте (Lixue et al. 2014).

Помимо прогностической значимости соотношения толщины некомпактного и компактного слоев миокарда была изучена его взаимосвязь с некоторыми факторами. Отмечена тенденция к увеличению значений этого показателя у девочек ($p=0,062$). Не выявлено корреляций между соотношением толщины некомпактного и компактного слоев миокарда и следующими

признаками: возрастом начала заболевания, исходными размерами полости и стенок левого желудочка и фракции выброса в первую госпитализацию, электрокардиографическими нарушениями, за исключением частоты феномена предвозбуждения, а также частотой тромбообразования.

Таким образом, проведенные исследования выявили изменения клинических и лабораторно-инструментальных данных у детей с некомпактной кардиомиопатией, характеризующейся наличием аномального трабекулярного слоя, и с дилатационной кардиомиопатией. При этом больные этих групп обладали одинаковым, дилатационным, фенотипом ремоделирования сердца. Произведено сравнение полученных данных, выявлены различия в динамике эхокардиографических и электрокардиографических показателей, уровнях NT-proBNP в крови, частоте тромботических осложнений. Проанализированы генотипы полиморфных маркеров ряда генов, ответственных за факторы свертывания крови, но не выявлено различий между группами. Мы не обнаружили также значимой разницы в частоте летальных исходов у обследованных больных обеих групп, что не позволяет сделать вывод о более тяжелом прогнозе для одного из заболеваний. В группе детей с некомпактной кардиомиопатией выявлены факторы, имеющие прогностическое значение, что следует использовать для выделения больных группы высокого риска, требующих интенсивного наблюдения и лечения.

ВЫВОДЫ

1. У детей с дилатационным фенотипом некомпактной кардиомиопатии случайное выявление заболевания, сопутствующая синдромальная патология, первичная задержка психомоторного развития, феномен предвозбуждения желудочков, политопная желудочковая экстрасистолия встречаются чаще, чем у детей с дилатационной кардиомиопатией.

2. Содержание N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у детей с некомпактной кардиомиопатией не увеличивается при динамическом наблюдении, что свидетельствует о стабильном течении заболевания на фоне лечения хронической сердечной недостаточности.

3. У больных с дилатационным фенотипом некомпактной кардиомиопатии тромботические осложнения возникают чаще, чем у детей с дилатационной кардиомиопатией. Влияния генотипов полиморфных маркеров генов, кодирующих коагуляционный фактор II, коагуляционный фактор V, субъединицу IIIa интегрин тромбоцитов, ингибитор активатора плазминогена типа 1, бета-фибриноген, редуктазу 5, 10–метилентетрагидрофолата на различия частоты формирования тромбозов у больных не обнаружено.

4. Возраст больных существенно влияет на частоту тромбозов при дилатационном фенотипе некомпактной кардиомиопатии у детей. Существенное увеличение частоты тромботических осложнений происходит в

возрасте 13 лет, в результате ожидаемое число пациентов, перенесших тромбоз к 17-18 годам, достигает 73%.

5. Расчетная пятилетняя выживаемость пациентов с некомпактной кардиомиопатией составила 83%, а десятилетняя – 76%. Риск летального исхода при дилатационном фенотипе некомпактной кардиомиопатии у детей возрастает с увеличением возраста выявления заболевания, при наличии сопутствующих врожденных пороков сердца, желудочковых нарушений ритма сердца, эпизодов тромбоэмболии.

6. Соотношение толщины некомпактного и компактного слоев и количество сегментов некомпактного миокарда у пациентов с дилатационным фенотипом некомпактной кардиомиопатии не влияют на риск летального исхода, выраженность систолической дисфункции миокарда и риск тромбоэмболических осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При определении тактики лечения ребенка с дилатационным фенотипом некомпактной кардиомиопатии следует обращать внимание на предикторы неблагоприятного прогноза, риск которого возрастает с повышением возраста выявления болезни, при наличии врожденных пороков сердца, желудочковых нарушений ритма сердца, тромботических осложнений.

2. Целесообразно назначение противосвертывающей терапии больным с дилатационным фенотипом некомпактной кардиомиопатии для профилактики тромбоэмболических осложнений.

3. При обнаружении некомпактной кардиомиопатии у детей необходимо проведение специализированной консультации генетика и невролога для исключения наследственной синдромальной патологии и первичной задержки психомоторного развития.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Архипова Е.Н., Сильнова И.В., Басаргина Е.Н., Дворяковский И.В., Сугак А.Б., Маянский Н.А., Умарова М.К. Роль N-концевого фрагмента пропептида мозгового натрийуретического пептида в диагностике некомпактного миокарда у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (5): 65-69.

2. Умарова М.К., Басаргина Е.Н., Сильнова И.В. Связь характеристик некомпактного слоя миокарда с риском наступления летального исхода и развития тромботических осложнений при дилатационном фенотипе некомпактного миокарда у детей: результаты когортного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (2):161-168.

3. Умарова М.К., Басаргина Е.Н., Смирнов И.Е. Некомпактный миокард левого желудочка у детей: клинические проявления и прогноз. Российский педиатрический журнал. 2016; 19 (3): 174-182.

Список сокращений

АВ	атриовентрикулярный
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия
ИКР	интерквартильный размах
ЛЖ	левый желудочек
КДО ЛЖ	конечно-диастолический объем левого желудочка
КСО ЛЖ	конечно-систолический объем левого желудочка
МРТ	магнитно-резонансная томография
НК/К	соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда
НКМП	некомпактная кардиомиопатия
ХМ ЭКГ	холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ЭКГ	электрокардиограмма