

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

УМАРОВА
МАЛИКА КУБАТОВНА

14.01.08 – Педиатрия

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Е.Н. Басаргина

Москва - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. История изучения болезни. Современные представления об этиологии, патогенезе, классификации некомпактной кардиомиопатии	12
1.1.1. История изучения болезни и терминология.....	12
1.1.2. Некомпактная кардиомиопатия как нарушение эмбриогенеза	13
1.1.3. Некомпактная кардиомиопатия как приобретенное заболевание.	15
1.1.4. Номенклатура	16
1.1.5. Изолированная и неизолированная формы некомпактной кардиомиопатии	18
1.1.6. Распространенность некомпактной кардиомиопатии	19
1.2. Диагностика некомпактной кардиомиопатии	19
1.2.1. Ультразвуковые критерии диагностики некомпактной кардиомиопатии	20
1.2.2. Недостатки эхокардиографических критериев.....	24
1.2.3. МР-диагностика некомпактной кардиомиопатии.....	26
1.2.4. Дополнительные методы исследований	29
1.2.5. Непрерывный континуум трабекулярности миокарда.....	30
1.2.6. Некомпактный миокард правого желудочка сердца	32
1.2.7. Дифференциальная диагностика	32
1.3. Клинические данные	33
1.3.1. Основные клинические исследования некомпактной кардиомиопатии в педиатрии	33
1.3.2. Систолическая дисфункция	36
1.3.3. Тромбоэмболии	38
1.3.4. Аритмии	39
1.3.5. Миопатии, неврологические нарушения, инсульт	40
1.3.6. Митральная недостаточность.....	41
1.3.7. Смертность и прогностические факторы.....	42
1.3.8. Асимптоматичная форма.....	45
1.3.9. Волнообразное течение	46
1.4. Наследственные болезни и некомпактная кардиомиопатия.....	46
1.5. Терапия	47
1.6. Заключение.....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	63

3.1. Сравнение клинических данных и результатов лабораторного и инструментального обследования между пациентами с некомпактной и дилатационной кардиомиопатией	63
3.2. Изучение клинических характеристик пациентов с некомпактной кардиомиопатией.....	87
3.3. Исследование полиморфных маркеров генов системы гемостаза и фолатного цикла.....	92
3.4. Анализ выживаемости пациентов с некомпактной кардиомиопатией с учетом факторов риска	95
3.5. Анализ зависимости частоты тромботических осложнений у пациентов с некомпактной кардиомиопатией в зависимости от временных и клинических факторов.....	99
3.6. Клинические примеры	102
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	120
ВЫВОДЫ.....	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ-блокада	атриовентрикулярная блокада
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВПС	врожденные пороки сердца
ДИ	доверительный интервал
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия
ЖТ	желудочковая тахикардия
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
ИКР	интерквартильный размах
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
иНКМП	изолированная форма некомпактной кардиомиопатии
КДО ЛЖ	конечно-диастолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ	конечно-диастолический размер левого желудочка
КСО ЛЖ	конечно-систолический объем левого желудочка
КСР ЛЖ	конечно-систолический размер левого желудочка
ЛЖ	левый желудочек
МЖП	межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МРТ	магнитно-резонансная томография
ниНКМП	неизолированная форма некомпактной кардиомиопатии
НК	недостаточность кровообращения
НК/К	соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда
НКМП	некомпактная кардиомиопатия
НМК	недостаточность митрального клапана
НТК	недостаточность трикуспидального клапана
ОШ	отношение шансов
ППТ	площадь поверхности тела

СН	сердечная недостаточность
T _{ЗСЛЖ}	толщина задней стенки левого желудочка
T _{МЖП}	толщина межжелудочковой перегородки
ФВ	фракция выброса
ХМ ЭКГ	холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
АНА	American Heart Association, американская ассоциация сердца
ESC	European Society of Cardiology, европейское общество кардиологов
WHF	World Heart Federation, всемирная федерация сердца
NT-proBNP	N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Некомпактная кардиомиопатия – 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 [69]. Наиболее распространена концепция о некомпактной кардиомиопатии как о врожденном состоянии, возникающем в результате нарушения развития на втором месяце эмбриогенеза [16,56,47,62,80,104]. Существует альтернативная точка зрения о возможности формирования аномалии строения сердца в постнатальном периоде жизни [33,73,76,77,78, 91] и даже ее последующем исчезновении [83,122,159].

Возраст дебюта заболевания неодинаков – от младенчества до пожилого возраста [178]. Популяция пациентов с некомпактным миокардом неоднородна и по диапазону клинических проявлений – от асимптомного до тяжелого течения заболевания, сопровождающегося высокой летальностью [178]. 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 [5,37]. К тому же, сама «некомпактность» миокарда представляет собой спектр морфологических признаков – от мелких трабекул до выраженного некомпактного слоя миокарда [131]. Подобная гетерогенность заболевания влечет за собой сложность выработки универсальных диагностических критериев. В результате предложено несколько методик, и

авторы клинических исследований используют разные диагностические подходы [26,47,104,170].

Основные проявления некомпактной кардиомиопатии у детей и взрослых включают в себя сердечную недостаточность, разнообразные нарушения ритма и проводимости сердца, тромбоэмболию, а также внезапную смерть [37,65,96,102,116,123,141,186]. Тромбоэмболические осложнения более характерны для взрослой популяции [127,132]. При некомпактной кардиомиопатии к тромбозу могут предрасполагать турбулентный поток крови и участки застоя крови в желудочках в пространствах между патологическими трабекулами [47]. 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 некомпактной кардиомиопатии 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 Т и нарушений в сегменте ST [37,102,142,186]. 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.

На основании вышесказанного можно заключить, что в настоящее время данных о естественном течении некомпактной кардиомиопатии у детей, предикторах неблагоприятного исхода, а также отличиях проявлений дилатационного фенотипа болезни от клинической симптоматики дилатационной кардиомиопатии недостаточно, что послужило причиной выполнения настоящей работы.

Цель: 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 , коагуляционный фактор , субъединицу 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 X 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История изучения болезни. Современные представления об этиологии, патогенезе, классификации некомпактной кардиомиопатии

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) – это заболевание сердечной мышцы, до сих пор мало известное клиницистам [61]. Данный термин используется для описания аномалии верхушки левого желудочка, его латеральной стенки и, редко, перегородки. Аномалия характеризуется наличием сетчатой структуры, состоящей из переплетенных волокон миокарда, выстланных эндотелием, при этом некомпактный (трабекулярный) слой миокарда становится четко отличим от располагающегося под ним компактного слоя миокарда (двуслойный миокард) [71].

1.1.1. История изучения болезни и терминология

В 1926 году Грант описал патологию строения миокарда, названную им губчатым миокардом и сочетавшуюся со множеством разнообразных врожденных пороков сердца [80,86]. Заслуга внедрения губчатого миокарда в клинический фокус, как считается, принадлежит Dusek и соавт. (1975), хотя ранние случаи, описанные ими, мало отображают состояние, называемое некомпактной кардиомиопатией в настоящее время [56]. Первое описание изолированной редкой патологии миокарда в отсутствие других структурных аномалий сердца было опубликовано в 1984 году [60]. Авторы назвали данное нарушение «персистенцией изолированных миокардиальных синусоидов», объяснив его недостаточной регрессией синусоидов во время эмбриогенеза. Швейцарская группа исследователей подтвердила находки Engberding и соавт. и опубликовала серию клинических случаев с описанием эхокардиографических, ангиографических и патологоанатомических находок [85]. Эти ранние публикации обозначили существование эмбриональных миокардиальных структур, однако именно Chin и соавт. (1990) впервые ввели

термин «некомпактный миокард левого желудочка, изолированная форма», подразумевающая лежащее в основе заболевания нарушение нормального развития миокарда во время эмбриогенеза [47].

Другие предложенные термины используются не столь широко, в их числе термин «гипертрабекулярность». Однако гипертрабекулярность может подразумевать большое число нормально сформированных трабекул. Гистологическая структура некомпактного миокарда, тем не менее, далека от нормальной [39,80].

1.1.2. Некомпактная кардиомиопатия как нарушение эмбриогенеза

Наиболее часто в литературе упоминается концепция формирования некомпактного миокарда в результате нарушения нормального эмбриогенеза [138].

Развитие сердца – сложный процесс, регулируемый на молекулярном уровне специальными сигнальными молекулами и тканеспецифическими факторами транскрипции [88]. Во время эмбриогенеза образование кардиомиоцитов *de novo* происходит неоднократно, сначала из «первичного кардиогенного поля» (миокардиальные клетки-предшественники в антеролатеральной области эмбриона) и позже из «вторичного (или переднего) кардиогенного поля» (мезодермальные клетки в области дистального выходного тракта) [38,58]. После образования петли первичной сердечной трубки в конце четвертой недели гестации у человеческого эмбриона появляются миокардиальные трабекулы (длина эмбриона 4 мм) [155]. Ранние трабекулы эффективно увеличивают площадь поверхности, позволяя массе миокарда расти в отсутствие эпикардиальной коронарной циркуляции. Структура трабекул специфична для желудочка: трабекулы левого желудочка обычно толще, а сообщающиеся межтрабекулярные пространства шире на данном этапе развития эмбриона. Когда подобная организация миокарда сохраняется постнатально, морфология напоминает губчатый миокард

позвоночных, не относящихся к млекопитающим (т.е. пресмыкающихся, рыб, земноводных) [80].

Начиная со второго месяца эмбриогенеза в левом желудочке сердца происходят два параллельных процесса: развивается коронарное кровообращение и идет уплотнение, “компактизация” миокарда, и таким образом формируется нормальный миокард [8,28]. Уплотнение, или ремоделирование, трабекул идет совместно с внедрением эпикардальных коронарных артерий и васкуляризацией миокарда на 5-8 неделе эмбрионального развития. Возрастные желудочковые объемы приводят к компрессии трабекул и увеличению толщины компактного миокарда [155]. Реорганизация эндокардиальных трабекул специфична для желудочков, а также видоспецифична. В сердце млекопитающих часть люминальных трабекул сливается в передние и задние папиллярные мышцы митрального клапана, а апикальные трабекулы преобразуются в структуру, напоминающую медовые соты на внутренней поверхности желудочка [155]. Самые крупные межтрабекулярные пространства трансформируются в капилляры, в то время как меньшие исчезают. Развиваются эпикардиально лежащие коронарные сосуды [8,28,80].

Патологическая остановка на данном этапе считается патогенетическим механизмом, лежащим в основе некомпактной кардиомиопатии [62,80,187]. Она приводит к формированию в ЛЖ двуслойной структуры миокарда, состоящей из более тонкого эпикардального компактного слоя и лежащего на нем некомпактного слоя выступающих трабекул, связанных с глубокими слепыми межтрабекулярными карманами, сообщающимися только с полостью желудочка и не имеющими прямого отношения к коронарному кровообращению [12,80,187]. Трабекулы и межтрабекулярные карманы при этом выстланы эндотелием, продолжающимся в эндотелий остальной полости левого желудочка.

В норме процесс уплотнения миокарда постепенно прогрессирует по направлению от эпикарда к эндокарду, от основания сердца к его верхушке и от перегородки к свободной стенке левого желудочка, и более выражен в левом желудочке, нежели в правом [155]. Поэтому момент остановки нормального созревания эмбрионального миокарда согласно гипотезе эмбрионального происхождения болезни определяет выраженность и распространенность некомпактного миокарда. Верхушка желудочка всегда вовлечена, т.к. процесс компактизации завершается в этой области.

1.1.3. Некомпактная кардиомиопатия как приобретенное заболевание

Данные, основывающиеся на эволюционных преобразованиях во время морфогенеза, настойчиво отсылают к гипотезе о том, что НКМП является отражением нарушенного или приостановленного процесса уплотнения/компактизации развивающегося миокарда [16,47,56,80,104]. Однако предложены и другие патогенетические механизмы НКМП, в том числе расслоение миокарда, «разволокнение» его в результате дилатации, метаболические дефекты и компенсаторная гипертрофия/гиперваскуляризация [95,172].

Описаны клинические случаи постнатального формирования НКМП [33,72,73,76,78,91,94,109]. Так, Vleij и соавт. опубликовали статью об НКМП у трех младенцев, изначально имевших нормальные данные при фетальном эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании [33]. Gti S. с соавторами представили данные о формировании НКМП у здоровых женщин во время беременности с последующим его исчезновением, рассматривая это явление как неспецифическую реакцию на объемную перегрузку и другие физиологические изменения в организме во время беременности [83]. Описаны другие случаи исчезновения НКМП [122,159]. Известно волнообразное чередование периодов выздоровления и ухудшения заболевания при катamnестическом наблюдении за педиатрической когортой, когда наблюдение продолжалось до взрослого возраста [141]. Эти данные ставят под сомнение

теорию об аномальном эмбриогенезе как основном факторе, участвующем в патогенезе изолированной формы НКМП. Тем не менее, результаты наблюдения могут быть неточными в силу диагностических ограничений фетальной эхокардиографии.

Существует еще одно размышление, противоречащее эмбриональной теории. Известно, что пациенты с изолированной формой НКМП имеют сходные мутации с пациентами с дилатационной кардиомиопатией и гипертрофической кардиомиопатией. Исходя из этого, можно предположить, что аномальные фенотипические черты НКМП могут отсутствовать при рождении и появиться позже в течение жизни, так же как и при двух названных выше состояниях. К тому же фенотип НКМП был описан при миотонической дистрофии, транзиторном миокардите и перинатальной кардиомиопатии, все из которых манифестируют позже в течение жизни [73,140,143].

На сегодняшний день нарушение эмбриогенеза является наиболее широко признанной и привлекательной гипотезой, однако убедительных исследований, доказывающих её, не существует.

1.1.4. Номенклатура

В 1995 г. экспертами Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в соавторстве с экспертами Международного общества и федерации кардиологов была разработана классификация кардиомиопатий, согласно которой некомпактная кардиомиопатия была отнесена к группе неклассифицированных [144]. Принимая во внимание стремительное развитие молекулярной генетики в кардиологии, в 2006 году Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА), предложила классификацию кардиомиопатий, учитывающую в первую очередь генетическую природу заболевания, а затем его морфологическую характеристику [121]. Согласно классификации АНА некомпактная кардиомиопатия относится к первичным, т.е. с преимущественным поражением сердца, генетическим кардиомиопатиям.

Классификация кардиомиопатий, предложенная Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) двумя годами позже, основана, напротив, в первую очередь на морфофункциональной характеристике заболевания с последующим делением на наследственные или ненаследственные подклассы [59]. В пределах данной номенклатуры НКМП относится к “неклассифицируемой кардиомиопатии”, поскольку не ясно отдельная ли это кардиомиопатия или же только изменение морфологической картины, характерное для разных кардиомиопатий.

В 2013 году Всемирная Федерация Сердца (World Heart Federation, WHF) предложила новую, более наглядную, классификацию кардиомиопатий – MOGE(S), описывающую пять признаков заболевания: морфологическую или морфофункциональную характеристику (M), пораженные органы (O), характер наследования болезни (G), её этиологию с детальным описанием генетического дефекта либо другой причины (E) и в качестве необязательного, опционального, фактора – функциональный статус больного (S) с указанием стадии хронической сердечной недостаточности (ACC/АНА) и функционального класса (NYHA) [19]. Фактически, новая классификация явилась своего рода компромиссом между предшествующими вариантами. Сохранена классическая морфологическая характеристика кардиомиопатий, на практике определяющая терапевтический подход, однако данные о генетической природе заболевания позволяют учесть и возможные генотипические особенности при выборе терапии. К тому же, подобная классификация делает возможным описание состояния здорового человека, являющегося носителем какой-либо мутации, но не имеющего признаков поражения сердца на момент обследования.

Классификация MOGE(S) отличает НКМП с дилатацией ((M_{LVNC+D})) и НКМП с гипертрофией ((M_{LVNC+H})) от исключительно НКМП ((M_{LVNC})) [19].

Существует предположение о том, что некоторые кардиомиопатии являются лишь различными последствиями вариаций в развитии миокарда,

обусловленных генетическими мутациями, нарушением на разных этапах экспрессии одной или нескольких групп генов. Так, некомпактный миокард может быть определенным фенотипом, морфологической экспрессией различных лежащих в основе заболеваний. Некоторые авторы указывают на необходимость создания концепции «синдрома некомпактного миокарда», на основе систематического исследования, базирующегося на выводах об этиологии, патологии, патофизиологии и клинической симптоматики НКМП [131].

1.1.5. Изолированная и неизолированная формы некомпактной кардиомиопатии

НКМП может быть самостоятельным заболеванием или сочетаться с врожденными пороками сердца (ВПС) [39,80], различными наследственными синдромами, в частности с нейромышечными заболеваниями. В литературе такие формы некомпактной кардиомиопатии получили название «изолированной» и «неизолированной» [97,131,190].

В качестве сочетанных с НКМП врожденных пороков сердца наиболее часто встречаются дефекты межжелудочковой перегородки и обструктивные заболевания выходного тракта ЛЖ, а также аномалия Эбштейна [35,141,172,161]. Легко предположить, что глубокие межтрабекулярные пространства представленные как в правом желудочке, так и в некомпактном левом желудочке, препятствуют формированию интактной межжелудочковой перегородки, приводя к мышечным септальным дефектам. Однако неизвестно затрудняют ли выступающие трабекулы фетальный кровоток, приводя к гиперплазии и обструкции выходного протока или же обструкция выводного протока при неизолированной форме НКМП хотя бы в какой-то степени ответственна за формирование “некомпактности”, гипертрабекулярности миокарда, которая может быть функционально отлична от гипертрабекулярности при изолированной форме НКМП [116].

1.1.6. Распространенность некомпактной кардиомиопатии

НКМП встречается как у детей, так и у взрослых. Возраст манифестации широко варьируебен. Заболевание может быть не диагностировано до пожилого возраста, в одном из опубликованных случаев НКМП был обнаружен у мужчины 94 лет при обследовании по поводу транзиторной ишемической атаки [152]. Истинную распространенность некомпактной кардиомиопатии миокарда трудно оценить, поскольку оценки основываются на данных специализированных центров. Распространенность НКМП в общей популяции по некоторым данным составляет от 0,05% до 0,25% в год [138]. Среди 960 взрослых пациентов кардиологического центра в Цюрихе НКМП послужила причиной 3% случаев сердечной недостаточности [114]. В популяционном ретроспективном когортном исследовании среди Австралийских детей, на изолированную форму НКМП пришлось 9,2% всех случаев, что означает, что это третья по частоте кардиомиопатия после дилатационной и гипертрофической, и это соотношение очень близко к рассчитанному по базе данных эхокардиографии Техаского детского госпиталя [129,6141].

Даже несмотря на то, что методики визуализации значительно улучшились, и возросла настороженность специалистов ЭхоКГ по поводу заболевания НКМП, многие исследователи считают, что оно остается недостаточно диагностированным [39,80,96].

1.2. Диагностика некомпактной кардиомиопатии

Эхокардиография или магнитно-резонансная томография сердца – оптимальное исследование для диагностики НКМП до сих пор является предметом спора. Оба метода приводят как к ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам. Чаще всего для постановки диагноза применяется эхокардиография, как наиболее доступное и легко применимое исследование. Разработано несколько различных подходов к диагностике

некомпактной кардиомиопатии, основанных на наблюдениях различных центров. Однако общепринятое определение НКМП отсутствует как для эхокардиографии, так и для МРТ.

1.2.1. Ультразвуковые критерии диагностики некомпактной кардиомиопатии

В 1990 году Chin и соавт. подсчитали глубину межтрабекулярных карманов по отношению к толщине задней стенки ЛЖ и рассчитали соотношение X/Y - расстояние от эпикардиальной поверхности до дна межтрабекулярных карманов (X) по отношению к расстоянию от эпикардиальной поверхности до вершины трабекул (Y) в конце диастолы (рис. 1). У восьми детей с некомпактной кардиомиопатией соотношение постепенно снижалось по направлению от уровня митрального клапана к вершине ЛЖ в отличие от восьми детей из группы контроля. Соотношение X/Y при некомпактной кардиомиопатии составляло $0,59 \pm 0,05$ на уровне папиллярных мышц [47]. На основании этого исследования был предложен метод диагностики.



Рис. 1. Измерение соотношения X/Y согласно Chin и соавт.

В 2001 году швейцарская группа исследователей изучила патологоанатомические препараты сердца семи пациентов с некомпактной кардиомиопатией и предложила свои диагностические критерии для изолированной формы НКМП [104] (рис. 2). Они также включали в себя двуслойную миокардиальную структуру с компактным эпикардиальным слоем и гораздо более толстым некомпактным эндокардиальным слоем. В противоположность критериям Chin T.K. и соавт., группа Jenni R. и соавт. опиралась на измерения толщины двух слоев, сделанные в конце систолы. Авторы добавили три дополнительных критерия для диагностики изолированной формы НКМП: заполнение межтрабекулярных пространств кровью из полостей желудочка по данным цветовой доплерографии, соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда в участке с максимальной толщиной стенки $> 2,0$ и локальная гипокинезия сегментов миокарда. Впоследствии локальная гипокинезия была удалена из списка критериев, поскольку показала низкую специфичность в исследовании пациентов с гипертонической болезнью, патологией клапанов сердца и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [81].



Рис. 2. Измерение соотношения NC/C согласно Jenni и соавт.

Stollberger и соавт. отступают от предложенных выше диагностических подходов, определяя НКМП как наличие 4 и более трабекул, выступающих из стенки ЛЖ апикальнее папиллярных мышц и видимых на одном изображении [172]. Авторы предлагают отказаться от измерения численного соотношения слоев миокарда, т.к. не существует единого мнения относительно локализации и плоскости изображения, в которых должны производиться измерения, и неизвестно применимо ли одно и то же соотношение к пациентам разных этнических групп, разного возраста [169,170]. Stollberger и соавт. предлагают основываться на количестве трабекул и наличии двуслойной структуры, хорошо различимой в конце систолы, а также учитывать данные изображений, полученных в обе фазы сердечного цикла – как в конце систолы, так и диастолы [174].

Американская группа, Paterick и соавт., использует в качестве ЭхоКГ-критериев заболевания соотношение некомпактного и компактного слоев (НК/К) >2 на момент окончания диастолы [136]. Необходимость измерений в конце диастолы авторы объясняют тем, что определение границ компактного и некомпактного слоев миокарда более точно в конце диастолы, нежели систолы. Во-первых, данный подход соответствует соглашению Американского Сообщества Эхокардиографии об измерении полости желудочка и стенки миокарда в конце диастолы [136]. Во-вторых, соотношение, основанное на измерениях толщины стенки во время окончания систолы, по определению подвержено влиянию сокращенного состояния миокарда. Поскольку некомпактный миокард демонстрирует небольшое утолщение во время систолы, соотношение НК/К может значительно измениться в зависимости от степени систолического утолщения компактного миокарда. Авторы предлагают проводить оценку размеров трабекул по отношению к толщине компактного слоя стенки миокарда при использовании нескольких окон изображений, а также на разных уровнях желудочка во время сердечного цикла. Paterick и соавт. считают, что нарушенная функция желудочка и измененная механика

миокарда вместе с вышеперечисленными признаками позволяют поставить диагноз НКМП [136].

В табл. 1 представлена совокупность наиболее известных ультразвуковых критериев диагностики некомпактной кардиомиопатии.

Таблица 1

Эхокардиографические критерии диагностики некомпактной кардиомиопатии

<p>Chin и соавт. (1990) [47]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Двуслойная структура миокарда (эпикардальный компактный и эндокардиальный некомпактный слой) • Определение соотношения X/Y (≤ 0.5), где X – расстояние между поверхностью эпикарда и дном межтрабекулярного пространства, Y – расстояние между поверхностью эпикарда и верхушкой трабекулы • Непрерывное уменьшение соотношения X/Y по направлению к верхушке от уровня папиллярных мышц. <p>Сердечная фаза: конец диастолы. Доступ: парастернальная позиция по короткой оси.</p>
<p>Jenni и соавт. (2001) [104]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Утолщенный миокард с двуслойной структурой, состоящей из тонкого компактного эпикардального слоя (С) и гораздо более толстого некомпактного эндокардиального слоя (N) или трабекулярной сети с глубокими эндомиокардиальными пространствами. Соотношение N/C ≥ 2.0. • Преобладающая локализация патологии: среднелатеральная, средненижняя, и верхушка • Заполнение межтрабекулярных пространств кровью из полости ЛЖ по данным цветовой доплерографии • Отсутствие сопутствующих сердечных аномалий <p>Сердечная фаза: систола. Доступ: изображения по коротким осям, измерение N/C в конце систолы.</p>
<p>Stöllberger и соавт. (2002, 2013) [172,174]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Как минимум четыре выступающих трабекулы, визуализируемые во время диастолы и расположенные апикально по отношению к папиллярным мышцам, видимые на одном изображении • Трабекулы той же эхогенности, что и миокард, и в синхронном движении с сокращениями желудочка • Наполнение межтрабекулярных пространств кровью из полости ЛЖ • Наличие двуслойной структуры <p>Доступ: апикальная четырехкамерная позиция; поворот датчика и захват снимка в атипичных срезах для того, чтобы достичь технически наилучшего качества изображения для дифференциальной диагностики между ложными хордами и трабекулами.</p>

Paterick и соавт (2012) [136]

- Оценка размеров трабекул по отношению к толщине компактного слоя стенки миокарда при использовании нескольких окон изображений, а также на разных уровнях желудочка во время сердечного цикла
- Толщину компактного и некомпактного слоев миокарда лучше всего измерять при визуализации по короткой оси в конце диастолы, соотношение толщины некомпактного и компактного слоев (NC/C) более двух является диагностическим для НКМ
- Нарушенная функция желудочка и измененная механика миокарда вместе с вышеперечисленными признаками позволяют поставить диагноз НКМ
- Сердечная фаза: диастола
- Доступ: по короткой оси в средних и верхушечных отделах и в двукамерной и четырехкамерной апикальных позициях, а также в апикальной позиции по длинной оси

1.2.2. Недостатки эхокардиографических критериев

С момента первой публикации с описанием эхокардиографической картины НКМП в 1984 году, критерии диагностики НКМП все еще остаются предметом дискуссии [60]. В настоящее время диагноз НКМП часто пропускается. По некоторым данным разница во времени между появлением симптомов заболевания и постановкой диагноза составляет три с половиной года [145]. Точный диагноз требует осведомленности и тщательного поиска со стороны экспертов, которые разбираются в тонкостях визуализирующих методик и настроены на то, чтобы четко и достоверно отличить компактный миокард от некомпактного [136]. Пациентам с асимптоматической формой или имеющим нормальную фракцию выброса (ФВ) диагноз будет поставлен с меньшей вероятностью. Таким образом, имеется тенденция к диагностике наиболее тяжелых случаев, в то время как более легкие формы или начальные стадии процесса остаются не выявленными.

К тому же при диагностике НКМП обычно используется бинарный критерий, т.е. «наличие» или «отсутствие» некомпактного миокарда, в то время

как выраженность гипертрабекулярности и истончения подлежащего компактного слоя широко изменчивы среди пациентов с НКМП [21].

Современные ЭхоКГ критерии диагностики часто не подходят для дифференцировки пограничных вариантов нормы и заболевания. Необходимо понимать, что трабекулярная сеть тонких мышечных пучков в верхней трети ЛЖ и толстые мышечные пучки, направляющиеся вдоль стенки миокарда – это нормальные структуры [41]. В 1987 году Boyd описал частоту и локализацию выступающих в полость левого желудочка трабекул 474 нормальных сердец на аутопсии [36]. 63% сердец имели выступающие трабекулы, в 53% случаев две и более. Более трех трабекул найдено только в 3% случаев и более пяти – ни в одном из них. В работе, посвященной морфологии сердца, повышенная трабекулярность была найдена у 43% и 28% пациентов с ДКМП и ишемической болезнью сердца соответственно [90]. Tamborini и соавт. (2004) обнаружили трабекулы с соотношением НК/К, равным $1,29 \pm 0,4$ у 38% здоровых субъектов [176]. Группа авторов из Канады исследовала сто здоровых взрослых, среди которых 18% соответствовали одному или более из предложенных способов диагностики НКМП, при этом более выраженная трабекулярность сочеталась с небольшим снижением систолической функции [177]. Очевидно, что мы не можем провести черту между соотношением НК/К, равным 2 на конец систолы или диастолы, и этим же соотношением, равным 1,9, как между патологией и нормой.

В работе Kohli и соавт. (2008) использованы эхокардиографические критерии Chin, Jenni и Stollberger для диагностики НКМП в группе пациентов с сердечной недостаточностью и контрольной группе [113]. Корреляция между тремя названными моделями оказалась низкой: 24% пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ соответствовали одному или более эхокардиографическому подходу диагностики НКМП, из них только 30% - всем трем диагностическим подходам. Столь малое совпадение не удивительно: определение аномальных трабекул, ЭхоКГ позиции и фазы сердечного цикла отличаются при

морфологическом описании заболевания [47,104,113,172]. 8% здоровых индивидов также соответствовали одному или более диагностическому критерию НКМП, четверо из которых являлись представителями негроидной расы [113]. Возможно, имеющиеся диагностические критерии чрезмерно чувствительны, особенно в отношении темнокожих пациентов, и приводят к гипердиагностике НКМП, или же проблема заключается в недостатках ретроспективного дизайна исследования [113].

Существуют также технические сложности диагностики, связанные с самим методом ЭхоКГ. Ультразвуковые окна зависят от исследователя, а трудности при анализе сегментарных нарушений или визуализации верхушки могут привести к недостаточной/ошибочной диагностике [138]. Внеосевые изображения способны повлиять на морфологическую оценку трабекул миокарда: косые срезы полученные вне оси или в парастеральной позиции по короткой оси, которые не перпендикулярны к длинной оси левого желудочка, могут дать видимость значительно выступающих трабекул и имитировать НКМП. Важно получить изображения, которые не укорочены и перпендикулярны к длинной оси ЛЖ [131].

Недавние наблюдения детской популяции показали невысокую степень согласия между рецензентами как в отношении числа трабекул (<3 or >3), так и в оценке соотношения толщины слоев на конец систолы (<2 vs >2) [149].

Отсутствие консенсуса в отношении современных ЭхоКГ-критериев НКМП очевидно. В результате многие публикации медицинской литературы описывают различающиеся распространенность заболевания, клиническое течение и исход.

1.2.3. МР-диагностика некомпактной кардиомиопатии

В ряде научных работ предложены способы определения НКМП при помощи МРТ [100,139,184]. Petersen и соавт. (2005) выдвинули МР-критерии, основанные на соотношении толщины НК/К на конец диастолы $>2,3$ в

проекции по длинной оси [139]. Jasquier и соавт. (2010) предлагают использовать МРТ для отделения миокардиальных трабекул от глобальной массы ЛЖ [100]. Масса трабекулярного миокарда, составляющая более 20% от глобальной массы ЛЖ, рассматривается авторами как чувствительный и специфичный маркер для диагностики НКМП. В 2013 года было предложено использование фрактального анализа при подсчете трабекул левого желудочка для диагностики некомпактной кардиомиопатии [42]. В 2014 году Dawson и соавт. опубликовали результаты наиболее крупного исследования, проводившего поиск МР-критериев диагностики НКМП. Авторы проанализировали МР-изображения 30 пациентов с диагнозом НКМП и 120 здоровых людей. В результате предложена методика диагностики НКМП, основывающаяся на подсчете и сопоставлении соотношения слоев миокарда в базальных, средних и апикальных сегментах, приводящая к определенной вероятности диагноза НКМП, выраженной в процентах [51] (рис. 3).

		Apical			Key:
Basal	Mid-cavity	<1	1 to 2	>2	
≤0.5	<0.6	Green	Green	Green	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: green; margin-bottom: 5px;"></div> <15% <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: yellow; margin-bottom: 5px; margin-top: 10px;"></div> 15 to 50% <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: red; margin-top: 10px;"></div> >50% </div>
	0.6 to 1.8	Green	Green	Red	
	>1.8	Yellow	Red	Red	
>0.5	<0.6	Green	Green	Yellow	
	0.6 to 1.8	Green	Yellow	Red	
	>1.8	Red	Red	Red	

Рис. 3. Диагностическая таблица вероятности диагноза НКМП, основанная на измерении толщины слоев, предложенная Dawson и соавт (2014). Высокая, средняя и низкая вероятность отображены красным, желтым и зеленым цветом соответственно [51].

МРТ для диагностики НКМП имеет такие преимущества, как лучшее пространственное разрешение, меньшая зависимость от специалиста, и более выраженная контрастность между кровью и миокардом, что улучшает дифференцировку аномальных трабекул при НКМП [10]. На МРТ можно увидеть разницу в интенсивности МР-сигнала в некомпактном миокарде, что может помочь идентифицировать субстрат для потенциально летальной аритмии [50]. МРТ с контрастным усилением гадолинием позволяет отличить участки миокардиального фиброза, выраженность которых находится в независимой корреляции с дисфункцией ЛЖ, что может иметь прогностическую значимость [128]. Интересно, что миокардиальный фиброз обнаруживается и в компактных и некомпактных отделах миокарда [128]. Кроме того, привлекательно использование МРТ с целью оценки структуры правого желудочка и его функции. В небольшом исследовании дисфункция правого желудочка (ФВ правого желудочка $< 35\%$) была обнаружена у 50% пациентов с и НКМП в сочетании с более выраженной некомпактностью миокарда, большей дилатацией ЛЖ, и меньшей ФВ ЛЖ [115].

Однако МРТ не широко доступно, не портативно и не оправдано по стоимости в качестве скринингового метода. Ряд проблем схож с затруднениями при ЭхоКГ: 1) не ясно, в какой плоскости изображения должны оцениваться слои миокарда; 2) методы, основанные на определении соотношения, могут оказаться либо чрезмерно специфичными, либо чрезмерно чувствительными для постановки адекватного диагноза [51]. К тому же в некоторых случаях МРТ может не диагностировать некомпактную кардиомиопатию вследствие артефактов изображения, связанных с дыхательными движениями, предсердной фибрилляцией [173].

1.2.4. Дополнительные методы исследований

Дополнительными методами служат чреспищеводная ЭхоКГ, контрастная ЭхоКГ, трехмерная чреспищеводная ЭхоКГ, вентрикулография, исследование эксплантатов сердца и аутопсия [110,123,191]. Мультиспиральная компьютерная томография также может использоваться для определения некомпактных зон ЛЖ, но общепринятые критерии для этой цели пока не разработаны [124]. У взрослых пациентов для исключения коронарной болезни сердца или других причин дисфункции ЛЖ можно использовать вентрикулографию [60,62].

Новые возможности эхокардиографических методов, таких как тканевая доплерография, *strain and strainrate* (деформация и степень деформации), программа *speckletracking*, могут помочь в оценке функциональных последствий аномальной миокардиальной архитектоники и позволить клиницисту отличить нормальный трабекулярный миокард от НКМП [57,123]. В некоторых случаях удобно использование контрастной эхокардиографии, например, для дифференциальной диагностики апикальных аномалий, таких как опухоли, верхушечная гипертрофическая кардиомиопатия и тромб ЛЖ [101]. При помощи трехмерной ЭхоКГ можно улучшить изображение трабекул, межтрабекулярных пространств и лежащую ниже компактную зону [24]. *Speckletracking* также используется для оценки пациентов с НКМП. Bellavia и соавт. (2010) продемонстрировали, что механика продольных, радиальных и скручивающих движений миокарда была изменена у пациентов с НКМП с нормальной ФВ [27]. Вероятно, внутриутробная остановка компактизации миокардиальных волокон могла привести к функциональным последствиям, которые нарушают механику ЛЖ. VanDalen и соавт. (2008, 2011) установили первоначально в небольшом, а затем и в большем исследовании, что скручивание ЛЖ было значительно изменено при изолированной форме НКМП (иНКМП) [183,184]. Они зафиксировали однонаправленное скручивание

базальных и апикальных отделов желудочка во время систолы у пациентов с и НКМП, т.е. произошла фактическая потеря механизма скручивания – это явление было названо авторами «ригидным вращением миокарда». У большинства здоровых пациентов ротация полностью соответствовала норме (98%; начальное вращение базальных отделов против часовой стрелки, а апикальных против часовой стрелки, с последующим к конце систолы вращением базальных отделов по часовой стрелке, а апикальных – против). Пациенты с гипертрабекулярностью, не удовлетворяющей полному определению НКМП, в основном имели частично нормальную ротацию (71%; нормальная ротация в конце систолы, но отсутствие начальной ротации в другом направлении). Пациенты с НКМП имели в основном аномальную ротацию обоих отделов желудочка в одном направлении. Ригидное вращение не наблюдалось ни у одного здорового исследуемого человека или пациента с ДКМП в данном исследовании. Чувствительность и специфичность ригидного вращения миокарда для дифференциальной диагностики НКМП от «гипертрабекулярности» составили 88% и 78% соответственно. Это явление может быть дополнительным механизмом, приводящим к глобальной дисфункции ЛЖ. Вопрос о том, можно ли использовать ригидное вращение миокарда как функциональный критерий для постановки диагноза и НКМП требует дальнейшего исследования.

1.2.5. Непрерывный континуум трабекулярности миокарда

Степень «некомпактности» миокарда, от мелких трабекул миокарда до выраженного НКМП, может отражать непрерывный континуум, спектр морфологических признаков [131]. Работы, посвященные изучению ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, говорят о том, что распространенность трабекулярности ЛЖ гораздо выше, чем считалось прежде [32,80,81,100,139,176]. Выраженные трабекулы при сердечной недостаточности (СН) могли бы быть не более чем случайной находкой или вариантом нормы.

По мере улучшения качества ЭхоКГ изображений визуализация структуры миокарда становится все более подробной. Необходимо решить, является ли мелкая трабекулярность вариантом нормы, и с какого момента можно считать ее патологией.

По мнению Paterick и соавт., соотношение толщины НК/К более 2 к окончанию диастолы у пациента с нормальной функцией сердца не указывает на специфическое патологическое состояние [136]. По мнению автора, это похоже на уроки, полученные в прошлом в отношении гипертрофической кардиомиопатии. Ранее асимметричная гипертрофия перегородки с соотношением толщины перегородки и задней стенки $>1,3$ рассматривалась как патогномоничный признак заболевания, известного как гипертрофическая кардиомиопатия. Последующие наблюдения и опыт показали, что асимметричная гипертрофия перегородки была неспецифической находкой, также как и при других сердечнососудистых заболеваниях, в т.ч. гипертонической болезни, легочной гипертензии, аортальном стенозе, коарктации аорты и некоторых других ВПС [108,136,188]. Поэтому измерения и соотношения должны рассматриваться в соответствии с клиническими, патофизиологическими и генетическими данными для постановки точного диагноза кардиомиопатии [136].

МРТ-исследование здоровых людей отметило, что трабекулярные области с годами истончаются, в то время как компактная область утолщается [51]. Сходным образом, по данным ультразвукового исследования педиатрической популяции, в процессе роста ребенка компактный слой утолщается, а толщина трабекулярного слоя остается неизменной или уменьшается. Подобный процесс наиболее заметен в младшем возрасте, однако продолжается на протяжении всей жизни [5]. Поэтому желательно также учитывать возраст пациента при оценке трабекулярности миокарда.

1.2.6. Некомпактный миокард правого желудочка сердца

Дифференциальная диагностика между некомпактным миокардом правого желудочка, нормой или же ремоделированием в результате легочной гипертензии и/или трикуспидальной недостаточности, возникающих в последствии дисфункции левых отделов, затруднена. Одна из причин заключается в том, что правый желудочек является более трабекулярным в норме [69]. Хотя некомпактный миокард правого желудочка описывается в некоторых клинических и патоморфологических исследованиях [39,92,126,141,145], достаточно точные критерии для надежного прижизненного диагноза отсутствуют.

1.2.7. Дифференциальная диагностика

Во избежание гипердиагностики НКМП можно опереться на несколько важных моментов [138]. Во-первых, при НКМП характер гипертрабекулярности региональный, обычно затрагивающий верхушку, затем среднелатеральные и средненижние сегменты стенки в противоположность общему увеличению трабекул, как при перегрузке давлением или объемом [17,47,61,66,132]. Во-вторых, базальные отделы желудочка, в особенности перегородка, реже изменены, и трабекулы не должны брать начало из перегородки. Важнейшим отличием между НКМП и персистирующими синусоидами миокарда является заполнение межтрабекулярных карманов только из полости желудочка. При состояниях, сопровождающихся перегрузкой объемом или давлением, трабекулярность миокарда более распространенная, отсутствует четкая двуслойная структура с межтрабекулярным диастолическим потоком. С учетом вышеперечисленных признаков вероятность гипердиагностики становится ниже.

Дифференциальная диагностика также включает в себя гипертрофическую кардиомиопатию, комбинацию верхушечной формы

гипертрофической и некомпактной кардиомиопатии, гипертоническую болезнь, фиброэластоз эндокарда, аномальные хорды, апикальный тромб желудочка или опухоли, внутрижелудочковую гематому/абсцесс, мио-/перикардиты, рестриктивную кардиомиопатию, эозинофильную болезнь сердца. Фенотип НКМП зарегистрирован и при миотонической дистрофии, перинатальной кардиомиопатии и транзиторном миокардите [74,140,143,171]. К другим состояниям, при которых чаще обнаруживаются выдающиеся трабекулы, как уже упоминалось выше, относятся хроническая перегрузка давлением или объемом, например, у пациентов с пороками клапанов сердца [41]. Дифференциальная диагностика между ДКМП и НКМП при раширенных желудочках также может быть затруднительна.

1.3. Клинические данные

1.3.1. Основные клинические исследования некомпактной кардиомиопатии в педиатрии

Клиническая манифестация НКМП, как у детей, так и у взрослых, очень вариабельна – от случайной постановки диагноза при асимптоматичной форме, например при обследовании родственника пациента с НКМП, до тяжелых проявлений, самые распространенные из которых – сердечная недостаточность, аритмии, тромбоэмболии и внезапная смерть [61,96,119,127,162,164,187,190].

Результаты основных клинических исследований некомпактной кардиомиопатии в детской популяции на сегодня представлены в табл. 2. Большинство из них имело ретроспективный характер.

Основные клинические исследования НКМП в детской популяции

Авторы	Jefferies [102]	Czosek [49]	Brescia [37]	Ergul [65]	McMahon [123]	Lilje [116]	Wald [186]	Pignatelli [141]	Ichida [96]
Год публикации	2015	2015	2013	2011	2007	2006	2004	2003	1999
Страна	США, Канада	США	США	Турция	США	Германия	Канада	США	Япония
Количество детей	155	72	242	24	56	66	22	36	27
Дизайн исследования	ретроспективное мультицентровое	ретроспективное одноцентровое	ретроспективное одноцентровое	ретроспективное одноцентровое	проспективное одноцентровое	проспективное одноцентровое	ретроспективное одноцентровое	ретроспективное одноцентровое	общенациональное анкетирование
Дата	1990-2011	2010-2014	1990-2009	2006-2010	1994-2004	1999-2002	1988-2003	1997-2002	1996-1997
Средняя продолжительность наблюдения (годы)	3,3-5,5 ¹		4,0 (1,8 - 15,9)	1,8±1 (0,3-4)	2,25 (0,1-11)	1 (4,25)	3 (0,1-16)	3,2 (0,5-12)	6 (0,2-17)
Деление по фенотипам ремоделирования	да	нет	да	нет	да	нет	нет	нет	нет
Средний возраст (годы)	1,4-8,1	13 (<21)	7.2±6.9	4,2±5 (0-15)	4,8 (0,3-18)	4 (0-21)	3 (0,1-16)	0,2 (0-17)	5 (0-15)
иНКМП / ниНКМП	иНКМП	иНКМП	иНКМП	Обе формы	Обе формы	Обе формы	Обе формы ⁸	Обе формы	иНКМП

Таблица 2 (продолжение)

Авторы		Jefferies	Czosek	Brescia	Ergul	McMahon	Lilje	Wald	Pignatelli	Ichida
Систолическая дисфункция	на начало исследования	58% ² и 35% ³	7 (10%) ⁵	131 (54%)	17 (71%)		27 (41%)	17 (77%)		
	за весь период наблюдения			150 (62%)		25 (45%)	41 (61%)		30 (83%)	12 (80%) ⁹ ; 8 (89%) ¹⁰
Желудочковая тахикардия		Данных нет ⁴	3 (2%) ⁶	42 (17%)	1 (4%)	6				
Тромбоэмболия					1 (4%) ¹¹		2 (14%)	0	1 (3%)	3 (11%)
Смерть		21 (13%)	1 (1%)	31 (13%)	3 (12%)	8 (14%)	5 (7%) ⁷	3 (14%)	5 (14%)	2 (7%)
Трансплантация сердца		19 (12%)	0	13 (5%)	0	4 (7%)	3 (4%)	2 (9%)	4 (11%)	0

Примечание. ¹В зависимости от типа ремоделирования миокарда. ²Дилатационный фенотип. ³Гипертрофический фенотип. ⁴Дети с хроническими нарушениями ритма не входили в данное исследование, а данные о наличии аритмий отсутствовали более чем у 60% детей. ⁵Критерий включения в исследование ФВ>45%. ⁶Анализ результатов каждого холтеровского мониторирования как индивидуального события. ⁷Одна смерть не была связана с основным заболеванием. ⁸В исследование вошли дети только с гемодинамически незначимыми ВПС. ⁹Из 15 пациентов с длительностью наблюдения >5 лет. ¹⁰Из 9 пациентов с длительностью наблюдения >10 лет. ¹¹Тромбоэмболическое событие было зафиксировано до начала наблюдения пациента в данной работе.

1.3.2. Систолическая дисфункция

Чаще всего заболевание дебютирует с симптомов сердечной недостаточности при выраженной систолической дисфункции ЛЖ [62,127,132,156]. При этом по данным доплерографии митральный поток демонстрирует рестриктивный тип гемодинамики [132,156]. Ремоделирование миокарда 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 ЛЖ сердца, так и гипертрофии его стенок [5,37,102,123]. Наблюдения И.В. Сильновой (2012) показывают, что тип ремоделирования взаимосвязан с морфологическим строением миокарда. Автор выделяет лакунарный тип строения некомпактного миокарда с хорошо визуализируемыми трабекулами и глубокими лакунами, губчатый тип, при котором чередующиеся мельчайшие лакуны и трабекулы трудно различимы друг от друга, и смешанный тип. Согласно результатам исследования лакунарному строению сопутствует ремоделирование по дилатационному типу с преимущественным нарушением систолической функции пораженного желудочка, а губчатому строению – ремоделирование по гипертрофическому и рестриктивному типам с преимущественным нарушением диастолической функции [5].

В наиболее крупном на сегодняшний день исследовании некомпактной кардиомиопатии у детей 131 пациент из 242 имел систолическую дисфункцию уже при первом поступлении, еще у 19 детей она развилась позже, в среднем через 47 месяцев наблюдения [37]. Снижение сократительной функции сердца было наиболее характерно для детей с дилатационным (89%) и смешанным фенотипом (87%). В меньшей степени для пациентов с ремоделированием по гипертрофическому типу (42%) и детей с нормальными размерами сердца

(35%). Дети с рестриктивным фенотипом не учитывались при проведении анализа в силу их малочисленности [37].

Схожие данные были получены Jefferies и соавт., где частота развития систолической дисфункции при НКМП была выше в группе детей с дилатационным фенотипом (58%), чем у детей с ремоделированием по гипертрофическому типу (35%) [102].

В работах авторов, не проводивших сравнения между различными типами ремоделирования миокарда, снижение ФВ ЛЖ было зафиксировано также у большинства пациентов.

В работе отечественных авторов СН развилась у 24 из 25 взрослых пациентов [2]. М.Г. Ерохина (2009) констатирует наличие сердечной недостаточности у 13 пациентов из 15 обследованных больных с НКМП [3].

Несколько механизмов могут привести к развитию систолической дисфункции и хронической сердечной недостаточности при некомпактной кардиомиопатии. По сравнению с нормальным миокардом некомпактный миокард больше зависит от аэробного окисления и более чувствителен к гипоксии и токсическим эффектам катехоламинов [133]. Активность миозин-АТФ-азы некомпактного миокарда ниже, в результате ниже и скорость сокращения [133]. Такое anomальное движение стенки ЛЖ зарегистрировано при тканевой доплерографии при strainrate визуализации [189]. К тому же под воздействием микроциркуляторной дисфункции может быть изменен коронарный кровоток [106,107,133]. Выраженная трабекулярность желудочка может ухудшать диастолическую функцию ЛЖ, с ограничением растяжимости ЛЖ, anomальной релаксацией и рестриктивным заполнением [8,96].

Другой важный механизм, потенциально способствующий дисфункции ЛЖ, - это субэндокардиальная ишемия, вызванная изометрическим сокращением эндокарда и миокарда во множественных трабекулах [47]. Сегментарные нарушения субэндокардиальной перфузии, предположительно приводящие к субэндокардиальному фиброзу, возникают при нормальных

эпикардиальных коронарных артериях. Они зафиксированы при помощи МРТ, позитронно-эмиссионной томографии, сцинтиграфии с таллием, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и рассматриваются как ранний неблагоприятный прогностический фактор [34,87,96,106,107,141,145,151,158]. Nucifora и соавт. (2011) обнаружили независимую корреляцию между участками миокардиального фиброза, выявляемыми на МРТ с контрастным усилением гадолинием, и дисфункцией ЛЖ [128]. Миокардиальный фиброз был найден и в компактных и в некомпактных отделах миокарда, маленькие участки фиброза обнаруживались при НКМП с сохраненной систолической функцией. С использованием позитронно-эмиссионной томографии обнаружено снижение коронарного кровотока при НКМП в большинстве сегментов миокарда с аномальным движением стенки [106]. По данным Pignatelli и соавт. перфузия миокарда на позитронно-эмиссионной томографии снижена на 60% в некомпактных сегментах и только на 10% в компактных [141]. Возможно, НКМП является фенотипическим маркером лежащего глубже диффузного кардиомиопатического процесса [128].

Появляющиеся данные говорят о разной генетической природе изолированной и неизолированной формы НКМП [33,46,80,89,97,137,141,150,185]. Поэтому эти подгруппы потенциально могут иметь разный риск по развитию хронической сердечной недостаточности.

1.3.3. Тромбоэмболии

По данным литературы, описывающей НКМП у взрослых пациентов, тромбоэмболии при НКМП встречаются с частотой от 5% до 38% [47,61,114,145,156]. Формирование тромба может быть обусловлено застоем крови в межтрабекулярных карманах ЛЖ [47]. Риск тромбоэмболии возрастает при предсердной фибрилляции и систолической дисфункции ЛЖ [33,105,116,167].

Имеется ли риск инсульта и какова его распространенность при НКМП – все еще нерешенные вопросы. В литературе описаны клинические случаи мозгового инсульта [70,130,148,157]. Однако есть исследования, не обнаруживающие большой риск инсульта у пациентов с НКМП [68,75,166]. В работе отечественного автора М.Г. Ерохиной (2009) острое нарушение мозгового кровообращения было отмечено у трех пациентов из 15, двое из них были взрослыми пациентами [3].

Несмотря на то, что тромбоэмболия входит в триаду основных симптомов НКМП, в большинстве педиатрических исследований отмечены невысокие уровни тромбоэмболических событий [9,37,65,116,123,141,186]. Как правило, они чаще встречаются у взрослых [127,132,145]. Однако это может быть связано с тем, что в более поздних исследованиях, пациенты зачастую получают антитромботическую терапию. В наиболее раннем педиатрическом исследовании, где пациенты не получали антикоагулянтов, частота тромбоэмболических событий составляла 38% [47].

1.3.4. Аритмии

Электрокардиографическое исследование обнаруживает спектр различных отклонений: начиная с инверсии зубца Т и изменений в сегменте ST и заканчивая различными аритмиями: от предсердной фибрилляции и различных типов наджелудочковой тахикардии до устойчивой желудочковой тахикардии [47, 63,127,156,163]. Частота жизнеугрожающих аритмий варьирует от исследования к исследованию. Желудочковая тахикардия в педиатрических исследованиях встречается с частотой от 4% до 29% [9,37,49,65,96,116,123,186]. Во взрослой популяции желудочковые тахиаритмии встречаются в 20-47% случаев, это важная причина внезапной смерти [3,47,61,97,119,156]. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта описан в основном среди детей [33,96,97,106,127]. У детей чаще встречается АВ-блокада второй степени, брадикардия и желудочковая фибрилляция и практически не встречается предсердная

фибрилляция [168]. Электрофизиологические исследования у детей обнаруживают поздние потенциалы и удлиненный интервал QT [107]. Блокада левой ножки пучка Гиса чаще встречается у взрослых [145]. Подобная разница между детьми и взрослыми возможно говорит о том, что нарушения желудочковой проводимости могут развиваться позднее в течение жизни вместе с прогрессированием эндокардиального фиброза.

В исследовании Steffel и соавт. мультивариантный анализ показал, что удлинение интервалов PQ и QT и нарушения реполяризации в нижних отведениях являются предикторами плохого прогноза, в то время как полностью нормальная электрокардиограмма свидетельствует в пользу благоприятного долгосрочного прогноза [163]. Также вызывает интерес тот факт, что пациенты с НКМП и аритмией имеют более высокий риск смерти, чем пациенты с аналогичными аритмиями, но без НКМП [178].

Аритмогенным субстратом при НКМП могут служить участки субэндокардиального фиброза [39,132]. Ранее гипотетически проводилась аналогия с аритмогенной правожелудочковой дисплазией, однако признаки жировой миокардиальной дегенерации на МРТ найдены не были [47,116].

1.3.5. Миопатии, неврологические нарушения, инсульт

Часть авторов указывает на ассоциацию НКМП с нейромышечными заболеваниями. Чаще всего это синдром Барта и митохондриальные заболевания [71]. По данным Stollberger и соавт. обследование невролога выявило нейромышечные заболевания в 82% случаев в группе из 49 взрослых пациентов с НКМП, но в исследованиях других авторов неврологических нарушений не было [127,132,156,172]. Во многих исследованиях педиатрической популяции не встречается упоминаний о нейромышечных нарушениях [9,37,49,116,123,186]. Jefferis и соавт. сообщают о неврологических нарушениях у двух детей в группе из 155 пациентов, в наблюдении Ergul и соавт. они обнаружены у 7 из 24 пациентов [65,102].

Миопатии, описанные в ассоциации с НКМП, перечислены в табл. 3 [79]. Причина, по которой часто наблюдается связь между некомпактной кардиомиопатией и нейромышечными заболеваниями, неизвестна. В некоторых случаях нейромышечная патология манифестирует позже, чем обнаруживается патология со стороны сердца [146]. Поэтому пациентам с НКМП рекомендован неврологический осмотр вне зависимости от наличия неврологических симптомов.

Таблица 3

Миопатии ассоциированные с некомпактной кардиомиопатией (Finsterer 2012) [79]

<p>Мышечные дистрофии</p> <ul style="list-style-type: none"> •Миотоническая дистрофия I •Дистрофинопатии •Синдром Барта •Заспопатия •Ламинопатии •Дистробревинопатии •Окулофарингеальная мышечная дистрофия
<p>Метаболические миопатии</p> <ul style="list-style-type: none"> •Митохондриальные заболевания •Недостаточность миоаденилат-деаминазы •Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)
<p>Немиопатические</p> <ul style="list-style-type: none"> •Нейропатия Шарко-Мари-Тута типа 1 А •Атаксия Фридрейха

1.3.6. Митральная недостаточность

Stacey и соавт. (2014) полагают, что НКМП ассоциирован с митральной регургитацией и сопровождается изменением анатомии папиллярных мышц в виде уменьшения их общей площади, что может предрасполагать к развитию митральной регургитации [160]. Bhat и соавт. (2011) и Igarashi и соавт. (2013)

докладывали о случаях значительного улучшения систолической функции после оперативного лечения митрального клапана при некомпактной кардиомиопатии, что редко можно увидеть при других формах кардиомиопатий [11,31,99]. Аналогичная информация опубликована George и соавт. (2010): в качестве основного лечения при НКМП с тяжелой митральной регургитацией была выбрана аннулопластика митрального клапана, за которой последовало улучшение сердечной функции с продолжительностью наблюдения в течение 50 месяцев [84]. Эти данные могут указывать на то, что митральная регургитация при НКМП не всегда вторична по отношению к контрактильной дисфункции.

1.3.7. Смертность и прогностические факторы

Прогностическая значимость обнаружения НКМП значительно варьирует, тем не менее, для большинства проведенных исследований уровень смертности высок. При изучении заболевания существует тенденция к отбору более тяжелых пациентов, в связи с тем, что именно они поступают в специализированные центры [116]. В большинстве известных на сегодня исследований некомпактной кардиомиопатии у детей, основанных на наблюдениях в специализированных стационарах, уровень смертности варьирует от 7 до 20% [37,65,97,102,123,141,181,186]. По данным национального австралийского педиатрического исследования кардиомиопатий, кумулятивная частота только внезапной сердечной смерти за 15 лет для некомпактной кардиомиопатии составила 23%, в то время как для дилатационной кардиомиопатии она была равна 5% [30].

Основные признаки, играющие роль предикторов, представлены в табл.4. Одни и те же признаки демонстрируют неодинаковую прогностическую значимость в работах разных авторов. Так, манифестация болезни на первом году жизни являлась неблагоприятным прогностическим фактором в исследовании Brescia и соавт. (2013), однако в работе McMahon и соавт. (2007),

посвященной подробной ультразвуковой характеристике НКМП, а также в клиническом исследовании Jefferies и соавт. (2015) возраст манифестации не коррелировал с исходом болезни [37,102,123].

Согласно ряду педиатрических работ и исследований взрослых пациентов увеличение соотношения НК/К является предиктором неблагоприятного исхода или же ухудшения контрактильной функции ЛЖ [17,66,142,186]. Количество некомпактных сегментов также обладает прогностической значимостью в отношении исхода или развития систолической дисфункции [20,66,182]. Другие исследования, напротив, не обнаруживают прогностической значимости соотношения НК/К и количества некомпактных сегментов [5,13,67] или массы некомпактного миокарда [13].

На прогноз влияет вид ремоделирования сердца. Для детей с ремоделированием сердца по дилатационному или по смешанному типу, с признаками дилатации, характерен более тяжелый исход, чем при исходно нормальном фенотипе или ремоделировании по гипертрофическому типу [37,102].

Таблица 4

Признаки, обладающие прогностической значимостью при некомпактной кардиомиопатии

Признак	Влияние на летальный исход		Влияние на развитие систолической дисфункции	
	Обнаружено	Не обнаружено	Обнаружено	Не обнаружено
Манифестация болезни на первом году жизни	Brescia et al. ^a [37]	Jefferies et al. ^a [102] McMahon et al. ^a [123]	-	-
Возраст манифестации (для взрослых пациентов)	-	-	Aras et al. ^b [17]	-
Наличие сопутствующих врожденных пороков сердца	Punn et al. ^a [142]	-	-	-

Вид ремоделирования миокарда	Brescia et al. ^a [37] Jefferies et al. ^a [102]	-	-	-
Систолическая дисфункция	Brescia et al. ^a [37] Aras et al. ^b [17] DelleGrottaglie et al. ^b [52] Punn et al. ^a [142]	-	-	-
Соотношение НК/К	Wald et al. ^a [186] Punn et al. ^a [142] Espinola-Zavaleta et al. ^b [66]	-	Aras et al. ^b [17]	Сильнова и соавт. ^a [5]
Скорость раннего расслабления миокарда в области латеральной части митрального кольца	McMahon et al. ^a [123]	-	-	-
Увеличенный конечный диастолический размер левого желудочка на момент презентации болезни	Wald et al. ^a [186]	-	-	-
Желудочковая тахикардия	Brescia et al. ^a [37]	-	-	-
Нарушения реполяризации на ЭКГ в виде инверсии зубца Т и нарушений в сегменте ST	Brescia et al. ^a [37] Steffel et al. ^b [163]	-	-	-
Удлинение интервалов PQ- и QT	Steffel et al. ^b [163]	-	-	-

Примечание. ^a исследование педиатрической популяции; ^b исследование когорты взрослых пациентов.

1.3.8. Асимптоматичная форма

Учитывая высокую прогностическую значимость систолической дисфункции, пациенты с нормальными морфофункциональными показателями сердца, или асимптоматичной формой некомпактной кардиомиопатии, представляют особую сложность с точки зрения выбора тактики ведения. Асимптоматичная форма остается наименее изученной в силу того, что большинство исследований представляет собой ретроспективный анализ данных крупных специализированных центров, куда происходит отбор пациентов с наиболее выраженной клинической симптоматикой и тяжелым течением болезни. В данном контексте стоит упомянуть исследования популяций здоровых людей, обнаруживающие, что часть из них соответствует тем или иным критериям диагностики некомпактной кардиомиопатии [15,113]. Является ли подобная находка пока не проявившей себя формой некомпактной кардиомиопатии или же это результат несовершенства критериев диагностики?

Czosek и соавт. наблюдали группу детей с некомпактной кардиомиопатией и нормальной систолической функцией (65 детей) или умеренным ее снижением до 45% (7 детей) [49]. Прогноз для данных групп пациентов оказался лучше, чем в предыдущих педиатрических исследованиях НКМП, был зафиксирован один летальный исход. Частота желудочковых аритмий оказалась ниже, чем в работах других авторов. При этом желудочковая экстрасистолия чаще обнаруживалась в группе детей с умеренной систолической дисфункцией, в связи с чем, по мнению авторов, она может служить признаком, отражающим прогрессирование болезни. Кроме того, Czosek и соавт. предположили, что сердечная дисфункция и желудочковая экстрасистолия могут быть связаны с возрастом пациентов, т.к. дети с умеренным снижением сократительной способности сердца оказались старше детей с нормальными показателями [49].

В исследовании Jefferies и соавт. 20% детей не имели признаков ремоделирования по одному из кардиомиопатических типов или же признаков сердечной недостаточности. Исход этой группы детей был в общем лучше, чем для пациентов с различными типами ремоделирования миокарда. Однако двое детей с асимптоматичной формой умерли, что не позволяет считать это состояние обязательно благоприятным [102].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется исследованию НКМП у спортсменов, обнаруживаемого при скрининговом исследовании и не сопровождающегося ухудшением функции сердца. Вопрос о тактике ведения таких пациентов остается открытым [43,82]

1.3.9. Волнообразное течение

Описано волнообразное течение НКМП, когда у пациентов со сниженной систолической функцией отмечалось временное улучшение сократительной способности. Известны случаи смены одного типа ремоделирования миокарда на другой, например, смена дилатационного фенотипа некомпактной кардиомиопатии на гипертрофический, либо на смешанный с признаками как гипертрофического, так и рестриктивного [102,141].

1.4. Наследственные болезни и некомпактная кардиомиопатия

Чаще всего к генетическим нарушениям, ассоциированным с НКМП, относятся мутации, приводящие к нейромышечным заболеваниям либо болезням сердца, или же хромосомные аномалии [80, 172,191]. В целом, все генетические заболевания, связанные с НКМП, можно разделить на следующие группы:

- болезни, в основе которых лежит определенная мутация;
- хромосомные заболевания;
- болезни, при которых анализ сцепления между генными локусами позволяет заподозрить генетическую основу;

- болезни, ассоциированные с известным или новым полиморфизмом
- заболевания с семейным анамнезом, предполагающим наследственный характер [71].

Степень участия обнаруженных генетических дефектов в развитии НКМП все еще обсуждается. Наиболее часто НКМП ассоциирована с митохондриальными заболеваниями (мутации мтДНК, ядерной ДНК) [154], синдромом Барта (G4.5, TAZ мутации) [191], гипертрофической кардиомиопатией (мутации MYH7, ACTC, TNNT2, orMYBPC3 mutations) [125], застойной (мутации ZASP/LDB3), миотонической дистрофией 1 (мутации DMPK), и дистробревинопатией (мутации DTNA), хромосомными аномалиями [80,191]. Реже НКМП ассоциирована с мутациями в генах DMD, SCNA5, MYBPC3, FNLA1, PTPN11, LMNA, ZNF9, AMPD1, PMP22, TNNT2, fibrillin2, SHP2, MMACHC, LMX1B, HCCS, или NR0B1 [71].

Существует общность молекулярной этиологии для разных кардиомиопатий, в том числе гипертрофической, дилатационной и некомпактной, имеющих в своей основе сходные мутации [19,131]. Одни и те же гены, например, MYBPC3, могут привести к развитию различных фенотипов, в то время как другие гены могут провоцировать развитие только одного вида фенотипа [18].

1.5. Терапия

Терапия НКМП симптоматическая. Несмотря на недостатки имеющихся данных о факторах риска неблагоприятного исхода, учет этих факторов способен помочь в выборе терапии. Для пациентов с тяжелым течением заболевания рекомендована агрессивная терапия, в том числе имплантация кардиовертера-дефибриллятора и ранняя постановка в лист ожидания на трансплантацию сердца [132,153]. Асимптоматичных пациентов следует информировать о наличии заболевания, симптомах, которые могут появиться в будущем, и более благоприятном течении болезни, а также о важности

кардиологического наблюдения. По мнению некоторых авторов пациенты с клинически выраженным заболеванием должны обследоваться как минимум дважды в год [61].

Пациенты с СН должны получать лечение согласно стандартам терапии СН [62,179]. При рефрактерной СН возможна трансплантация сердца [7,33,39,48,106,175] и использование приборов механической поддержки ЛЖ и ресинхронизирующей терапии.

Ресинхронизирующая терапия может быть использована у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса, желудочковой диссинхронией, тяжелой дисфункцией ЛЖ [111]. Небольшое исследование показало, что у пациентов с иНКМП после ресинхронизирующей терапии наблюдалось более интенсивное обратное ремоделирование ЛЖ по сравнению с пациентами с ДКМП [29]. Чем больше была область некомпактного миокарда (большее число некомпактных сегментов миокарда), тем выше был шанс получить ответ на ресинхронизирующую терапию.

При клинически выраженных аритмиях, синкопальных состояниях и задокументированной устойчивой желудочковой тахикардии с выраженным снижением ФВ ЛЖ (<35%) или предотвращенной внезапной сердечной смертью возможна имплантация кардиовертера-дефибриллятора (CD) [60,111,131]. Этот метод может быть успешно использован для первичного и вторичного предотвращения злокачественных тахиаритмий [111,112]. Данный вид терапии в качестве первичной профилактики разрешен рекомендациями Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца/Общества сердечного ритма, согласно которым ему присвоен класс IIb (ACC/AHA/HRS) [64].

Нет однозначных рекомендаций относительно назначения оральных антикоагулянтов пациентам с НКМП [167]. Длительный прием оральных антикоагулянтов показан пациентам с предсердной фибрилляцией, выраженной систолической дисфункцией ЛЖ или внутрисердечными тромбами

[127,132,187]. Вопрос назначения оральных антикоагулянтов для предотвращения тромбоэмболии в отсутствие предсердной фибрилляции или пациентам с нормальной ФВ остается открытым.

Chen et al (2013) на основании обзора литературы о тромбозе и эмболических событиях при детских кардиомиопатиях предлагает алгоритм назначения антитромботической терапии [45]. Согласно алгоритму для НКМП в случае отсутствия тромбоэмболических событий или внутрисердечного тромба в анамнезе пациента при систолической дисфункции предполагается назначение варфарина или низкомолекулярного гепарина, а при нормальной систолической функции профилактический прием аспирина.

Желателен осмотр пациента неврологом для исключения любых сопутствующих нейромышечных расстройств [97,172]. Учитывая потенциальное сочетание НКМП с митохондриальным заболеванием, некоторые авторы [141] рекомендуют назначение метаболических препаратов, к которым относятся тиамин, коэнзим Q10, рибофлавин и картинин, в случае подозрения на митохондриальные заболевания. В работе Pignatelli и соавт. 13 пациентов получали такое лечение и в трех случаях отмечалось последующее улучшение систолической функции желудочка.

Для пациентов с гипертрофическим фенотипом без снижения желудочковой функции необходимо лечение бета-блокаторами или блокаторами кальциевых каналов [141].

1.6. Заключение

В связи с тем, что в отечественной литературе исследуемый вопрос изучен недостаточно, данный обзор составлен преимущественно на основе работ зарубежных авторов. Понимание этиологии, патогенеза, способов диагностики некомпактной кардиомиопатии и прогноза неизменно улучшаются. Однако многие аспекты заболевания требуют изучения. Нет общепринятого мнения относительно критериев диагностики. Несмотря на

значительные достижения в области генетики и понимания этиологии кардиомиопатий, корреляция между генотипом и фенотипом все еще изучена не до конца, и многое остается непонятым относительно экспрессии одних и тех же генных дефектов. Причинная роль НКМП в развитии различных типов ремоделирования миокарда также не ясна. Необходимо дальнейшее изучение проблемы для ответа на вопрос, имеет ли НКМП в отдельности и в сочетании с другими патологиями общую молекулярно-генетическую основу, схожие механизмы развития, течение болезни. Существует пограничная зона между некомпактным миокардом как патологическим состоянием и нормальными вариантами трабекулярности миокарда. Для ответа на все эти вопросы и определения долгосрочного прогноза при разных терапевтических подходах необходимы дальнейшие исследования в данной области.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кардиологического отделения (зав отделением – д.м.н., проф. Е.Н. Басаргина) Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор, д.м.н. Баранов А.А.). Набор материалов осуществлялся в период с сентября 2011 по май 2015 года. Была также проведена обработка предшествующих историй болезни. Таким образом, исследование имело проспективно-ретроспективный характер.

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

Критериями включения в основную группу исследования были:

1. возраст пациентов до 18 лет,
2. соответствие следующим ультразвуковым критериям некомпактной кардиомиопатии (модифицированный подход на основании критериев Chin T.K. и соавт. (1990), Jenni R. и соавт. (2001)):

- двуслойная структура миокарда ЛЖ, состоящая из компактного и некомпактного слоев;
- отношение толщины некомпактного слоя 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;

3. 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, при наличии

профессиональных занятий спортом в анамнезе, сопутствующих болезней накопления.

Критериями включения в группу сравнения были: 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. По объему это самое крупное исследование некомпактной кардиомиопатии в популяции детей, проживающих на территории Российской Федерации. Группа сравнения включала 50 детей с дилатационной кардиомиопатией.

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.

В каждую госпитализацию пациентам обеих групп проводилось полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, принятое в детской кардиологии. В исследовании учитывались клиничко-анамнестические данные, данные лабораторных и инструментальных исследований, перечисленные ниже. В первую госпитализацию мы проводили подбор терапии, направленной на борьбу с хронической сердечной недостаточностью [4], или её коррекцию в том случае, если лечение было начато по месту жительства. При повторном поступлении пациента в клинику снова производилась коррекция терапии с учетом состояния пациента, его роста, новых данных обследования и ответа на подобранную терапию.

Сбор анамнеза включал в себя полный *anamnesis vitae* и *anamnesis morbi*, в том числе подробные данные о заболеваниях родственников. Особое внимание уделялось наличию следующих состояний в семье: некомпактная

кардиомиопатия, другие кардиомиопатии, нарушения ритма сердца, инфаркты, инсульты, врожденные пороки сердца. При упоминании о «заболевании сердца» у члена семьи информация регистрировалась как данные о неуточненном заболевании сердечно-сосудистой системы. Летальный исход в семье по причине предположительно заболевания сердца, медицинскую документацию о котором родители пациента предоставить не могли, а также смерть в семье в детском возрасте либо внезапная смерть регистрировались, как упоминание о смерти родственника в результате неуточненного состояния здоровья.

Диагноз некомпактной кардиомиопатии был установлен для всех пациентов на разных этапах заболевания. Возраст обнаружения первых симптомов поражения сердечно-сосудистой системы более близок к возрасту дебюта заболевания по сравнению с возрастом первой госпитализации в нашу клинику или постановки диагноза НКМП/ДКМП. Поэтому данный момент времени был принят условно за начало болезни. Возраст условного начала болезни использовался для анализа выживаемости и прогностических факторов.

По данным анамнеза и медицинской документации у большинства детей поводом к обследованию послужили симптомы сердечной недостаточности, что рассматривалось как симптоматичное начало заболевания. У остальных детей поражение сердца в виде изменения его морфометрических параметров и/или снижения контрактильной функции, было впервые выявлено при случайном/скрининговом обследовании, либо в связи с заболеванием другого ребенка в семье. Эти дети были обозначены как имевшие латентное течение на момент обнаружения изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

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.

При выявлении симптомов нейромышечной патологии или задержки психомоторного развития пациент проходил осмотр невропатолога и дополнительные исследования. При наличии множественных стигм дизэмбриогенеза или пороков развития пациенту была показана консультация генетика.

При анализе частоты тромботических событий учитывались случаи внутрисердечного/внутрисосудистого тромбобразования, диагностированные во время госпитализаций в наше отделение, а также данные медицинской документации о тромбозах различной локализации, зафиксированных при наблюдении в стационаре по месту жительства.

В централизованной клинико-диагностической лаборатории Научного Центра Здоровья Детей (зав. – д.м.н. Маянский Н.А.) в сыворотке крови было определено содержание NT-proBNP с помощью иммунохимического анализа на приборе Mini id s (bioMerieux, Франция).

NT-proBNP – наиболее информативный биохимический маркер сердечной недостаточности. На сегодняшний день определение NT-proBNP широко используется для определения тяжести сердечной недостаточности, а также прогноза заболевания [1,25,53,55,134]. При этом более низкие концентрации пептида, следующие за лечением, ассоциированы с улучшением прогноза [180]. По некоторым данным уровень натрийуретического пептида после лечения является более точным предиктором прогноза, чем измеренный на начало лечения [25,53,55].

Е.Н. Архипова (2012) констатировала у детей с некомпактной кардиомиопатией, при равных других параметрах, более высокое содержание NT-proBNP, чем у детей с хронической сердечной недостаточностью без данной патологии. 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, что позволяет уточнить полученные ранее данные и сравнить прогностическую значимость двух диагнозов, а также уровень ответа на проводимую терапию.

В работе не были задействованы другие биохимические маркеры, используемые в кардиологии, такие как тропонин, миоглобин, аминотрансферазы, лактатдегидрогеназа, т.к. они не обладают актуальностью в целях диагностики сердечной недостаточности на сегодняшний день.

В лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (зав. отделением – к.б.н. К.В.Савостьянов) методом полимеразной цепной реакции в группе детей с НКМП в режиме реального времени были определены генотипы полиморфных маркеров с.1691G>A гена F5, кодирующего коагуляционный фактор, с.20210G>A гена F2, кодирующего коагуляционный фактор, с.1565T>C гена ITGB3, кодирующего субъединицу интегрин тромбоцитов, 5G(-675)4G гена PLANH1, кодирующего ингибитор активатора плазминогена, типа 1, G(-455)A гена FGB, кодирующего бета-фибриноген, с.677C>T гена MTHFR, кодирующего редуктазу 5, 10-метилентетрагидрофолата. Известно, что одним из основных симптомов НКМП являются тромбоэмболические осложнения. Исследование указанных генотипов полиморфных маркеров позволяет изучить их влияние на частоту тромботических событий в группе пациентов с НКМП.

Регистрация ЭКГ - холтеровское мониторирование (ХМ ЭКГ) - осуществлялась в отделении функциональной диагностики НЦЗД (зав. – к.м.н. Кожевникова О.В.) 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.

В отделении ультразвуковой диагностики Научного Центра Здоровья Детей (зав. Отделением - к.м.н. Ревуненков Г.В.) пациенты проходили плановое эхокардиографическое исследование при каждой госпитализации. Ультразвуковое исследование сердца проводилось по стандартным методикам в соответствии с отечественными и зарубежными руководствами и рекомендациями.

Эхокардиографические показатели оценивались относительно площади поверхности тела (ППТ), рассчитываемой по формуле D. Du Bois, E.F. Du Bois:

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

Следующие ультразвуковые параметры определялись во время исследования:

1. Конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДР и КСР ЛЖ), которые измерялись в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в М-режиме.

2. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) по короткой оси левого желудочка на уровне папиллярных мышц в диастолу в В-режиме.

3. В соответствии с площадью поверхности тела пациента на основании регрессионных уравнений рассчитывались индивидуальные должностные значения размеров конечно-диастолического и конечно-систолического размеров полости левого желудочка ($КДР_{ЛЖ}$ и $КСР_{ЛЖ}$) и толщины стенок левого желудочка - межжелудочковой перегородки ($T_{МЖП}$) и задней стенки левого желудочка ($T_{ЗСЛЖ}$) [6].

$$КДР_{ЛЖ} = 38,394 \times ППТ^{0,386},$$

$$КСР_{ЛЖ} = 24,372 \times ППТ^{0,373},$$

$$T_{МЖП} = 5,676 \times ППТ^{0,395},$$

$$T_{ЗСЛЖ} = 5,304 \times ППТ^{0,52}.$$

Полученные фактические значения оценивались в процентах к должностным для каждого пациента.

4. КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка (формула Тейхольца):

$$КДО ЛЖ = [7/(2,4+КДР ЛЖ)] \times КДР ЛЖ^3, \text{ мл.}$$

5. КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, (формула Тейхольца):

$$КСО ЛЖ = [7/(2,4+КСР ЛЖ)] \times КСР ЛЖ^3, \text{ мл}$$

6. В связи с необходимостью обработки предшествующих историй болезни (с января 2005 года) фракция выброса оценивалась по формуле Тейхольца в целях сопоставления новых и старых данных:

$$ФВЛЖ = (КДО ЛЖ - КСО ЛЖ)/КДО ЛЖ \times 100\%,$$

систолическая дисфункция была определена как ФВ <60%.

7. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле, предложенной Devereux R.V. и Alonso D.R.:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 [1,04(\text{T}_{\text{МЖП}} + \text{КДР} + \text{T}_{\text{ЗСЛЖ}})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$$

8. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался относительно площади поверхности тела:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}$$

С использованием стандартной 16-сегментарной модели левого желудочка в каждом сегменте в конце диастолы оценивалось наличие двух слоев миокарда, рассчитывалось соотношение НК/К, фиксировалось максимальное соотношение НК/К, в дальнейшем используемое при анализе НК/К соотношений, а также количество сегментов с двуслойной структурой.

Как известно, помимо эхокардиографического исследования сердца, диагноз НКМП может быть установлен посредством магнитно-резонансной томографии сердца. Магнитно-резонансная томография сердца выполнена в отделе лучевой диагностики (зав. – к.м.н. Аникин А.В.). Данное исследование не является рутинным клиническим исследованием и проводилось не всем пациентам с НКМП. В работе проведено сравнение трех показателей – КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, соотношение НК/К, - измеренных при помощи ЭхоКГ с одной стороны и при помощи МРТ сердца с другой стороны.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Каждая из сравниваемых совокупностей количественных данных оценивалась на предмет соответствия закону нормального распределения. Для этого использовался критерий Шапиро-Уилка, рекомендуемый при числе исследуемых менее 60. В случае подтвержденного нормального распределения количественных показателей, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых 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.

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей. Для анализа использовались методы непараметрической статистики.

В случае пропущенных значений – переменные исключались из соответствующего анализа.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях рассчитывался t -критерий Стьюдента. Полученные значения t -критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U -критерий Манна-Уитни. Рассчитанные значения U -критерия Манна-Уитни также оценивались путем сравнения с табличными данными: в том случае, если рассчитанное значение U -критерия Манна-Уитни было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Для сравнения зависимых совокупностей, т.е. измеренных в двух разных условиях на одной и той же выборке испытуемых, при отсутствии нормального распределения использовался T -критерий Вилкоксона. Полученные значения критерия Вилкоксона оценивались относительно

критических значений T для данного объема выборки. Если T эмпирический был меньше или равен T критическому, то результаты теста в виде сдвига значений в типичную сторону считали статистически значимыми.

Для оценки связи между количественными параметрами, распределение которых соответствовало нормальному, использовался метод линейной регрессии, который сводится к нахождению уравнения следующего вида:

$$y = a + bx,$$

где y – результативный количественный признак, x – значение фактора, a – константа, b – коэффициент регрессии, показывающий среднее изменение результата y с изменением фактора x на одну единицу.

Полученные регрессионные модели позволяют по заданным значениям фактора x находить теоретические значения результативного признака y .

В качестве показателя тесноты связи использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона. Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался квадрат линейного коэффициента корреляции R^2 , называемый коэффициентом детерминации.

Оценка статистической значимости коэффициента регрессии осуществлялась с помощью t -критерия Стьюдента. Полученное значение t_r сравнивалось с критическим значением при определенном уровне значимости и числе степеней свободы $n-2$. Если t_r превышал $t_{\text{крит}}$, то делался вывод о значимости параметра.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость полученного коэффициента определялась при помощи t -критерия Стьюдента.

Значения как параметрического, так и непараметрического коэффициентов корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

В основе статистической обработки данных, измеренных в номинальной шкале, лежало сравнение групп пациентов по частоте исходов в зависимости от наличия определенных факторов. Для расчета статистических критериев результаты нашего исследования сводились в таблицы сопряженности. Сравнение групп проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое для данного числа степеней свободы, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости. В случае анализа четырехпольных таблиц, рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей мы использовали показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по формулам.

Для объединения пациентов по группам, исходя из их сходства по измеренным признакам, применен иерархический кластерный анализ. После

формирования кластеров, для каждого из них с помощью методов описательной статистики рассчитывались средние или относительные показатели, соответствующие анализируемым признакам, которые затем сравнивались друг с другом.

Оценка функции выживаемости пациентов, а также функции частоты тромботических осложнений проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Для оценки влияния факторов на функцию выживаемости применялся метод регрессии Кокса, подразумевающий прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Сравнение клинических данных и результатов лабораторного и инструментального обследования между пациентами с некомпактной и дилатационной кардиомиопатией

Основную группу исследования составили 48 детей с некомпактной кардиомиопатией и ремоделированием по дилатационному фенотипу. В группу сравнения вошли 50 пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Ниже представлено сопоставление клинико-статистических характеристик двух групп пациентов.

В группу детей с НКМП вошло 28 (58,3%) мальчиков и 20 (41,7%) девочек. Среди детей с ДКМП было 24 (48,0%) мальчика и 26 (52,0%) девочек. Различия сравниваемых групп по полу, оцененные при помощи критерия χ^2 Пирсона, были статистически не значимы ($p = 0,306$).

Пациенты обеих групп госпитализировались в нашу клинику от одного до 19 раз. Однократно госпитализировались семь пациентов основной группы, в двух случаях по причине летального исхода. В группе сравнения однократная госпитализация была у двух детей, в одном случае также по причине летального исхода.

Впервые изменения со стороны сердца, такие как увеличение полостей сердца и снижение контрактильной функции, были обнаружены в основной группе детей в среднем на 13 месяце жизни (интерквартильный размах, ИКР от 3,25 до 69,5 мес.), в группе сравнения – на 7 месяце (ИКР от 3 до 18 мес.). Различия по данному показателю между двумя группами, оказались статистически не значимыми ($p = 0,069$, U-критерий Манна-Уитни). Возрастная структура исследуемых групп пациентов с НКМП и ДКМП на момент обнаружения заболевания представлена в табл. 5.

Распределение пациентов по возрастным группам на момент обнаружения заболевания

Возрастные группы	Диагноз			
	НКМП		ДКМП	
	Абс.	%	Абс.	%
0-6 мес.	17	35,4	24	48,0
7-12 мес.	7	14,6	7	14,0
13-18 мес.	3	6,2	8	16,0
19-24 мес.	1	2,1	2	4,0
25-30 мес.	1	2,1	0	0,0
31-36 мес.	3	6,2	2	4,0
37 мес. и старше	16	33,3	7	14,0
Всего:	48	100,0	50	100,0

Видно, что наибольшую долю в обеих группах составляли случаи обнаружения изменений со стороны сердца в течение первых 6 месяцев жизни (35,4% при НКМП и 48,0% при ДКМП) или в возрасте старше 3 лет (33,3% при НКМП, 14,0% при ДКМП).

При этом в ряде случаев изменения были выявлены случайным образом при выполнении эхокардиографии. Т.е. пациент не имел клинических проявлений болезни на момент обнаружения увеличенных размеров сердца и снижения контрактильной функции. Поводом к назначению ЭхоКГ у этих детей послужили следующие причины: скрининговое обследование в родильном доме (2 пациента с НКМП; 0 с ДКМП), пренатальное обнаружение множественных пороков развития на ультразвуковом исследовании (n =1;0), обследование членов семьи пациента с ДКМП (n =0;1) или НКМП (n =1;0), нарушения по данным электрокардиограммы (n =5;0), обследование перед оперативным лечением по поводу косоглазия (n =1;0), систолический шум при профилактическом осмотре педиатра или на осмотре по причине острого респираторного заболевания (n =9;6), обнаружение кардиомегалии на рентгене грудной клетки (n =1;1), диспансеризация (n =0;1), обследование после перенесенной

ангины (n =0;1), в некоторых случаях причина неизвестна (n =1;2). Описанные различия исследуемых групп по характеру выявления болезни представлены в табл. 6.

Таблица 6

Характер обнаружения заболевания сердца 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)

Различия сравниваемых групп пациентов по характеру выявления заболевания статистически значимы ($p=0,022$, критерий χ^2 Пирсона). Другими словами, случайное обнаружение заболевания оказалось более характерным для НКМП (43,8%), чем для ДКМП (22,0%). В обеих группах был рассчитан средний временной интервал от момента выявления заболевания сердца до первичной госпитализации в нашу клинику, также оценивали возраст пациентов при первом поступлении в нашу клинику. Данные были сравнены статистически с использованием критерия Манна-Уитни (табл. 7).

Таблица 7

Сроки наблюдения детей по месту жительства до первичной госпитализации в НЦЗД и возраст на момент первой госпитализации в НЦЗД

Временной интервал, мес.	НКМП (n=48)		ДКМП (n=50)		p
	Me	ИКР	Me	ИКР	
Срок наблюдения по месту жительства до момента первичной госпитализации в НЦЗД, мес	7,0	3,0-35,8	6,5	2,0-14,5	0,413
Возраст на момент первичной госпитализации в НЦЗД, мес	57,0	12,3-118,0	21,5	10,0-51,5	0,016*

Примечание. * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Как видно из табл. 7, госпитализация в НЦЗД у детей с НКМП происходила в среднем через 7 мес. после выявления первых симптомов, а при ДКМП – через 6,5 мес, статистически значимые различия данного временного промежутка между группами отсутствовали ($p=0,413$). При этом сравниваемые группы отличались по возрасту на момент первой госпитализации в НЦЗД - первая госпитализация детей с НКМП к нам происходила в более позднем возрасте по сравнению с ДКМП ($p=0,016$) (рис. 4). Средний возраст пациентов обеих групп при первой госпитализации в НЦЗД представлен графически на рис. 4.

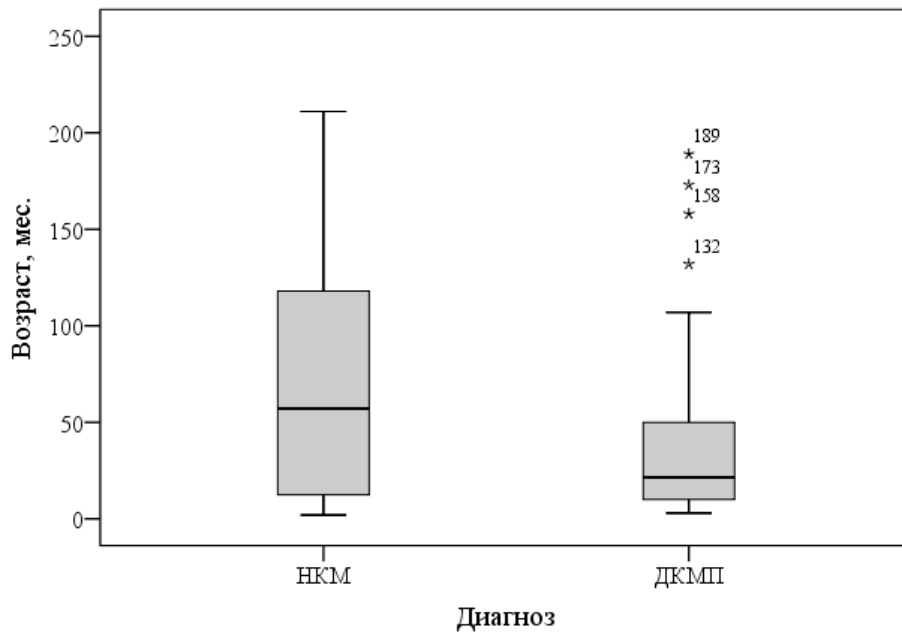


Рис. 4. Средний возраст пациентов исследуемых групп на момент первой госпитализации

Большинство ($n = 28$) пациентов основной группы поступили в нашу клинику с направляющим диагнозом дилатационной кардиомиопатии, еще 12 пациентов с подозрением на некомпактную кардиомиопатию, остальные дети были направлены с указанием следующих диагнозов: кардит ($n = 3$), дивертикул левого желудочка/рабдомиома? ($n = 1$), состояние после перенесенного инфаркта миокарда ($n = 1$), врожденный порок сердца ($n = 3$).

Диагноз некомпактной кардиомиопатии в нашей клинике устанавливался на основании ультразвуковых критериев, указанных в главе «Материалы и методы».

При последующем сопоставлении клинических данных пациентов с НКМП и ДКМП следует учитывать влияние длительности срока наблюдения. Для основной группы среднее значение длительности наблюдения составило 25 месяцев с интерквартильным размахом от 12 до 47 месяцев. В группе сравнения средний срок наблюдения составил 28 месяцев с интерквартильным размахом от 14 до 47 месяцев. Различия сроков наблюдения в сопоставляемых группах, оцененные при помощи U-критерия Манна-Уитни, были статистически не значимы ($p=0,485$), что обуславливает корректность сравнения клинических данных, полученных в период наблюдения.

Мы изучили сопутствующую патологию в обеих группах исследования. В группе детей с НКМП 6 (12,5%) детей страдали синдромальной патологией. Из них у одного ребенка диагностирован синдром делеции короткого плеча пятой хромосомы (синдром кошачьего крика) и болезнь Гиршпрунга, ректальная форма. Второй ребенок страдал синдромальной формой множественных врожденных пороков развития, в том числе врожденным пороком развития головного мозга в виде шизэнцефалии и аномалии развития срединных структур. У третьего пациента диагностирована врожденная окклюзионная гидроцефалия с чертами VATER-ассоциации, а также другие множественные врожденные пороки развития. Клиническая картина четвертого пациента позволяла диагностировать микроделеционный синдром. Указанные четыре пациента страдали грубой задержкой психомоторного развития. Еще у двух пациентов присутствовал лицевой дисморфизм, множественные стигмы дизэмбриогенеза, задержка психо-моторного / речевого развития, что также позволило предположить наличие синдромальной формы заболевания.

Двое детей с некомпактной кардиомиопатией страдали пороками развития: двусторонняя полная расщелина верхней губы и неба у одного ребенка, и эктродактилия большого пальца правой кисти у второго ребенка.

В основной группе 12 (25%) пациентов имели неизолированную форму НКМП, сопутствующие ВПС включали в себя: (по одному случаю) аномалия Эбштейна, недостаточность митрального клапана, аномальная аркада митрального клапана и «парашютный» митральный клапан, гипоплазию левого желудочка, межпредсердное сообщение, открытый аортальный проток (n =3, из них у одного пациента выявлена коронаро-левожелудочковая фистула), дефект межжелудочковой перегородки (n =4).

У двух детей с НКМП (4,2%) диагностирована эпилепсия, в одном случае, вероятно, посттравматического происхождения. Данные о наличии эпилепсии не использовались при проведении статистического анализа ввиду их малочисленности.

Что касается группы сравнения, у детей с ДКМП синдромальных заболеваний и врожденных пороков развития отмечено не было.

Результаты статистического сравнения сопутствующей патологии в двух группах представлены в табл. 8.

Таблица 8

Сравнение исследуемых групп по частоте сопутствующих заболеваний

Сопутствующая патология	Основной диагноз				Уровень значимости, p
	НКМП (n=48)		ДКМП (n=50)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Синдромальное заболевание	6	12,5	0	0,0	0,012 ^(Ф) *
Врожденные пороки развития (не включая ВПС)	2	4,2	0	0,0	0,237 ^(Ф)
Задержка психомоторного развития, в т.ч. первичная	7	14,9	4	8,0	0,285
	6	12,5	0	0,0	0,012 ^(Ф) *

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

Как указано в таблице сравнение сопутствующей патологии между группами показало, что синдромальные заболевания чаще встречались в основной группе исследования ($p=0,012$). Первичная задержка психомоторного развития встречалась среди пациентов с НКМП в 12,5% случаев, что также статистически значимо отличалось от группы ДКМП, где первичная задержка психомоторного развития не отмечена ($p=0,011$).

Мы изучили также наследственный анамнез пациентов в двух группах, в табл. 9 представлены результаты сравнения между ними.

Таблица 9

Сравнение частоты случаев отягощенной наследственности по различным состояниям в двух группах исследования

Состояние, отягощающее наследственность	Основной диагноз				Уровень значимости различий, p
	НКМП (n=48)		ДКМП (n=50)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Некомпактная кардиомиопатия	4	8,3	0	0,00	0,054
Дилатационная кардиомиопатия	3	6,3	2	4,0	0,674
Нарушения ритма сердца	3	6,2	3	6,0	0,959
Острый инфаркт миокарда	4	8,3	5	10,0	0,775
Острый мозговой инсульт	6	12,5	2	4,0	0,155
Врожденный порок сердца	7	14,6	4	8,0	0,302
Неуточненные болезни сердечно-сосудистой системы	6	12,5	3	6,0	0,313
Смерть в семье	6	12,5	2	4,0	0,155

Статистически значимые различия частоты случаев отягощенной наследственности в исследуемых группах отсутствовали для всех рассмотренных состояний ($p>0,05$), однако для некомпактной кардиомиопатии в наследственном анамнезе уровень значимости приблизился к критическому ($p=0,054$). В двух случаях НКМП выявлена у родителей ребенка при эхокардиографическом обследовании, рекомендованном в связи с обнаружением НКМП у самого ребенка. Не все родители пациентов с НКМП и ДКМП проходили эхокардиографическое

обследование, поэтому существует вероятность недиагностированной НКМП, а также других кардиомиопатий, в семьях детей в обеих группах.

На момент первого поступления в нашу клинику пациенты основной группы жаловались на: потливость – 3 (6,25%) детей, одышку – 3 (6,25%), слабость и утомляемость – 9 (18,7%), отставание в физическом развитии – 2 (4,2%), снижение аппетита – 3 (6,25%), плохая прибавка в весе – 3 пациента (6,25%). В группе сравнения встречались следующие жалобы: слабость и утомляемость - 10 (20%), одышку – 10 (20%), потливость – 2 (4%), кашель - 1 (2%), снижение аппетита – 4 (8%), плохую прибавку в весе – 4 (8%), сердцебиение – 1 (2%), беспокойство – 1 (2%).

Ниже представлены данные клинического осмотра на момент первой госпитализации в НЦЗД. При оценке физического развития отставание (менее 25 перцентиля) определялось у 15 (31,2%) детей в основной группе исследования и у 14 (28%) детей в группе сравнения, а резкое отставание в физическом развитии (менее 10 перцентиля) у 10 (20,8%) детей основной группы и 10 (20%) детей в группе сравнения.

При внешнем осмотре периоральный/периорбитальный цианоз отмечены у 19 (39,6%) детей с НКМП и у 22 (44%) детей с ДКМП, акроцианоз у 1 (2%) ребенка и 2 (4%) детей в двух группах исследования соответственно. Деформация грудной клетки по типу сердечного горба визуально определена у 25 (52%) детей в основной группе исследования и у 32 (64%) детей в группе сравнения.

Физикальное обследование показало расширение перкуторных границ относительной сердечной тупости у 43 (89,6%) детей с некомпактной и 43 (86%) детей с дилатационной кардиомиопатией. У 17 (35%) детей с НКМП и у 19 (38%) детей с ДКМП определялось тахипноэ.

Аускультативно глухость сердечных тонов отмечена у 32 (66,7%) детей с НКМП и 37 (74%) детей с ДКМП, систолический шум у 44 (91,2%) пациентов с НКМП и у 45 (90%) детей ДКМП. У 1 (2%) ребенка с НКМП и у 6 (12%) детей с ДКМП выслушаны влажные хрипы в легких. Гепатомегалия

определялась у 23 (47,9%) детей с НКМП и 21 (42%) ребенка с ДКМП, спленомегалия – у 7 (14,6%) и 6 (12%) детей соответственно. Кроме того, отмечена пастозность голеней и стоп у 4 (8,3%) детей с НКМП и 2 (4%) детей с ДКМП.

В результате обследования было выявлено следующее распределение детей по стадии недостаточности кровообращения (НК) (табл. 10).

Таблица 10

Недостаточность кровообращения в двух группах детей

Недостаточность кровообращения	Основной диагноз		Уровень значимости отличий, р
	НКМП (n=48)	ДКМП (n=50)	
	Абс. (%)	Абс. (%)	
I стадия	10 (20,8%)	1 (2%)	0,009*
II А стадия	24 (50%)	37 (74%)	0,02*
II Б стадия	9 (18,7%)	14 (28%)	0,4
III стадия	1 (2,1%)	3 (6,25%)	0,67

Примечание. * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, в группе детей с НКМП по сравнению с группой детей с ДКМП значимо чаще встречалась НК I стадии и реже НК IIА стадии, для НК IIБ стадии и НК III стадии статистически значимых различий между группами получено не было. Подобные результаты могут свидетельствовать в пользу более тяжелого состояния детей в группе сравнения на момент первой госпитализации в нашу клинику.

Далее будут приведены результаты сравнения исследуемых групп пациентов по данным **лабораторных и инструментальных методов исследования**.

В контексте настоящего исследования данные лабораторных и инструментальных методов рассматривались в зависимости как от основного диагноза, так и от временных показателей, к которым относились возраст пациентов, сроки, прошедшие от момента выявления сердечной симптоматики до первого поступления в стационар (для первичных случаев)

или от момента первичной госпитализации до момента наблюдения (для повторных случаев).

Проведен статистический анализ различий содержания в крови NT-proBNP в исследуемых группах на момент первичной госпитализации и при последующем наблюдении. Полученные данные представлены в табл. 11.

Таблица 11

Сравнение средних уровней содержания в крови NT-proBNP (пг/мл) в зависимости от основного диагноза на разных этапах наблюдения

Этап наблюдения	Основной диагноз				Уровень значимости, р**
	НКМП		ДКМП		
	Ме	ИКР	Ме	ИКР	
На момент первой госпитализации	267,0	76,5-2513,0	1956,0	717,0-6272,0	0,093 <i>0,009*</i>
При динамическом наблюдении	412,0	115,8-1338,5	133,0	35,0-405,5	<0,001
Уровень значимости, р	0,828		<0,001		

Примечание. Ме – медиана значений; ИКР – интерквартильный размах. * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). ** - курсивом выделены значения р при исключении из анализа «выскакивающих» вариант

Согласно результатам анализа, проведенного с помощью критерия Манна-Уитни, на момент первого поступления в стационар в основной группе медиана содержания в крови NT-proBNP составила 267 пг/мл (ИКР от 76,5 до 2513,0 пг/мл), а в группе сравнения – 1956,0 пг/мл (ИКР от 717,0 до 6272,0 пг/мл). Уровни показателя сопоставлены на рисунке 3.

При сравнении фактических показателей уровень значимости $p=0,093$ не позволял утверждать о наличии существенных различий. Однако при исключении из анализа «выскакивающих» значений отмечались статистически значимые различия показателей, свидетельствующие о более высоком содержании NT-proBNP в крови пациентов группы сравнения ($p=0,009$).

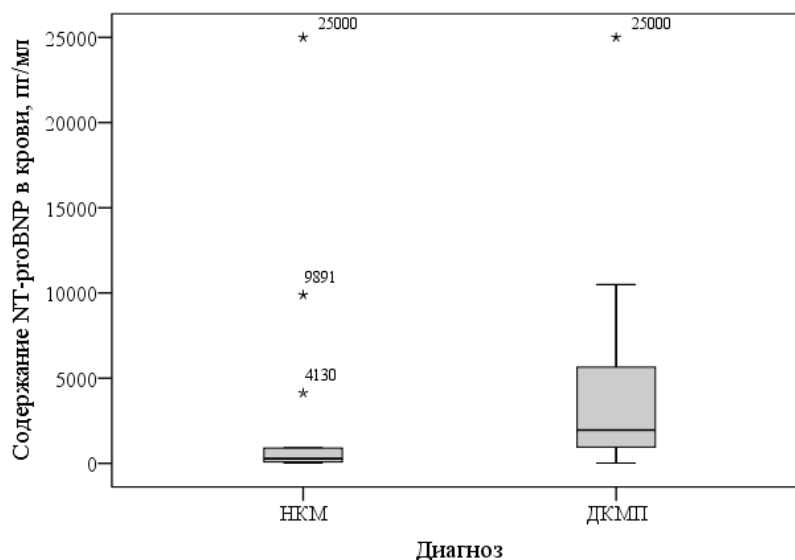


Рис. 5. Содержание NT-проBNP в крови пациентов с НКМП и ДКМП на момент первой госпитализации

При повторных госпитализациях в группе детей с НКМП произошло незначительное увеличение уровня NT-проBNP в сыворотке крови. В группе детей с ДКМП, напротив, отмечено значимое снижение показателя с 1956,0 до 133,0 пг/мл ($p < 0,001$). В результате описанных изменений содержание N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в крови пациентов с ДКМП стало значимо ниже, чем у детей, страдающих НКМП ($p < 0,001$) (рис. 6).

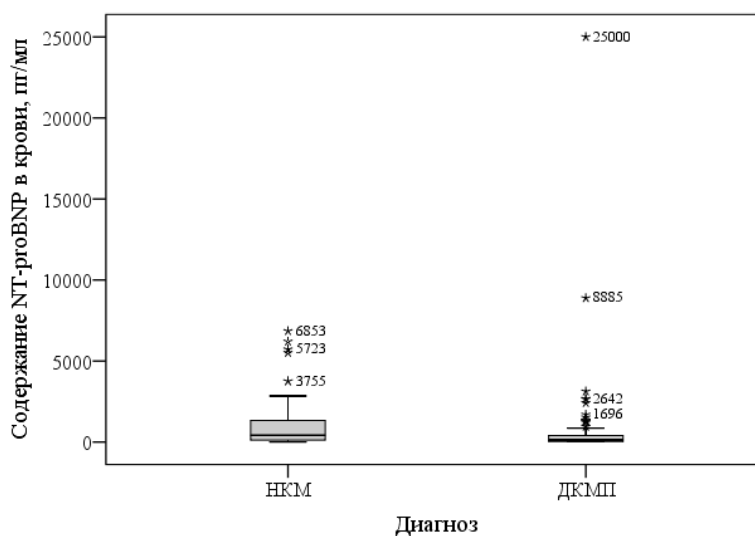


Рис. 6. Содержание NT-проBNP в крови пациентов с НКМП и ДКМП при повторных госпитализациях, на фоне проводимого лечения

В исследуемых группах оценена корреляционная связь содержания в крови NT-proBNP с длительностью наблюдения при помощи непараметрического критерия корреляции r Спирмена (табл. 12).

Таблица 12

Результаты корреляционного анализа связи между содержанием NT-proBNP и длительностью наблюдения в исследуемых группах

Показатель	НКМП		ДКМП	
	r	P	r	P
Длительность наблюдения	0,079	0,498	-0,248	0,007*

Примечание. * - корреляционная связь статистически значима ($p < 0,05$).

В отличие от основной группы, в группе сравнения наблюдалась слабая, но статистически значимая обратная корреляционная связь между содержанием NT-proBNP и сроком, прошедшим от момента первичной госпитализации, фактически отражающим длительность проводимой терапии ($r = -0,248$; $p = 0,007$). Таким образом, мы можем говорить о снижении показателя в процессе наблюдения и лечения только в группе детей с ДКМП.

Отдельно была рассмотрена зависимость содержания NT-proBNP в крови от ФВ по Тейхольцу. Для этого мы использовали метод парной линейной регрессии с оценкой корреляционной связи между показателями при помощи коэффициента корреляции r_{xy} Пирсона. Анализировались все случаи наблюдения в каждой из исследуемых групп.

Для основной группы взаимосвязь между указанными параметрами описывалась следующим уравнением регрессии (1):

$$Y = 3513,5 - 46,6 * X, \quad (1)$$

где Y – содержание в периферической крови NT-proBNP (пг/мл), X – ФВ по Тейхольцу (%).

Исходя из значения коэффициента регрессии, между содержанием в крови NT-proBNP и значением фракции выброса отмечается отрицательная связь. Однако она является слабой, что следует из величины r_{xy} Пирсона, составившего 0,153 (коэффициент детерминации R^2 был равен 0,023), и

статистически не значимой ($p=0,191$). Таким образом, данное уравнение не позволяет нам утверждать о снижении уровня NT-proBNP в основной группе при увеличении фракции выброса.

В группе пациентов с ДКМП зависимость содержания NT-proBNP от ФИ по Тейхольцу характеризовалась следующим уравнением (2).

$$Y = 8069,0 - 151,4 * X, \quad (2)$$

(обозначения переменных те же).

Как видим, для группы детей с ДКМП существует отрицательная связь между уровнем NT-proBNP и ФВ ЛЖ ($p<0,001$). Т.е. при увеличении фракции выброса у детей группы сравнения происходит снижение уровня NT-proBNP. Теоретически, в эталонном случае увеличение ФВ на 1% ведет к снижению содержания NT-proBNP в крови исследуемых с ДКМП на 151,4 пг/мл. Значение r_{xy} Пирсона при этом составило 0,543, что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока. Согласно коэффициенту детерминации R^2 , полученное уравнение (2) объясняет 29,5% дисперсии значений содержания NT-proBNP в периферической крови. Графически функция (2) уравнения представлена на рис. 7.

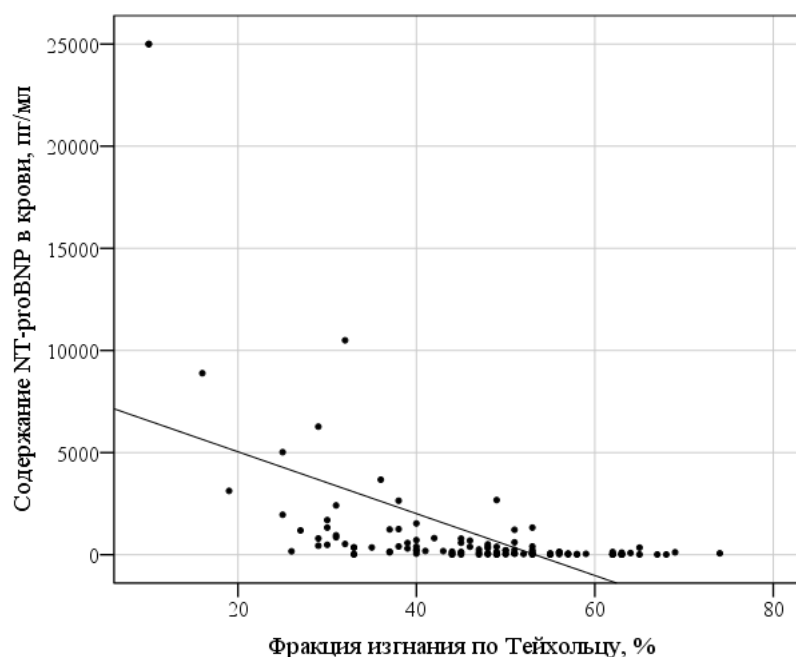


Рис. 7. Регрессионная зависимость содержания NT-proBNP от ФВ по Тейхольцу в группе детей с ДКМП

Далее представлен анализ эхокардиографических показателей исследуемых групп на момент первичной госпитализации (табл.13).

Таблица 13

Средние показатели ЭхоКГ в зависимости от основного диагноза на момент первой госпитализации

Показатель ЭхоКГ	Основной диагноз		Уровень значимости различий, p
	НКМП (n=48)	ДКМП (n=50)	
КДР ЛЖ ¹	144,9±3,9	165,3±5,2	0,002*
КСР ЛЖ ¹	187,1±6,6	208,1±7,4	0,037*
Т _{ЗСЛЖ} ¹	162,8±13,2	136,6±5,0	0,07
Т _{МЖП} ¹	122,0±5,6	115,3±5,6	0,408
ИММЛЖ	157,3±23,3	138,6±20,5	0,585
ФВ (по Тейхольцу), %	37,4±1,7	36,7±1,3	0,763

Примечание. ¹ - Показатели в % от должствующих величин (рассчитанных в соответствии ростом-весовыми показателями пациента по уравнениям степенной регрессии). * - Различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Как показал проведенный анализ с использованием t-критерия Стьюдента, статистически значимые различия при сравнении исследуемых групп на момент первичной госпитализации отмечались для показателей КДР ЛЖ (p=0,002) и КСР ЛЖ (p=0,037). Более высокие значения указанных показателей отмечались среди пациентов с ДКМП. Толщина ЗСЛЖ отличалась более высокими значениями в основной группе с уровнем значимости p=0,07, приблизившись к критической границе. Кроме того, была проанализирована корреляция между толщиной ЗСЛЖ в первую госпитализацию и возрастом ребенка на момент этого измерения, и была обнаружена обратная зависимость ($r_{xy} = -0,340$; p = 0,037), свидетельствующая о более высоких значениях толщины ЗСЛЖ у детей более младшего возраста.

В каждой группе детей мы изучили изменения показателей ЭхоКГ с течением наблюдения. Для этого мы использовали параметрический корреляционный анализ с оценкой связи между значением показателя ЭхоКГ

и длительностью наблюдения ребенка по коэффициенту корреляции r_{xy} Пирсона. Результаты для каждой из групп представлены ниже в табл. 14.

Таблица 14

Взаимосвязь между показателями ЭхоКГ (в % от должествующих величин) и длительностью наблюдения в двух группах детей

Временной показатель	Показатели ЭхоКГ	НКМП		ДКМП	
		r_{xy}	P	r_{xy}	P
Длительность наблюдения ¹	КДР ЛЖ ²	-0,227	0,001*	-0,216	<0,001*
	КСР ЛЖ ²	-0,141	0,037*	-0,213	<0,001*
	Т _{ЗСЛЖ} ²	0,119	0,113	-0,106	0,064
	Т _{МЖП} ²	0,127	0,139	-0,128	0,071
	ИММЛЖ	0,044	0,671	-0,030	0,751
	ФВ, %	0,041	0,54	0,146	0,008*

Примечание. ¹ - От момента первичной госпитализации до момента повторного обследования и измерения показателя. ² - Используются показатели в % от должествующих величин (рассчитанных в соответствии с ростовыми показателями пациента по уравнениям степенной регрессии). * - Корреляционная связь статистически значима ($p < 0,05$)

Анализ в обеих группах пациентов показал статистически значимые отрицательные корреляционные связи между длительностью срока наблюдения и КДР ЛЖ, а также КСР ЛЖ. В группе сравнения с длительностью наблюдения также статистически значимо коррелировала ФВ по Тейхольцу ($r_{xy}=0,146$; $p=0,008$). Следует отметить, что выявленные связи были слабой или умеренной тесноты по шкале Чеддока.

Помимо указанных морфометрических параметров сердца при помощи эхокардиографии устанавливались наличие и степень недостаточности атриовентрикулярных клапанов. Распределение пациентов по степени недостаточности митрального клапана (НМК) и недостаточности трикуспидального клапана (НТК) статистически значимо отличалось между основной группой и группой сравнения (критерий χ^2 Пирсона), как показано в табл. 15.

Наличие и степень недостаточности клапанов при первичной госпитализации
в зависимости от основного диагноза

Клапан	Степень недостаточности	Основной диагноз				Уровень значимости различий, p
		НКМП		ДКМП		
		Абс.	%	Абс.	%	
Митральный	0	10	20,8	3	6,4	0,008*
	1-2	30	62,5	24	51,1	
	3-4	8	16,7	20	42,6	
Трикуспидальный	0	18	37,5	5	12,2	0,01*
	1-2	24	50,0	33	80,5	
	3-4	6	12,5	3	7,3	

Примечание. * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При более детальном анализе и сравнении частоты близких по величине значений степени недостаточности НКМ в двух группах сопоставимыми оказались доли пациентов с отсутствием и 1-2 степенью НКМ ($p=0,159$). В связи с этим, указанные значения показателя были объединены, и проведено отдельное сравнение частоты случаев НКМ 3-4 степени в исследуемых группах, показавшее наличие различий между группами ($p=0,006$, критерий χ^2 Пирсона). Дополнительно для оценки связи между параметрами был рассчитан показатель отношения шансов, составивший 3,7 с 95% доверительным интервалом от 1,43 до 9,62.

При сравнении долей пациентов с близкими степенями НТК не найдено значимых различий для подгрупп с 1-2 и 3-4 степенями НТК между группами детей с НКМП и ДКМП ($p=0,28$, точный критерий Фишера). Далее проведен анализ частоты случаев наличия НТК любой степени в зависимости от основного диагноза. Среди пациентов с НКМП наличие НТК отмечалось в 30 случаях (62,5%), в группе детей с ДКМП – в 36 случаях (87,8%), различия статистически значимы ($p=0,007$), ОШ = 4,32; 95% ДИ: 1,43 – 13,02. Далее мы провели непараметрический корреляционный анализ связи между степенью недостаточности митрального и трикуспидального клапанов и длительностью наблюдения в исследуемых группах (табл. 16).

Взаимосвязь между степенью недостаточности атриовентрикулярных клапанов и длительностью наблюдения в исследуемых группах

Временные показатели	Признак	НКМП		ДКМП	
		r_{xy}	p	r_{xy}	p
Длительность наблюдения	НМК	-0,058	0,381	-0,214	<0,001*
	НТК	-0,036	0,583	-0,158	0,013*

Примечание. * - корреляционная связь статистически значима ($p < 0,05$).

При изучении связи недостаточности атриовентрикулярных клапанов с длительностью срока наблюдения в нашей клинике среди пациентов с ДКМП в отличие от группы детей с НКМП наблюдалась статистически значимая обратная корреляционная связь. В случае митрального клапана она характеризовалась значением критерия r Спирмена, равным -0,214 ($p < 0,001$). Для связи длительности срока наблюдения со степенью НТК критерий Спирмена составил -0,158 ($p = 0,013$). Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом снижении степени недостаточности митрального и трикуспидального клапанов в процессе наблюдения пациентов с ДКМП.

Далее представлены результаты анализа данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы. В табл. 17 указаны результаты сравнения частоты сердечных сокращений и источников сердечного ритма у пациентов исследуемых групп при первой госпитализации.

Таблица 17

Частота сердечных сокращений и источник сердечного ритма при первой госпитализации, сравнение между группами

Показатель ХМ ЭКГ	Основной диагноз				p
	НКМП		ДКМП		
	Абс.	%	Абс.	%	
ЧСС:					0,048*
- нормальная ЧСС	12	27,9	14	43,8	
- тахикардия	19	44,2	16	50,0	
- брадикардия	12	27,9	2	6,2	

Циркадный индекс:					
- норма	17	60,7	15	62,5	0,967
- выше нормы	2	7,1	2	8,3	
- ниже нормы	9	32,1	7	29,2	
Источник ритма:					
- синусовый ритм	27	57,4	29	63,0	0,684
- миграция водителя ритма	18	38,3	14	30,4	
- предсердный ритм	2	4,3	3	6,5	

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

При первичной госпитализации пациентов с НКМП в большинстве случаев отмечалась тахикардия – в 44,2%, а частота случаев с нормальной ЧСС и брадикардией была одинаковой. Среди пациентов с ДКМП также чаще отмечалась тахикардия (50,0% случаев), частота брадикардии (6,2%) была ниже, а частота нормальной ЧСС (43,8%) – выше, чем в основной группе ($p = 0,048$). При сопоставлении в двух группах частоты каждого из перечисленных состояний отдельно установлена более высокая частота брадикардии в группе детей с НКМП ($p = 0,019$), (ОШ=5,81, ДИ от 1,2 до 28,16).

Дополнительно мы изучили распределение пациентов в сравниваемых группах на этапе последней госпитализации: отмечено постепенное увеличение частоты случаев брадикардии и нормальной ЧСС за счет снижения частоты случаев тахикардии. Таким образом, распределение пациентов по группам с различной величиной ЧСС к концу наблюдения стало сопоставимым ($p = 0,918$).

В обеих группах в большем проценте случаев отмечались нормальные значения циркадного индекса (60,7% в основной группе и 62,5% в группе сравнения), значения ниже нормальных наблюдались реже (32,1% среди пациентов с НКМП, 29,2% среди пациентов с ДКМП). Распределение пациентов по величине циркадного индекса в сравниваемых группах было сопоставимым ($p = 0,967$).

Мы не установили статистически значимых различий распределения пациентов сравниваемых групп по водителям ритма ($p=0,684$). В обеих группах чаще источником ритма служил синоатриальный узел (57,4% в основной группе, 63,0% - в группе сравнения), миграция водителя ритма отмечалась в 38,3% случаев при НКМП и в 30,4% случаев при ДКМП, еще реже в качестве источника ритма выступали предсердия (в 4,3% случаев с НКМП, в 6,5% при ДКМП).

При изучении частоты различных видов аритмий и нарушений проводимости статистический анализ проводился в 2 этапа: вначале сравнивались данные между сопоставляемыми группами на этапе первичной госпитализации с применением критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Затем проводился поиск связи частоты каждого из рассмотренных ранее нарушений ритма или проводимости с длительностью наблюдения.

Сведения о частоте нарушений ритма и проводимости сердца при первичной госпитализации представлены в табл. 18.

Таблица 18

Сравнение частоты аритмий и нарушений проводимости на этапе первичной госпитализации пациентов

Нарушение ритма / проводимости сердца	Основной диагноз				p
	НКМП (n=48)		ДКМП (n=50)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Феномен предвозбуждения	17	36,2	5	10,9	0,004*
АВ-блокада:					0,778
- отсутствует	39	83,0	38	82,6	
- 1 степени	3	6,4	5	10,9	
- 2-3 степени	5	10,6	5	10,4	
Нарушения желудочковой деполяризации	5	10,6	8	17,4	0,348
Суправентрикулярные экстрасистолы:					0,591
- отсутствуют	17	36,2	21	45,7	
- редкие (<720 в сутки)	28	59,6	24	52,2	
- частые (>720 в сутки)	2	4,3	1	2,2	
Желудочковые экстрасистолы:					0,179
- отсутствуют	21	44,7	17	35,4	
- редкие (<720 в сутки)	22	46,8	30	62,5	
- частые (>720 в сутки)	4	8,5	1	2,1	

Наличие парных желудочковых экстрасистол	10	21,3	7	14,6	0,395
Наличие политопных желудочковых экстрасистол	13	28,9	5	10,4	0,047*
Пароксизмы желудочковой тахикардии	5	10,6	5	10,4	1,0 ^(Ф)
Ускоренный идиовентрикулярный ритм	4	8,5	1	2,1	0,204 ^(Ф)
Парасистолия	3	6,4	0	0,0	0,117 ^(Ф)
Эпизоды аллоритмии	5	10,6	2	4,2	0,268 ^(Ф)
Удлинение интервала QT	4	8,5	0	0,0	0,056 ^(Ф)

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

Феномен предвозбуждения статистически значимо чаще встречался в основной группе (17; 36,2%), чем в группе сравнения (5; 10,9%) ($p=0,004$).

Частота атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести в сравниваемых группах не имела различий ($p=0,778$). У пациентов с НКМП она встречалась в 17,0% случаев, а у пациентов с ДКМП в 20,8% случаев. Нарушения желудочковой деполяризации отмечались в основной группе несколько реже (10,6%), чем в группе сравнения (17,4%), но без статистически значимой разницы ($p=0,348$).

Как суправентрикулярные, так и желудочковые экстрасистолы имели сопоставимое распределение среди пациентов сравниваемых групп ($p=0,591$ и $p=0,179$, соответственно). Преимущественно отмечалось отсутствие или редкие случаи экстрасистол, частые экстрасистолы присутствовали в единичных случаях. Парные желудочковые экстрасистолы среди пациентов с НКМП встречались в 21,3%, а среди пациентов с ДКМП – в 14,6%, различия были незначимы ($p=0,395$). Политопная желудочковая экстрасистолия статистически значимо чаще отмечалась у пациентов с НКМП (28,9%), чем у пациентов с ДКМП (10,4%) ($p=0,047$). Удлинение интервала QT наблюдалось среди 8,5% пациентов с НКМП, а в группе сравнения – отсутствовало. При этом вероятность ошибки $p=0,056$ была крайне близка к критическому уровню, в связи с чем можно говорить о тенденции к большей вероятности

удлинения интервала QT у пациентов с НКМП, чем среди пациентов с ДКМП. Частота эпизодов таких нарушений ритма, как пароксизмальная желудочковая тахикардия и ускоренный идиовентрикулярный ритм, а также аллоритмии, парасистолии, при первичной госпитализации пациентов не имела статистически значимых различий в зависимости от основного диагноза ($p > 0,05$ во всех случаях).

На втором этапе статистической обработки результатов холтеровского мониторирования электрокардиограммы мы провели непараметрический корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, направленный на выявление связи частоты каждого из рассмотренных ранее нарушений ритма или проводимости с длительностью наблюдения (табл. 19).

Таблица 19

Результаты корреляционного анализа связи между частотой выявления ЭКГ-симптомов и длительностью сроками наблюдения

Нарушение ритма / проводимости сердца	Основной диагноз			
	НКМП		ДКМП	
	r_{xy}	p	r_{xy}	p
Феномен предвозбуждения	-0,161	0,014*	0,012	0,841
Атриовентрикулярная блокада	0,017	0,800	0,029	0,610
Нарушения желудочковой деполяризации	-0,057	0,392	-0,069	0,240
Суправентрикулярные экстрасистолы	-0,003	0,958	0,036	0,533
Желудочковые экстрасистолы	0,052	0,426	-0,032	0,571
Политопные желудочковые экстрасистолы	-0,071	0,284	-0,044	0,430
Парные желудочковые экстрасистолы	-0,031	0,634	0,053	0,344
Желудочковая тахикардия	-0,081	0,212	-0,025	0,659
Ускоренный идиовентрикулярный ритм	-0,073	0,262	0,072	0,202
Парасистолия	-0,14	0,031*	-0,054	0,335
Аллоритмия	-0,04	0,536	0,125	0,025*
Удлинение интервала QT	0,084	0,194	0,256	<0,001*

Примечание. * - корреляционная связь статистически значима ($p < 0,05$).

В группе пациентов с НКМП выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь длительности наблюдения с частотой таких признаков, как предвозбуждение миокарда ($p=0,014$) и парасистолия ($p=0,031$). Среди пациентов с ДКМП длительность наблюдения коррелировала с такими признаками как аллоритмия ($p=0,025$) и удлинение интервала QT ($p<0,001$). Для остальных ЭКГ-симптомов связь со сроками наблюдения была статистически не значимой ($p>0,05$).

Дополнительно проведен анализ частоты желудочковой тахикардии в зависимости от длительности наблюдения. Сопоставлены данные исследуемых групп о выявлении хотя бы одного приступа желудочковой тахикардии за весь срок наблюдения, поделенный на однолетние интервалы (табл. 20).

Таблица 20

Частота выявления пароксизмов желудочковой тахикардии в зависимости от длительности наблюдения в сравниваемых группах

Период наблюдения	Доля пациентов с пароксизмами желудочковой тахикардии, %			
	Основная группа (НКМП)		Группа сравнения (ДКМП)	
	Абс.	%	Абс.	%
0-6 месяцев	9	18,8	6	12,0
1 год	11	22,9	6	12,0
2 года	11	22,9	6	12,0
3 года	12	25,0	7	14,0
4 года	12	25,0	8	16,0
более 4 лет	13	27,1	8	16,0

Графически увеличение частоты выявления пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) в сравниваемых группах в зависимости от длительности наблюдения показано на рис. 8.

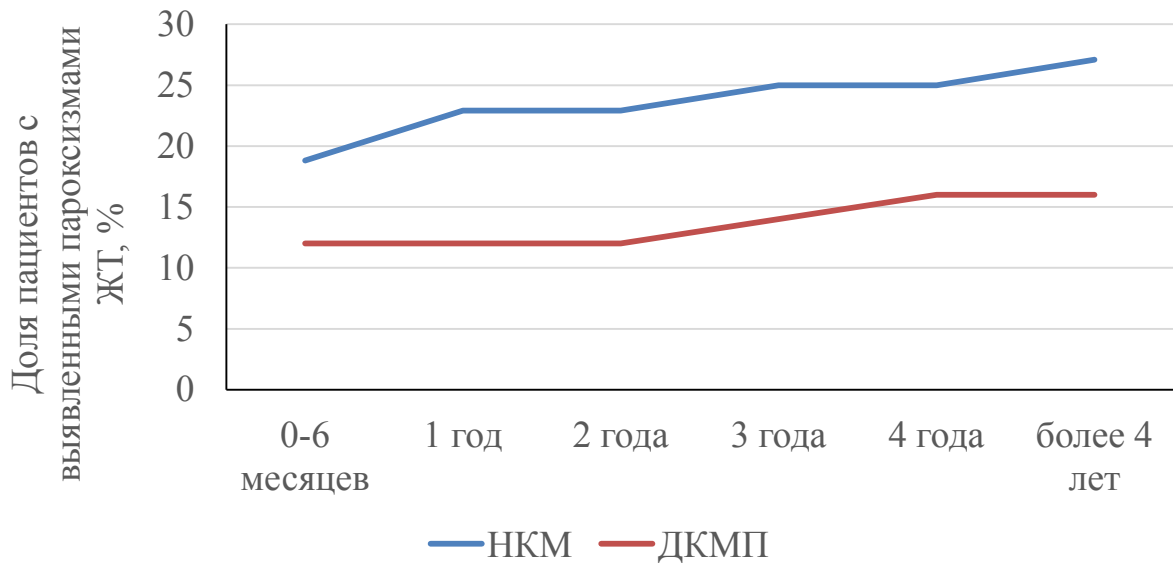


Рис. 8. Изменения частоты выявления пароксизмов желудочковой тахикардии в зависимости длительности сроков наблюдения.

Как известно, одним из клинических проявлений НКМП являются **тромбоэмболические осложнения**. В основной группе отмечено восемь пациентов (16,6%) с кардиоэмболией/внутрисосудистым тромбозом, из них в пяти случаях формирование тромба зафиксировано в нашей клинике, и у трех пациентов тромбоз обнаружен во время наблюдения по месту жительства. У семи пациентов тромбы локализовались внутрисердечно (в полостях ЛЖ, правого желудочка и правого предсердия), у одного пациента зафиксирована тромбоэмболия легочной артерии. В группе детей с ДКМП у двух пациентов (4%) обнаружен тромб, в обоих случаях в полости ЛЖ, у одного из них до начала наблюдения в нашей клинике. По данным анализа, проведенного с использованием критерия χ^2 Пирсона, сравниваемые группы различались по частоте тромбообразования, осложнившего течение основного заболевания ($p=0,039$). Среди пациентов с НКМП тромбы возникали в 16,7% случаев, что более чем в 4 раза превышало частоту данного осложнения при ДКМП, составившую 4,0%.

Летальный исход произошел в 11 случаях в группе детей с НКМП (22,9%), и в 7 случаях у пациентов с ДКМП (14,0%). В основной группе

патоморфологическое исследование произведено в трех случаях, диагноз подтвержден.

Мы изучили частоту летального исхода у пациентов с НКМП и ДКМП в зависимости от длительности заболевания (с момента обнаружения изменений со стороны сердца). Для этого был использован анализ выживаемости с применением метода Каплана-Мейера. Расчетная пятилетняя выживаемость составила 83% для пациентов с НКМП и 94% для пациентов с ДКМП, а десятилетняя - 76,4% и 88,9% соответственно. При сравнении показателей наблюдаемые различия оказались статистически не значимыми ($p=0,315$).

Кривая кумулятивной выживаемости пациентов обеих групп представлена на рис. 9.

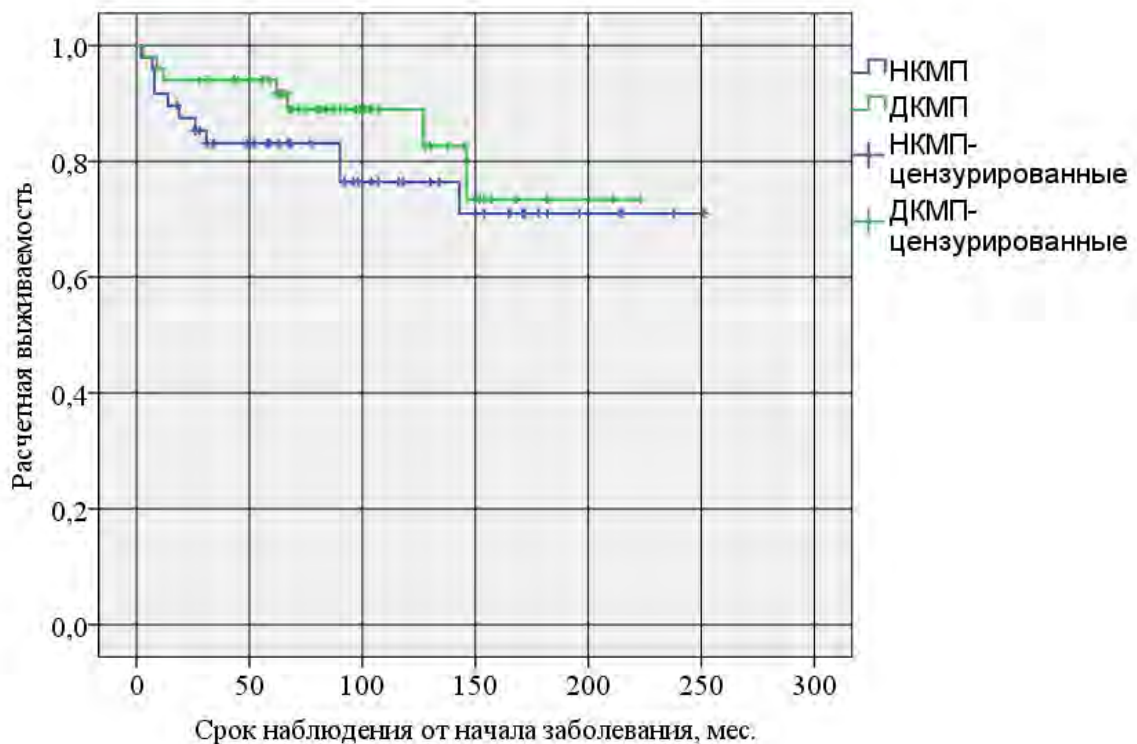


Рис. 9. Кривая кумулятивной выживаемости пациентов с некомпактной и дилатационной кардиомиопатией

3.2. Изучение клинических характеристик пациентов с некомпактной кардиомиопатией

Мы проводили отдельный анализ некоторых показателей только в основной группе. Описание группы по распространенности некомпактной кардиомиопатии и форме заболевания представлено в табл. 21.

Таблица 21

Распространенность и форма некомпактной кардиомиопатии

Признак	Количество пациентов (n=48)	
	Абс.	%
Распространенность:		
- только левый желудочек	39	81,3
- оба желудочка	9	18,8
Форма:		
- изолированная	36	75,0
- неизолированная	12	25,0

Большую долю составляли случаи НКМП только левого желудочка (n=39; 81,3%), а также изолированной формы заболевания (n=36; 75,0%).

Среднее значение максимального соотношения толщины НК/К было равно $4,85 \pm 0,19$, диапазон значений простирался от 2,8 до 7,7. Число некомпактных сегментов у детей в основной группе составляло от 3 до 12, в среднем – $6,29 \pm 0,39$. Зависимость указанных показателей от пола продемонстрирована в табл. 22.

Таблица 22

Средние значения соотношения НК/К и количества некомпактных сегментов миокарда в зависимости от пола у детей в основной группе исследования

Показатель	Пол				P
	Мужской (n=25)		Женский (n=18)		
	M±m	95% ДИ	M±m	95% ДИ	
Максимальное соотношение толщины НК/К	4,5±0,2	3,95-4,96	5,2±0,3	4,56-5,83	0,062
Количество некомпактных сегментов миокарда	6,6±0,5	5,61-7,51	5,9±0,7	4,34-7,41	0,405

Для обоих показателей статистически значимые различия величины между мальчиками и девочками отсутствуют ($p > 0,05$). Однако статистическая значимость различий для соотношения НК/К была весьма близка к критическому уровню, в связи с чем можно говорить о тенденции к более высоким значениям соотношения НК/К среди девочек.

Возраст на момент дебюта заболевания не был связан с соотношением НК/К ($p = 0,569$) или количеством некомпактных сегментов ($p = 0,789$).

Мы оценивали корреляционные связи между исходными показателями ЭхоКГ и соотношением НК/К, полученные данные представлены в таблице 23.

Таблица 23

Результаты корреляционного анализа связей между соотношением НК/К и показателями ЭхоКГ на момент первичной госпитализации

Показатель ЭхоКГ	r_{xy} Пирсона	R ² , %	p
КДР ЛЖ ^{**}	0,161	2,6	0,303
КСР ЛЖ ^{**}	0,172	3,0	0,269
Тзслж ^{**}	-0,167	2,8	0,338
Тмжп ^{**}	-0,028	0,1	0,897
Индекс массы миокарда желудочка	0,052	0,3	0,879
Фракция выброса, %	-0,106	1,1	0,498

Примечание. ^{**} Показатели в % от должствующих величин, рассчитанных в соответствии росто-весовыми показателями пациента по уравнениям степенной регрессии.

Из проанализированных показателей ЭхоКГ, статистически значимая связь с соотношением НК/К не отмечалась ни для одного показателя.

17 детям в основной группе выполнена МРТ сердца. Мы провели сравнение двух методов визуализации – МРТ сердца и ЭхоКГ – по нескольким параметрам, измеренным в основной группе: КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, и максимальному соотношению НК/К. Результаты представлены в табл. 24.

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 ($p < 0,05$)

В 2 случаях соотношение НК/К, измеренное при помощи МРТ сердца, превышало измеренное на ЭхоКГ. В 12 случаях, напротив, измерение соотношения НК/К было больше по данным ЭхоКГ, чем МРТ сердца, что явилось так называемым типичным сдвигом для данного параметра. У двух детей измерения, полученные разными методами, оказались идентичны. Сравнение измерений с использованием Т-критерия Вилкоксона показало уровень статистической значимости сдвига в типичном направлении меньше критического – $p = 0,013$. Таким образом, соотношение НК/К, измеренное при помощи ЭхоКГ, статистически значимо превышало измерения НК/К, полученные при помощи МРТ сердца. КСО ЛЖ, измеренный на ЭхоКГ, в типичных случаях был ниже аналогичного параметра по данным МРТ сердца, что обладало статистической значимостью ($p = 0,029$). Не найдено значимой разницы между значениями КДО ЛЖ, полученными при помощи двух методов ($p = 0,407$).

Для понимания аритмогенной роли некомпактного слоя миокарда была изучена взаимосвязь между частотой выявления нарушений ритма и проводимости сердца на ХМ ЭКГ и соотношением НК/К. Использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера с предварительным распределением пациентов на две подгруппы, включающие, соответственно, 1-2 квартили и 3-4 квартили. Первую подгруппу составили исследуемые со значениями соотношения НК/К ниже 4,7, вторую – от 4,7 и выше. Для анализа учитывалось выявленное нарушение ритма хотя бы во время одной из госпитализаций. Полученные результаты представлены в табл. 25.

Сравнение частоты нарушений ритма сердца и проводимости в зависимости от величины соотношения НК/К

Нарушение ритма / проводимости сердца	Соотношение толщины НК/К		уровень значимости, р
	Низкое (<4,7) n=21	Высокое (≥4,7) n=22	
	Абс. (%)	Абс. (%)	
Феномен предвозбуждения	6 (28,6)	16 (72,7)	0,004*
АВ-блокада / диссоциация	6 (28,6)	10 (45,5)	0,252
Нарушения деполяризации желудочков	4 (19,0)	4 (18,2)	1,0 ^(Ф)
Суправентрикулярные экстрасистолы	16(76,2)	19 (86,4)	0,457 ^(Ф)
Желудочковые экстрасистолы	13 (61,9)	16 (72,7)	0,449
Парные желудочковые экстрасистолы	8 (38,1)	8 (36,4)	0,907
Полиопные желудочковые экстрасистолы	7 (33,3)	7 (31,8)	0,916
Алгоритмия	5 (23,8)	4 (18,2)	0,721 ^(Ф)
Пароксизмы желудочковой тахикардии	4 (19,0)	5 (22,7)	1,0 ^(Ф)
Ускоренный идиовентрикулярный ритм	2 (9,5)	3 (13,6)	1,0 ^(Ф)
Парасистолия	0 (0,0)	2 (9,1)	0,488 ^(Ф)
Удлинение интервала QT	8 (38,1)	11 (50,0)	0,632

Примечание. * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

^(Ф) – для сравнения использовался точный критерий Фишера

Статистической значимостью ($p=0,004$) обладали только различия частоты феномена предвозбуждения, отмечаемого в 6 случаях (28,6%) в подгруппе пациентов с низкими значениями соотношения НК/К и в 16 (72,7%) – среди пациентов с высокими значениями соотношения НК/К. Для остальных показателей различия частоты встречаемости в зависимости от значений соотношения НК/К были незначимыми ($p > 0,05$).

С целью обнаружения взаимосвязей между различными нарушениями ритма сердца и проводимости внутри группы детей с НКМП, мы использовали кластерный анализ с применением в качестве меры расстояния log-правдоподобия. Мы получили два различных кластера. В табл. 26 представлены значения частоты различных нарушений по данным ХМ-ЭКГ в полученных кластерах.

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

Как указано в табл. 26, вторая группа (кластер) пациентов отличалась значимо более высокой частотой таких признаков, как желудочковая экстрасистолия ($p < 0,001$), алгоритмия ($p < 0,001$), желудочковая тахикардия ($p < 0,001$) и ускоренный идиовентрикулярный ритм ($p = 0,002$). Для ряда патологических состояний – феномена предвозбуждения, суправентрикулярных экстрасистол, парасистолии, чаще наблюдаемых у пациентов второго кластера – уровень значимости различий между сопоставляемыми кластерами приближался к критическому (p в интервале от 0,05 до 0,1), в связи с чем по этим признакам можно говорить о тенденции к различиям между кластерами.

Силуэтная мера связности и разделения кластеров составила 0,4, что соответствовало среднему качеству кластеров. На рис. 10

проиллюстрировано распределение предикторов по важности для разделения на кластеры.



Рис. 10. Распределение предикторов разделения пациентов основной группы на кластеры по важности

Согласно представленной диаграмме, самыми важными критериями разделения пациентов на кластеры явились наличие желудочковых экстрасистол и пароксизмальная желудочковая тахикардия. Показатели важности для указанных предикторов принимали значения от 0,5 и выше.

Информация о принадлежности пациентов к одному из кластеров использовалась для последующего анализа выживаемости наряду с другими факторами. При этом в соответствии с набором клинических характеристик, первый кластер считался более благополучным, чем второй.

3.3. Исследование полиморфных маркеров генов системы гемостаза и фолатного цикла

Изучена частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов системы гемостаза и фолатного цикла (табл. 27).

Полиморфные маркеры генов системы гемостаза и фолатного цикла у
пациентов с некомпактной кардиомиопатией

Ген	n	Вариант генотипа					
		Нормальный		Гетерозиготный		Гомозиготный	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
F2	33	33	100,0	0	0,0	0	0,0
F5	32	29	90,6	3	9,4	0	0,0
PLANH1	33	5	15,2	18	54,5	10	30,3
FGB	32	20	62,5	10	31,3	2	6,3
GPIIIA	33	23	69,7	10	30,3	0	0,0
MTHFR	26	12	46,2	14	53,8	0	0,0

Распределение пациентов с НКМП по вариантам генотипа также проиллюстрировано на рис. 11.

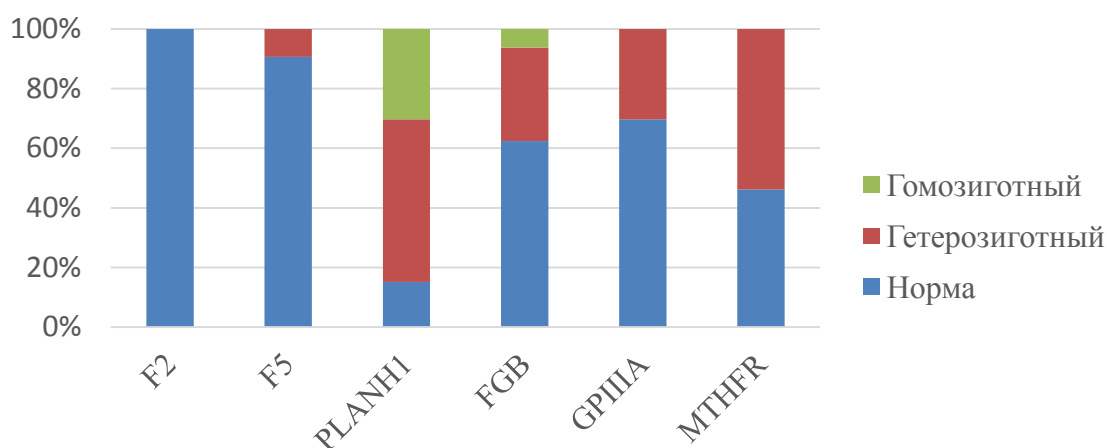


Рис. 11. Полиморфные маркеры изученных генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов основной группы

Для полиморфных маркеров генов F5, FGB и GPIIIA преобладающим в основной группе детей являлся нормальный генотип, его доля составила 90,6%, 62,5% и 69,7%, соответственно. Реже для указанных генов отмечался гетерозиготный вариант – в 9,4%, 31,3% и 30,3%, соответственно. Наконец, два пациента из 32 исследуемых имели гомозиготный вариант гена FGB.

Генотипы PLANH1 включали гомозиготный (30,3%), гетерозиготный (54,5%) и нормальный варианты (15,2%). Ген F2 встречался только в нормальном варианте. Ген MTHFR встречался в основной группе в двух вариантах: нормальном (46,2%) и гетерозиготном (53,8%).

Мы также изучили частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов системы гемостаза и фолатного цикла у детей с дилатационной кардиомиопатией (табл. 28)

Таблица 28

Полиморфные маркеры генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с ДКМП

Ген	n	Вариант генотипа					
		Нормальный		Гетерозиготный		Гомозиготный	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
F2	50	50	100,0	0,0	0	0	0,0
F5	50	48	96,0	2	4,0	0	0,0
PLANH1	50	12	24,0	26	52,0	11	22,0
FGB	50	29	58,0	15	30,0	5	10,0
GPIIIA	50	38	76,0	10	20,0	2	4,0
MTHFR	15	8	53,3	5	33,3	2	13,3

По данным сравнения, проведенного с использованием критерия χ^2 Пирсона, частоты аллелей и генотипов изученных полиморфных маркеров генов в группах детей с НКМП и ДКМП не различались ($p > 0,05$ для каждого из указанных генов).

Полученные данные позволили нам объединить результаты анализа генотипов указанных генов в группах детей с некомпактной и дилатационной кардиомиопатией и дополнительно провести сравнение генотипов следующих генов системы гемостаза - PLANH1, GPIIIA, MTHFR, FGB - между детьми с некомпактным миокардом и дилатационной кардиомиопатией с одной стороны и группой детей без патологии сердца с другой стороны. Статистически значимые различия по распределению вариантов генотипов в исследуемых группах отсутствовали для всех рассмотренных состояний ($p > 0,05$), что может говорить об отсутствии ассоциации между

проанализированными генами и заболеваниями с дилатационным фенотипом ремоделирования сердца. Необходимо продолжить анализ с увеличением объема выборки.

3.4. Анализ выживаемости пациентов с некомпактной кардиомиопатией с учетом факторов риска

С целью изучения факторов, обладающих прогностической значимостью, проведен анализ выживаемости пациентов с НКМП с использованием метода регрессии Кокса, так как данные о времени наблюдения, прошедшем от момента выявления первых симптомов заболевания до наступления летального исхода, были цензурированными. Полученная в результате исключения незначимых факторов регрессионная модель включила в себя четыре независимые переменные: возраст пациента на момент начала заболевания, форму НКМП (изолированная или неизолированная), принадлежность к кластеру по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы и наличие тромбоза в периоде наблюдения/в анамнезе. Использована следующая кодировка значений перечисленных факторов:

- возраст пациента на момент начала заболевания – измерялся в месяцах;
- форма НКМП: изолированная – «0», неизолированная – «1»;
- принадлежность к кластеру по данным холтеровского мониторирования ЭКГ: кластер 1 – «0», кластер 2 – «1»;
- тромбоз: отсутствие – «0», наличие – «1».

Исходя из кодировки значений качественных факторов следует, что их увеличение на единицу соответствует наличию прогностически неблагоприятного состояния.

Статистическая значимость полученной регрессионной модели оценена при помощи критерия χ^2 , значение которого составило 12,182, что

соответствовало уровню значимости $p=0,016$. Значения спрогнозированного изменения риска при изменениях каждой из переменных на единицу представлены в табл. 29.

Таблица 29

Изменение риска летального исхода в результате повышения каждой из переменных прогностической модели на единицу

Фактор	Изменения риска	
	отношение	разность рисков
Возраст начала заболевания	1,019	+1,9%
Неизолированная форма НКМП	4,025	+302,5%
Принадлежность к кластеру 2 по данным холтеровского мониторинга электрокардиограммы	2,436	+143,6%
Наличие тромбоза за период наблюдения/в анамнезе	2,733	+173,3%

Полученные данные свидетельствуют о том, что риск летального исхода увеличивался на 1,9% при увеличении возраста начала заболевания на 1 месяц. Неизолированная форма основного заболевания отличалась более чем в 4 раза большим риском наступления летального исхода по сравнению с изолированной (риск выше на 302,5%). Принадлежность ко второму кластеру по данным ХМ ЭКГ, который ранее получен и определен как неблагоприятный ввиду большей частоты желудочковых нарушений ритма, также увеличивала риск летального исхода на 143,6%. Наконец, наличие тромбоза в анамнезе пациента являлось неблагоприятным фактором, увеличивающим риск летального исхода при НКМП более чем в 2,5 раза, точнее – на 173,3%.

Построены графики функции дожития для пациентов основной группы в зависимости от категориальных факторов. На рис. 12 представлена функция дожития для пациентов с изолированной и неизолированной формой НКМП.

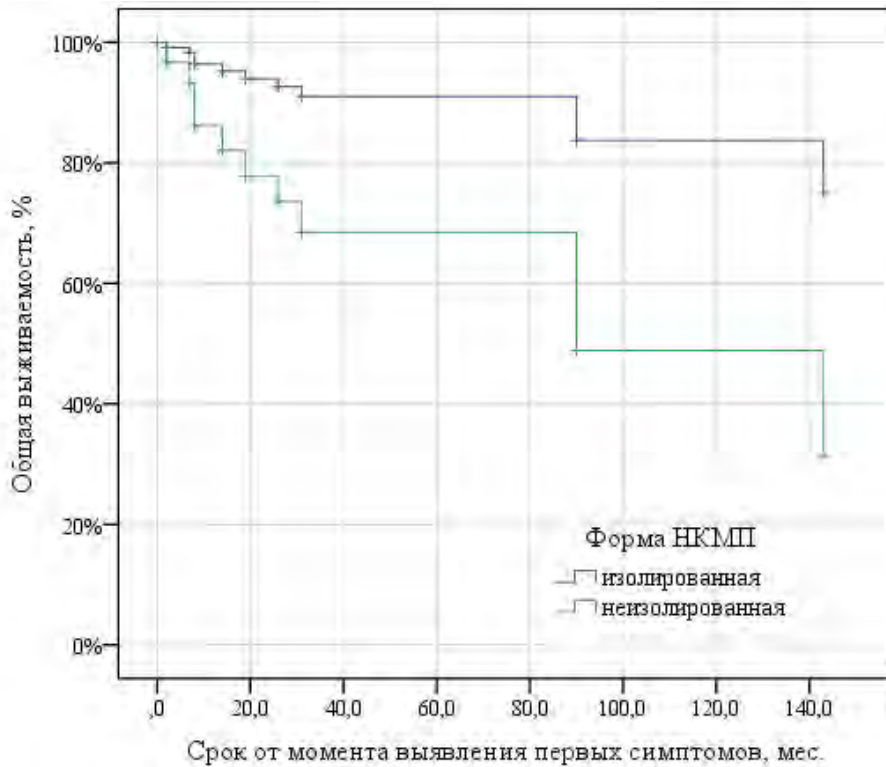


Рис. 12. Зависимость функции дожития от времени, прошедшего с момента выявления первых симптомов, при различных формах НКМП

Следует отметить, что график функции дожития для пациентов, имеющих изолированную форму НКМП, находится значительно выше, чем в случае неизолированной формы заболевания, что является иллюстрацией более высокого риска летального исхода среди последних.

Аналогичным образом построены графики функции дожития пациентов с НКМП, относящихся к различным кластерам по данным холтеровского мониторинга ЭКГ (рис. 13).

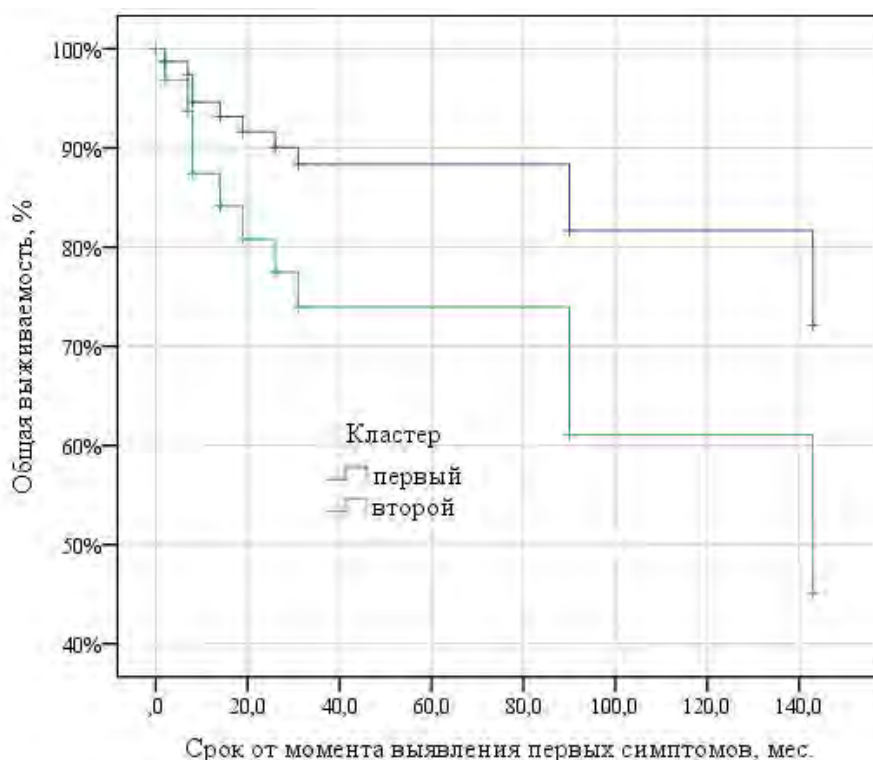


Рис. 13. Зависимость функции дожития от времени с момента обнаружения болезни для пациентов, относящихся к различным кластерам по данным холтеровского мониторирования ЭКГ

Как следует из приведенного рисунка, график функции дожития для пациентов, относящихся к первому кластеру, располагается значительно выше, что позволяет сделать вывод о более высоком риске летального исхода для пациентов с НКМП, относящихся ко второму кластеру.

Также построен отдельный график, на котором были сопоставлены функции дожития в зависимости от наличия тромбоза (рис. 14). На представленной диаграмме график функции дожития, рассчитанный для пациентов, имеющих в анамнезе/в периоде наблюдения тромбоз, расположен существенно ниже, по сравнению с пациентами, у которых данное осложнение отсутствовало. Следовательно, неблагоприятное влияние тромботических осложнений на риск летального исхода также подтверждается.

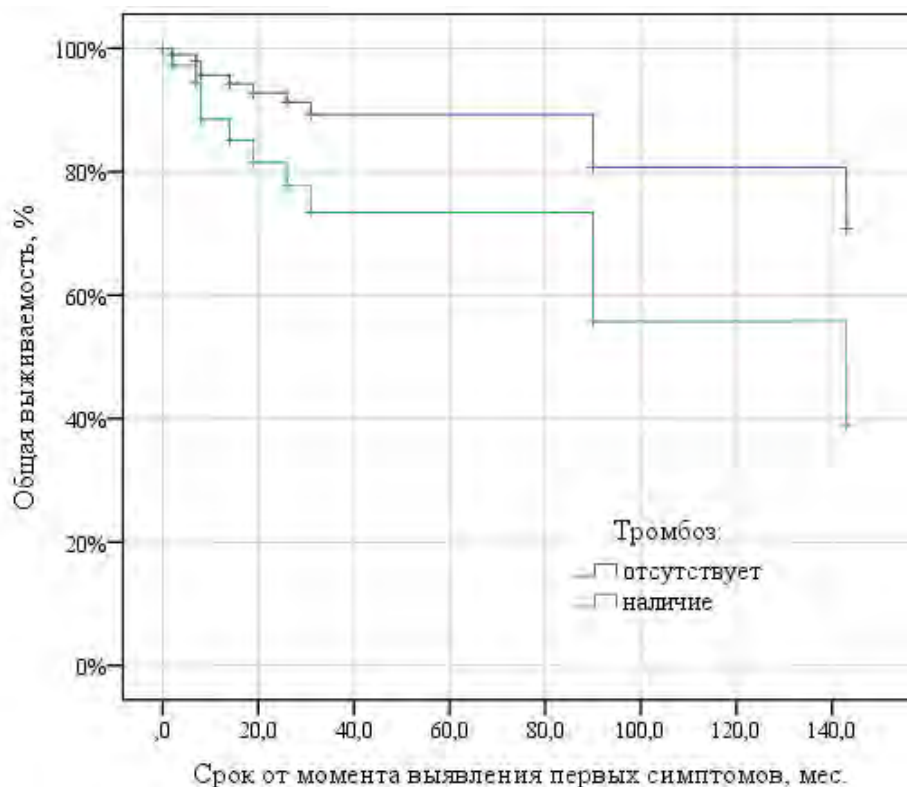


Рис. 14. Зависимость функции дожития от времени с момента обнаружения болезни для пациентов с НКМП с тромботическими осложнениями и без них

При построении регрессионной модели следующие факторы исключены как незначимые: пол, течение болезни на момент обнаружения заболевания (латентное/симптоматическое), возраст на момент первой госпитализации в нашу клинику, максимальное соотношение НК/К, количество некомпактных сегментов миокарда, морфометрические параметры сердца, фракция выброса.

3.5. Анализ зависимости частоты тромботических осложнений у пациентов с некомпактной кардиомиопатией в зависимости от временных и клинических факторов

Одним из распространенных и наиболее тяжелых осложнений, оказывающих непосредственное влияние на риск летального исхода, у пациентов с НКМП являются тромботические осложнения, в том числе внутрисердечный тромбоз. В связи с этим проведен анализ частоты

образования тромбов в зависимости от срока, прошедшего с момента выявления первых симптомов заболевания, при помощи метода Каплана-Мейера. В результате получен следующий график (рис. 15).

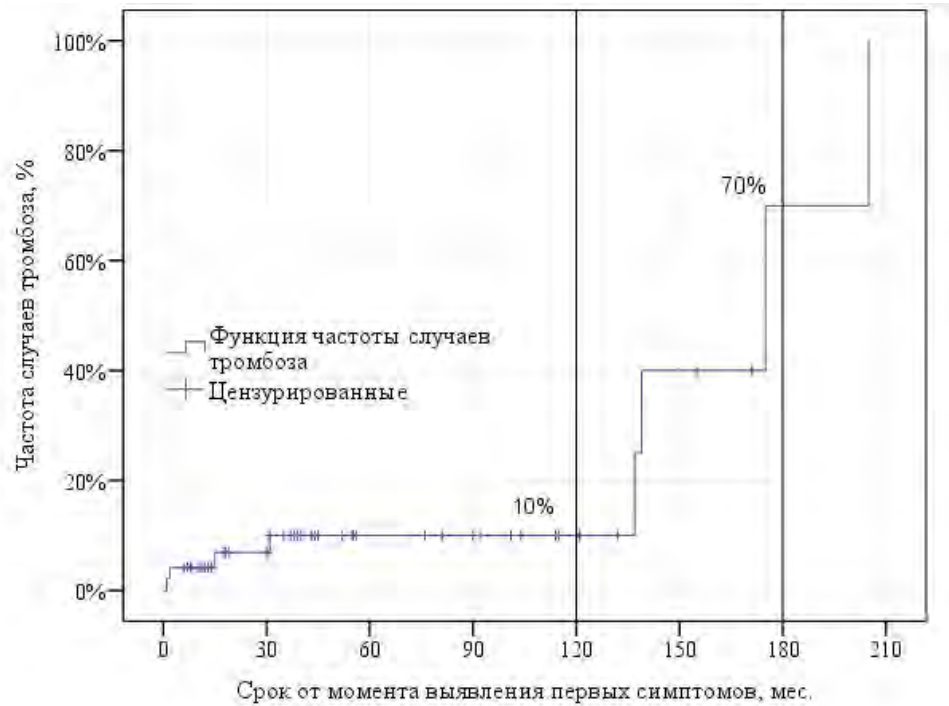


Рис. 15. Кривая зависимости частоты случаев тромботических осложнений при НКМП от срока с момента выявления заболевания

Представленная кривая характеризует крайне неблагоприятную динамику частоты случаев тромбообразования у пациентов с НКМП. Если на протяжении первых десяти лет течения болезни вероятность данного осложнения мала и прогнозируемая частота тромбозов находится в пределах 10%, то за короткий временной промежуток с 11 до 15 года течения болезни происходит резкое увеличение прогнозируемой частоты случаев тромбозов до 70%. Рост продолжается и дальше, в связи с чем к 18-му году заболевания следует ожидать сплошной распространенности случаев тромбообразования среди пациентов с НКМП.

При проведении регрессионного анализа влияния различных факторов на кривую функции частоты тромботических осложнений от срока, прошедшего с момента выявления заболевания, не установлено статистически значимой зависимости от таких факторов, как соотношение НК/К ($p=0,778$) и количество сегментов НКМП ($p=0,347$). К другим факторам, влияния которых на частоту тромбозов в основной группе найдено не было, относились пол ребенка ($p = 0,345$), течение болезни на момент выявления изменений со стороны сердца ($p = 0,542$), форма некомпактной кардиомиопатии ($p = 0,343$), принадлежность к одному из кластеров по данным холтеровского мониторирования ($p = 0,384$).

При этом найдена статистически значимая зависимость частоты тромботических осложнений от возраста выявления заболевания. Влияние данного фактора характеризовалось значением критерия χ^2 Пирсона, равным 4,29, что соответствовало уровню значимости $p=0,038$. Отношение риска возникновения тромбоза при увеличении возраста начала заболевания составило 1,015. Соответственно, следует ожидать 1,5% прироста вероятности наступления тромбоза при увеличении возраста выявления заболевания на 1 месяц.

Установленная зависимость риска тромбоза от возраста выявления заболевания может быть описана следующим образом: чем позже обнаружены первые симптомы заболевания, тем меньше времени проходит до возникновения тромбоза, что позволяет предположить, что большинство случаев тромботических осложнений у пациентов с НКМП возникает в определенном, и при этом узком возрастном диапазоне.

В связи с этим, мы провели дополнительную оценку изменений прогнозируемой частоты тромбозов в зависимости от возраста пациентов. Анализ проводился при помощи метода Каплана-Мейера, результаты представлены на рис. 16.

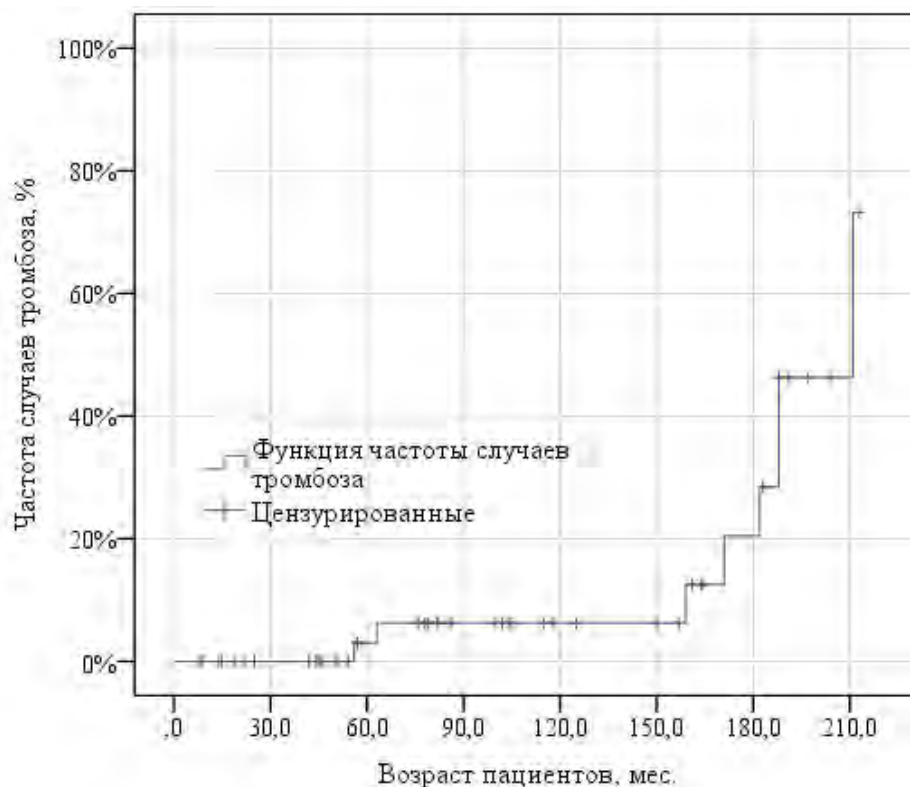


Рис. 16. Кривая зависимости частоты случаев тромботических осложнений при НКМП от возраста пациентов

Полученная кривая подтверждала наше предположение о наличии критического возраста, наступление которого сопровождается резким ростом частоты случаев тромбообразования. В случае исследуемых пациентов с НКМП при достижении ими возраста 13 лет (156 месяцев) прогнозировался резкий, практически отвесный рост частоты тромботических осложнений, в результате которого к 17-18 годам ожидаемое число пациентов, перенесших тромбоз, достигало 73%.

3.6. Клинические примеры

Клиническое наблюдение №1.

Больная А. (дата рождения 09.11.1997).

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза на всем протяжении, 1-х срочных родов, вес при рождении 2700 г, длина 49 см. Раннее развитие по возрасту.

Анамнез заболевания: В июне 2009 года в возрасте 11 лет у девочки появился кашель, при обращении к доктору выставлен диагноз: «Бронхит». Через месяц появились отеки на ногах. Через еще один месяц в связи с нарастанием отеков ребенок был госпитализирован в городское реанимационное отделение, где зафиксирован выраженный отечный синдром по типу анасарки, увеличение границ сердца, приглушенность тонов сердца, аритмия. На ЭхоКГ обнаружена дилатация всех камер сердца со снижением контрактильной функции левого желудочка до 17%, в полости ЛЖ определяется тромб. На ЭКГ желудочковая аритмия по типу бигемении. В лабораторных анализах повышение С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. Диагноз: «Инфекционный эндокардит». Назначены антибактериальные препараты и терапия, направленная на борьбу с симптомами сердечной недостаточности. Получена положительная динамика – увеличение фракции выброса до 27%. После выписки ребенок продолжал наблюдаться по месту жительства и получать лечение.

В мае 2010 года в возрасте 12 лет ребенок впервые поступил в отделение кардиологии НЦЗД с направляющим диагнозом «Дилатационная кардиомиопатия». При поступлении девочка получала назначенную ранее терапию: дигоксин, капотен, кордарон, триампур. Во время осмотра обращали на себя внимание выраженная гипермобильность суставов, высокорослость, выбухание в области сердца, расширение границ сердца, больше влево, аускультативно резкая приглушенность тонов сердца, акцент 2 тона над легочной артерией, нежный систолический шум на верхушке сердца с иррадиацией в левую аксиллярную область. На ЭхоКГ определялась дилатация всех камер сердца со значительным снижением фракции выброса ЛЖ (ФВ 33%, ЛЖ диаметр диастола/систола 60/50 мм, правый желудочек 16 мм, левое предсердие 34 мм, правое предсердие 35 мм), атриовентрикулярной регургитацией (митральный клапан +2, трикуспидальный клапан +2), умеренной легочной гипертензией (систолическое давление в легочной артерии - 39 мм рт. ст.), функция

расслабления не нарушена. На исследовании выявлен некомпактный миокард в сегментах 3,4,9 с максимальным соотношением НК/К – 5,0. Установлен диагноз «Некомпактная кардиомиопатия, дилатационный фенотип». В лабораторных анализах определялся высокий уровень специфических аутоантител к кардиомиоцитам и проводящей системе сердца, сохранявшийся весь последующий период наблюдения в центре. Проведена коррекция лечения, в терапии: дигоксин, моноприл, дилатренд, фуросемид, арифон, верошпирон, кордарон, варфарин. Получена положительная динамика в виде небольшого уменьшения полостей сердца (ЛЖ диаметр д/с 58/46 мм, правый желудочек 16 мм, левое предсердие 32 мм, правое предсердие 32 мм), увеличения ФВ до 41%, снижения давления в легочной артерии до 34 мм рт. ст. на момент выписки.

В августе-сентябре 2010 года (возраст 12 лет) девочка находилась на повторной госпитализации в НЦЗД с целью оценки состояния и ответа на терапию. МРТ сердца подтвердило диагноз некомпактной кардиомиопатии (рис. 17-18). Состояние ребенка оставалось стабильным. Проведена коррекция терапии, понизилось давление в легочной артерии (систолическое давление в легочной артерии 28 мм рт. ст.), фракция изгнания ЛЖ на момент выписки составила 46%.

В апреле 2011 года девочка консультирована в НЦССХ им Бакулева, где рекомендована трансплантация сердца по достижении 14 лет.

В июне 2011 года (возраст 13 лет) во время третьей госпитализации в отделение кардиологии НЦЗД отмечено ухудшение эхокардиографических параметров сердца – снижение ФВ до 36% и нарастание систолического давления в легочной артерии до 38 мм рт. ст. В терапии дигоксин, моноприл, дилатренд, кордарон, фуросемид, арифон, верошпирон, азатиоприн, курс внутривенного иммуноглобулина.

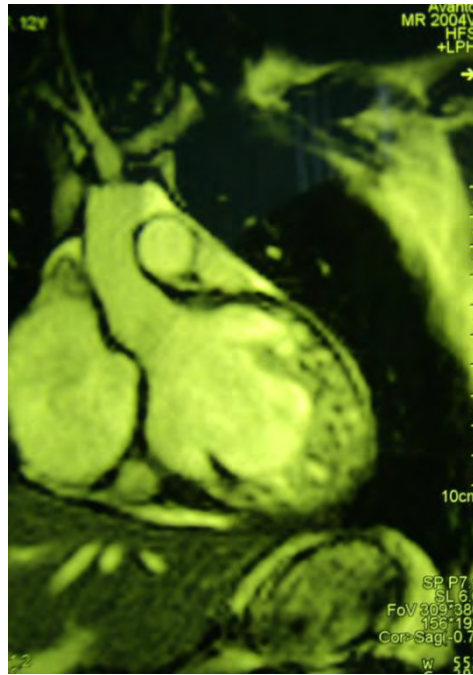


Рис. 17. Больная А. МР-изображение сердца по фронтальной оси.

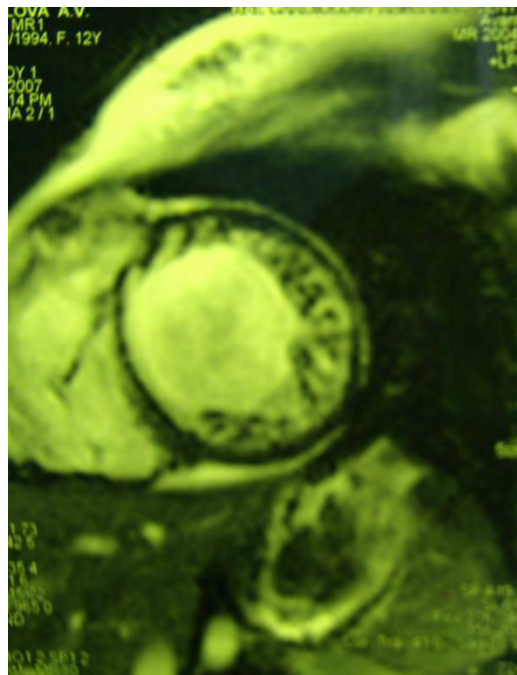


Рис. 18. Больная А. МР-изображение сердца по короткой оси.

В сентябре 2011 года в межгоспитальном периоде ухудшилось состояния ребенка, появился сильный кашель, сопровождавшийся рвотой, вялость, отеки на лице и ногах, затруднение дыхания. При увеличении дозы диуретиков положительных изменений не наблюдается.

В октябре 2011 года девочка вновь госпитализирована в НЦЗД. При обследовании отмечено ухудшение показателей Эхо-КГ в виде снижения ФВ до 28%, увеличения дилатации ЛЖ, повышения давления в легочной артерии до 44 мм рт.ст., нарастания трикуспидальной регургитации. ХМ-ЭКГ зарегистрировало около 5000 желудочковых экстрасистол, эпизод желудочковой тахикардии. Проведена коррекция доз терапевтических препаратов: дигоксин, моноприл, фуросемид, арифон, триампур, верошпирон, конкор, азатиоприн, в терапию введен преднизолон. Самочувствие ребенка несколько улучшилось, состояние было стабилизировано с небольшим улучшением показателей (ФВ 42%, систолическое давление в легочной артерии 36 мм рт. ст.).

Однако в январе 2012 года состояние девочки вновь ухудшилось, появились боли в ногах, интенсивность которых нарастала. Боли сопровождались ощущением «мурашек», онемения, мышечными спазмами. Прием анальгетиков не приносил облегчения. Ребенок не был обследован стационарно, соблюдал постельный режим в течение двух недель, самочувствие улучшилось.

В феврале 2012 года в возрасте 14 лет девочка вновь поступила в отделение кардиологии НЦЗД согласно запланированным срокам. Состояние ребенка было расценено как крайне тяжелое за счет выраженности симптомов сердечной недостаточности: тахикардия до 105-110 уд/мин, ЧД 24/мин, редкий сухой приступообразный кашель, экстрасистолия до 15-17 в минуту, гепатомегалия до +3 см из-под края реберной дуги, пастозность лица, отечность голеней. На эхокардиографии определялось ухудшение морфометрических параметров сердца в виде увеличения размеров всех полостей сердца, снижения фракции изгнания до 26%, повышения систолического давления в легочной артерии до 56 мм рт. ст. В полостях сердца определялись четыре тромба: на верхушке и в выводном отделе ЛЖ, два тромба в правом желудочке. Гидроперикард.



Рис. 19. Эхокардиограмма больной А. Модифицированная четырехкамерная позиция. Тромбы в полости левого желудочка.

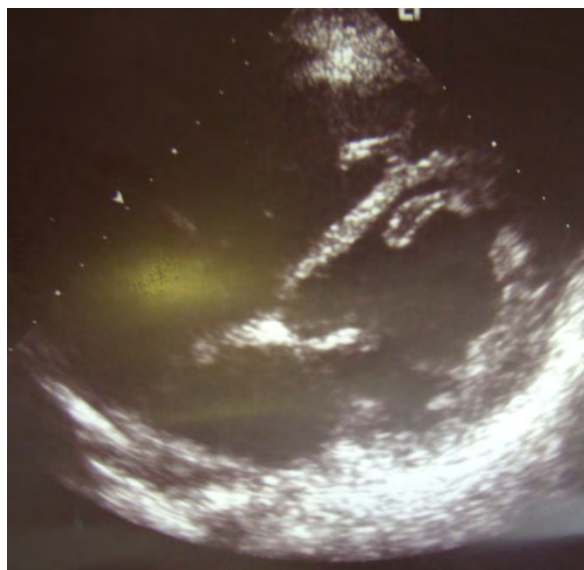


Рис. 20. Эхокардиограмма больной А. Модифицированная четырехкамерная позиция.

В отделении проводилась коррекция электролитного баланса, терапия, направленная на коррекцию сердечной недостаточности, а также тромболитическая терапия. Отеки были купированы, электролитные нарушения

скорригированы. Ребенок стал активнее, улучшился аппетит, но сохранялся болевой синдром. Клиническое состояние оставалось крайне тяжелым, что обуславливалось выраженностью симптомов сердечной недостаточности. Показатели ЭхоКГ несколько улучшились: число тромбов уменьшилось до трех, систолическое давление в легочной артерии снизилось с 56 до 46 мм рт. ст.

17 марта состояние девочки ухудшилось. Отмечалось возбуждение ребенка, кожные покровы холодные, цианоз губ, ЧСС с тенденцией к брадикардии до 64/мин, артериальное давление не определялось. Внутривенно был введен преднизолон 60 мг, дан кислород. Резкое ухудшение состояния в течение нескольких минут потребовало реанимационных мероприятий (атропин, непрямой массаж сердца, мешок «Амбу»), для продолжения которых девочка была переведена в реанимационное отделение. В течение 1,5 часов проводились реанимационные мероприятия без эффекта. Констатирована смерть.

Выше приведен клинический пример неблагоприятного течения болезни. Заболевание дебютировало в возрасте 11 лет с симптомов сердечной недостаточности, диагноз некомпактной кардиомиопатии установлен через год при поступлении в наше отделение. Течение болезни оказалось рефрактерным к терапии хронической сердечной недостаточности, в возрасте 14 лет наступил летальный исход. Одним из факторов риска неблагоприятного исхода явилось наличие желудочковых нарушений ритма сердца, ребенок относится ко второму кластеру пациентов с нарушениями ритма сердца по данным ХМ ЭКГ. Другим фактором риска смертельного исхода являлось наличие тромбоза полостей сердца, обнаруживаемого во время первой госпитализации по месту жительства, а также при последней госпитализации ребенка в НЦЗД.

Клиническое наблюдение №2.

Ниже приведено описание семейного случая некомпактной кардиомиопатии: мама, сын (И., 11.01.1999 г.р.) и дочь (Я., 22.02.2010) (рис. 21).

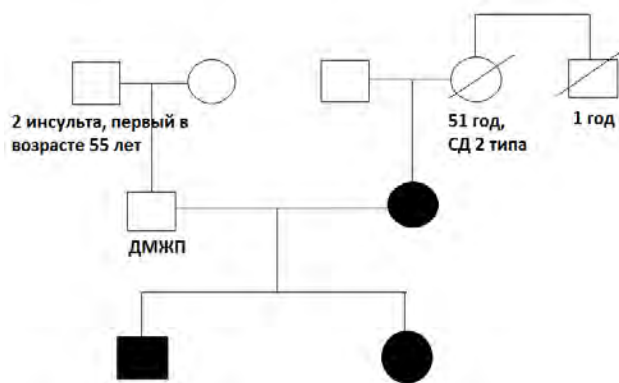


Рис. 21. Семейный случай некомпактной кардиомиопатии, генеалогическое древо семьи.

Больная Я. (дата рождения: 22.02.2010)

Анамнез жизни: Девочка от 3 беременности (1 беременность у матери - мальчик, 2 беременность – м/а), протекавшей с гестационным пиелонефритом на 37-38 неделе, хронической фетоплацентарной недостаточностью, вторых родов, нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу. Мама длительное время лечилась от бесплодия. Масса при рождении 2980 г, длина 50 см, Апгар 8/8 б. Диагностирована родовая травма: кефалогематома в области правой теменной кости. Правосторонний подвывих С1. Дислокация С3, С4.

Анамнез заболевания: В возрасте 3-х месяцев ребенок перенес острую правостороннюю бронхопневмонию. С 5 месяцев девочка недостаточно прибавляла в весе. В 6 месяцев появился кашель. В 7 месяцев педиатр обнаружил приглушенность тонов сердца при осмотре и направил ребенка на госпитализацию по месту жительства, по результатам обследования выставили диагноз: «Дилатационная кардиомиопатия. Высокая

легочная гипертензия». Назначена терапия сердечной недостаточности: дигоксин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики.

В октябре 2010 года в возрасте 8 месяцев ребенка проконсультировали в НИИ Патологии Кровообращения им. Академика Е.Н. Мешалкина, заключение: «Дилатационная кардиомиопатия. Некомпактный миокард. Трикуспидальная регургитация 2-3ст. Митральная регургитация 2ст. Легочная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность 2Б ст».

Первая госпитализация в отделение кардиологии НЦЗД состоялась в январе 2011 года, в возрасте 11 месяцев. Вес 7170 г, рост 70 см. При осмотре на момент поступления девочка негативна, двигательная активность снижена, заметны бледность, акроцианоз, цианоз носогубного треугольника, «лающий» приступообразный непродуктивный кашель. Тахипноэ до 62 в минуту. При аускультации в легких жесткое дыхание, слева в нижних отделах дыхание ослаблено, мелкопузырчатые хрипы. Область сердца выбухает, границы относительной сердечной тупости резко расширены. ЧСС 130 уд/мин. Тоны сердца аускультативно приглушены, дующий систолической шум. Артериальное давление на руках – 80/50 мм рт. ст. Артериальное давление на ногах - 90/50 мм рт.ст. Гепатомегалия до +4 см от края реберной дуги. Состояние расценено как очень тяжелое за счет выраженности симптомов сердечной недостаточности.

Клинические анализы крови и мочи патологии не выявили. Биохимические параметры сыворотки крови в пределах возрастных норм. По данным эхокардиографии (рис. 22) определялось выраженное расширение левых полостей сердца (КДР ЛЖ 53 мм, КСР ЛЖ 46 мм, левое предсердие 28 x 36 мм), умеренное расширение правых отделов сердца (правый желудочек 11 мм, ПП 27 x 18 мм), снижена контрактильная функция – ФВ по Тейхольцу 25%. Некомпактный миокард в сегментах 3,4,5,9 с максимальным НК/К соотношением – 7,2. Регургитация на атриовентрикулярных клапанах: недостаточность митрального клапана 3-4 степени, недостаточность

трикуспидального клапана 2-3 степени. Систолическое давление в легочной артерии повышено до 48 мм рт. ст.



Рис. 22. Эхокардиограмма больной Я. Модифицированная четырехкамерная позиция.

Кардиоторакальный индекс на рентгенограмме грудной клетки увеличен до 64%. Признаки венозного застоя в малом кругу кровообращения. При помощи холтеровского мониторинга электрокардиограммы выявлены эпизоды АВ-диссоциации с частотой узлового ритма 85-100 уд/мин. Подобрана терапия: дигоксин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, амиодарон, ацетилсалициловая кислота. Проведен курс внутривенной инфузии иммуноглобулинов.

На фоне лечения самочувствие ребенка улучшилось, активность возросла, улучшился аппетит. Уменьшилась частота дыханий, размеры печени сократились, ребенок начал прибавлять в весе.

В дальнейшем девочка регулярно наблюдалась в кардиологическом отделении НЦЗД. В состоянии ребенка отмечены положительные изменения. На момент последнего обследования в октябре 2014 года (4 года 7 месяцев)

самочувствие ребенка удовлетворительное, улучшились аппетит, сон, двигательная активность. Вес 15 кг. Рост 101 см. По данным общего осмотра по сравнению с первой госпитализацией уменьшилась выраженность симптомов сердечной недостаточности. Кожные покровы бледно-розовые, не цианотичные. Нормализовалась частота дыханий и частота сердечных сокращений, в легких дыхание чистое, патологические шумы не выслушиваются, нормализовались размеры печени. В биохимическом анализе крови NT-proBNP 933 пг/мл (предыдущая госпитализация – 1250 пг/мл). По данным обследования уменьшились размеры левого желудочка: КДР ЛЖ 46 мм (142%), КСР ЛЖ 36 мм (174%), улучшение контрактильной функции – ФВ по Тейхольцу 42%, по Симпсону – 33%, уменьшилась регургитация на атриовентрикулярных клапанах – недостаточность митрального клапана 2 степени, на трикуспидальном клапане минимальная. Не регистрируются эпизоды АВ-диссоциации на суточном мониторинге электрокардиограммы, отмечается транзиторная АВ-блокада I степени. Кардиоторакальный индекс на рентгенограмме грудной клетки составляет 59%. За весь период наблюдения тромботические осложнения не зафиксированы. В терапии: дигоксин, бетаадреноблокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, диуретик, варфарин.

Ребенок выписан, планируется дальнейшее наблюдение в НЦЗД. Далее представлено описание болезни у сибса пациентки.

Больной И. (дата рождения: 11.01.1999)

Анамнез жизни: Ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей, 1 преждевременных родов в 37 недель. Вес при рождении 2755 г, длина 49 см, Апгар 7/7 б. С 13 лет занимается греко-римской борьбой, обследование перед зачислением в секцию не проходил.

Анамнез болезни: Учитывая семейный анамнез – некомпактную кардиомиопатию у младшей сестры – обследован кардиологом по месту жительства в возрасте 14 лет, обнаружена некомпактная кардиомиопатия.

В сентябре 2013 года в возрасте 14 лет 8 месяцев поступил в отделение кардиологии НЦЗД. При поступлении жалоб не предъявлял. Вес 53 кг, рост 174 см. Кожные покровы нормальной окраски. Частота дыханий 18 в минуту. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца выбухает. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум на верхушке сердца с иррадиацией в левую аксиллярную область. ЧСС 80 уд/мин. АД 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень под реберной дугой.

Клинические анализы крови и мочи патологии не выявили. В биохимическом анализе крови NT-proBNP 67 пг/мл. Выполнена эхокардиография: увеличены предсердия и левый желудочек с КДР 51 мм (110%), КСР 39 мм (133%), снижена сократительная функция сердца - ФВ по Тейхольцу 45%, ФВ по Симпсону 43%. Некомпактный миокард ЛЖ в сегментах 9,10,11,13,14,15,16 с максимальным НК/К 3,0. Недостаточность трикуспидального клапана 2 степени. Легочная гипертензия - систолическое давление в легочной артерии повышено до 40 мм рт. ст.

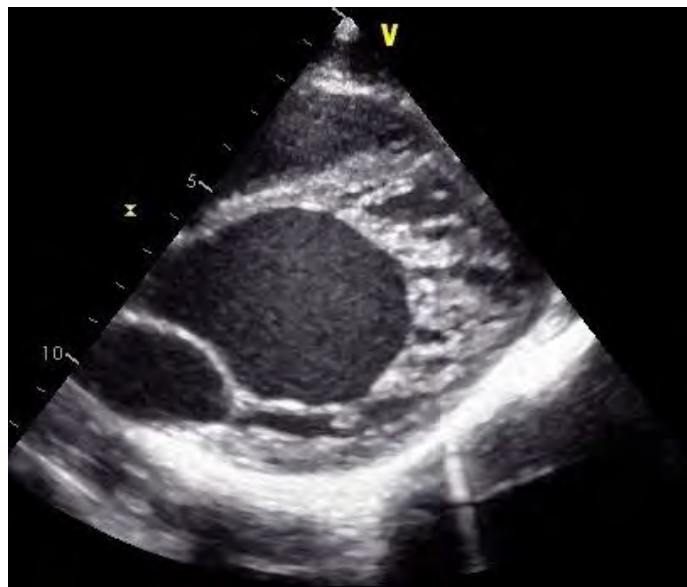


Рис. 23. Эхокардиограмма больного И. Парастеральная позиция, верхушка левого желудочка.

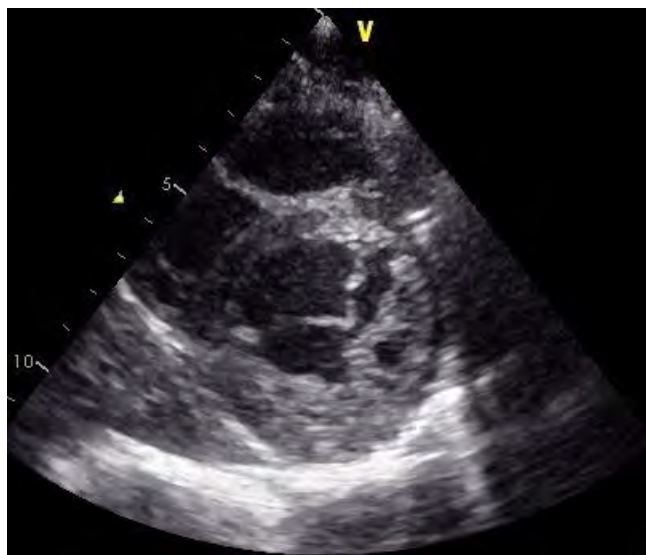


Рис. 24. Эхокардиограмма больного И. Короткая ось левого желудочка

На ЭКГ отмечена неполная блокада правой ножки пучка Гиса, парциальный синдром предвозбуждения желудочков, умеренные нарушения процесса реполяризации. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы не выявило жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца, отмечена тахикардия в течение суток. На рентгенограмме грудной клетки кардиоторакальный индекс составляет 46%.

Выполнена левая вентрикулография. Левый желудочек не деформирован, полость не увеличена, глобальная сократительная функция левого желудочка не нарушена, ФВ 69 % (Симпсон 70%). Определяется повышенная трабекулярность верхушечных и диафрагмальных сегментов. Митральная регургитация отсутствует. Диастолическая функция левого желудочка умеренно нарушена, по типу нарушения релаксации, конечное диастолическое давление в ЛЖ – 17 мм рт.ст. (норма до 13 мм рт.ст.). Давление в системе легочной артерии – не повышено, коронарные артерии без особенностей.

При выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда с технетрилом-Тс99m полость левого желудочка визуально расширена, миокард не утолщен, признаки увеличения правого желудочка, сократимость миокарда ЛЖ немного снижена, ФВ=46. Определяется гипокинез МЖП и

апикальных отделов боковой стенки. Обнаруживаются признаки умеренного нарушения диастолической функции, неравномерность перфузии ЛЖ, очаги гипоперфузии не более 20% определяются в области верхушки, средних отделов передне-боковой стенки, среднебазальных отделов нижнеперегородочной области. Области высокого включения препарата (МЖП с переходом на переднюю стенку и средне-апикальные отделы боковой стенки) частично совпадают с локализацией гипокинеза, что не исключает наличие воспаления в миокарде.

Подобрана терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ацетилсалициловая кислота, диуретик.

В апреле 2014 года ребенок поступил на плановое повторное обследование. Состояние оставалось стабильным, жалоб не было. По данным обследования на эхокардиографии увеличилась фракция выброса - ФВ по Тейхольцу 59 %, ФВ по Симпсону 50%, уменьшились размеры предсердий, снизилось систолическое давление в легочной артерии до 31 мм рт. ст.

Выполнено МРТ сердца с внутривенным контрастированием. Определяются множественные разнонаправленные трабекулы в области верхушки и среднего сегмента ЛЖ. Участков замедления перфузии не определялось. На раннем и позднем отсроченном контрастировании участков патологической гиперинтенсивности в структуре миокарда не визуализировалось. Перикард ровный, четкий, определялось локальное скопление жидкости толщиной до 9 мм в области верхушки.

Терапия продолжена, также назначен бета-адреноблокатор. Планируется дальнейшее наблюдение в нашем отделении.

Таким образом, представлен семейный случай некомпактной кардиомиопатии. Дебют заболевания произошел у младшего ребенка на первом году жизни с выраженной клинической симптоматикой сердечной недостаточности. Состояние девочки стабилизировано, подобрано лечение с положительной динамикой, ребенок продолжает получать терапию, направленную на борьбу с симптомами сердечной недостаточности, а также

профилактику тромбоэмболий. При обследовании семьи некомпактная кардиомиопатия выявлена у старшего брата девочки и у мамы, папа здоров. Старший ребенок также обследован в нашем отделении, морфометрические параметры сердца и его функция у него изменены в меньшей степени, наблюдается хорошая динамика в ответ на лечение.

Клиническое наблюдение № 3

Больная Б. (19.01.11)

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности на фоне хронического тонзиллита, хронического пиелонефрита, острой респираторной вирусной инфекции на 6 неделе беременности, от первых срочных родов. Масса при рождении 3060 г, длина тела 50 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. В период новорожденности отмечалась конъюгационная желтуха.

Наследственность: по линии папы – бабушка умерла в 51 год (д-з: острая дыхательная недостаточность), дедушка умер в 54 года во время третьего инфаркта. Со стороны мамы данных о заболеваниях сердца, хронических заболеваниях у родственников нет.

Анамнез заболевания: Пренатально на 22 неделе гестации на ультразвуковом исследовании плода была выявлена аневризма ЛЖ. На 8 сутки жизни выполнена ЭхоКГ: полость левого желудочка увеличена, КДР ЛЖ 31 мм, КСР ЛЖ 22 мм, нарастание недостаточности митрального клапана до +2.5. Аневризма в области верхушки. ФВ 57%. Мышечный дефект МЖП 4 мм с лево-правым сбросом крови. ООО 3-4 мм с лево-правым сбросом крови. Проплапс трикуспидального клапана с регургитацией (+). Повышена трабекулярность ЛЖ, на хордах и трабекулах гиперэхогенные очаги. Мышечный дефект межжелудочковой перегородки 4 мм с лево-правым сбросом крови. Открытое овальное окно 3-4 мм с лево-правым сбросом крови. Проплапс трикуспидального клапана с регургитацией (+). Повышена

трабекулярность ЛЖ, на хордах и трабекулах гиперэхогенные очаги. Лечение ребенок не получал, от госпитализации родители отказались.

На первом месяце девочка прибавила 1000 г, выросла на 5 см. В возрасте 28 дней ребенок госпитализирован, диагноз: «Врожденный поздний кардит. Изолированный некомпактный губчатый миокард. Дилатационная кардиомиопатия, недостаточность митрального клапана +2.5 (+). Мышечный трабекулярный дефект межжелудочковой перегородки 4 мм с лево-правым сбросом. Открытое овальное окно 3-4 мм. НК 2 Б ст». Лечение: дигоксин, капотен, триампур, антибактериальная и противовоспалительная терапия, тромбоАСС, метипред. На фоне проводимой терапии на ЭхоКГ: КДР ЛЖ 3,1-3,0 см, КСР ЛЖ 2,4-2,5 см, ФВ 42%.

В возрасте 1 месяца 28 дней ребенок поступил в кардиологическое отделение НЦЗД РАМН для уточнения диагноза, выбора тактики дальнейшего лечения. При поступлении вес 4100 г, длина тела 56 см. Обращает на себя внимание: выраженный периоральный цианоз, общая мышечная гипотония, расширение перкуторных границ относительной сердечной тупости, аускультативно систолический шум на верхушке сердца и по левому краю грудины, нижний край печени на 1 см ниже края реберной дуги.

При обследовании по данным ЭКГ перегрузка миокарда ЛЖ, выраженное нарушение процесса реполяризации в миокарде желудочков. На ХМ-ЭКГ отмечается брадикардия в течение суток, 6 изолированных политопных желудочковых и две суправентрикулярные экстрасистолы; 2 паузы от 0.8 до 1.06 сек за счет СА-блокады. По данным ЭхоКГ легочная артерия 11 мм, аорта 12 мм, передняя стенка правого желудочка 2 мм, правый желудочек 8 мм, левый желудочек диаметр диастола/систола 29/22 мм, дефект МЖП мышечный 2 мм, ООС 13 мм, левое предсердие 22 x 24 мм, правое предсердие 16 x 13 мм. Клапаны: регургитация на митральном клапане +1-2, трикуспидальный – норма, легочной артерии – норма, аортальный – норма. Фракция выброса 37%. Некомпактный миокард в

сегментах 16,15,14,13,9,12 с максимальным соотношением толщины некомпактного и компактного слоев миокарда 2,1. Аневризмы левого желудочка (верхушка, задне-боковая стенка). На рентгенограмме кардиоторакальный индекс 67%.

Ребенок консультирован в НЦ ССХ им. Бакулева, данных за патологию коронарных артерий нет. В терапии дигоксин, ингибитор АПФ, диуретики, ацетилсалициловая кислота, курс внутривенного антицитомегаловирусного иммуноглобулина в связи с обнаружением антител класса IgM к цитомегаловирусу в крови в высоком титре. По результатам обследования выставлен диагноз: «Неклассифицируемая кардиомиопатия. Аневризмы левого желудочка. Дефект межжелудочковой перегородки. Открытое овальное окно».

Далее ребенок наблюдался по месту жительства, на фоне проводимой терапии получено улучшение с нормализацией контрактильной функции, произведена постепенная отмена лечения. Вакцинирована по индивидуальному графику. Девочка вновь поступила в отделение кардиологии НЦЗД в октябре 2014 года в возрасте 3 лет 9 месяцев. При поступлении вес 16 кг, рост 100 см. При осмотре отмечены расширение границ относительной тупости сердца - левая граница на 1,5 см кнутри от передней аксиллярной линии, систолический шум по левому краю грудины.

При обследовании по данным ЭКГ неспецифическая внутрижелудочковая блокада, умеренные нарушения процесса реполяризации в миокарде левого желудочка. На холтеровском мониторинговании за сутки зарегистрированы 250 левожелудочковых экстрасистол, в том числе 15 эпизодов бигеминии (максимально до 12 сек) и 173 изолированные экстрасистолы; распределение преимущественно дневное; 2 предсердные экстрасистолы, 5 пауз ритма продолжительностью 1,1-1,3 сек за счет синоатриальной-блокады; умеренное нарушение процесса реполяризации, признаки синдрома ранней реполяризации.

На ЭхоКГ умеренное увеличение левого желудочка по длинной оси и в области апикальных сегментов - КДР ЛЖ 32 мм, КСР 17 мм, остальные полости не расширены. Истончение компактного слоя миокарда левого желудочка в области апикальных и средних сегментов, преимущественно по латеральной стенке, нельзя исключить формирование аневризм. Фракция выброса по Тейхольцу 74%; ФВ по Симпсону 50%. Недостаточность митрального клапана 2 ст. Множественные хорды в полости левого желудочка. На рентгене грудной клетки кардиоторакальный индекс 58%. В терапии: капотен, бета-адреноблокатор, ацетилсалициловая кислота, диуретик. Планируется дальнейшее наблюдение в отделении кардиологии НЦЗД.

Таким образом, у пациента с ранним дебютом заболевания на первом месяце жизни, неизолированной формой болезни, отмечена положительная динамика. Продолжено лечение, учитывается также возможность волнообразного течения болезни, необходимо продолжать тщательный мониторинг состояния ребенка.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Некомпактная кардиомиопатия характеризуется наличием аномального трабекулярного слоя миокарда в левом или правом желудочке. Заболевание сопровождается разными типами ремоделирования сердца: дилатационным, гипертрофическим, рестриктивным или смешанным фенотипом (утолщение стенки левого желудочка, дилатация и сниженная систолическая функция) [5,37,102,123,178]. При этом может развиваться систолическая и диастолическая дисфункция сердца [96,178]. Возможно наличие сопутствующих врожденных пороков сердца у ребенка, такая форма некомпактной кардиомиопатии получила название неизолированной [116].

Заболевание весьма неоднородно по спектру клинических и морфологических признаков, поэтому универсальные диагностические критерии остаются предметом обсуждения. Авторы клинических исследований некомпактной кардиомиопатии основываются на различных диагностических подходах. Выявление некомпактного миокарда правых отделов сердца затруднено в большей степени, т.к. правый желудочек более трабекулярен в норме, и надежные критерии дифференциальной диагностики между нормой и патологией для него отсутствуют [69].

Исследователи не достигли единого мнения о месте некомпактной кардиомиопатии в классификациях кардиомиопатий. Согласно классификации Американской ассоциации сердца некомпактная кардиомиопатия относится к первичным, т.е. генетическим [121]. В пределах номенклатуры Европейского общества кардиологов некомпактная кардиомиопатия относится к «неклассифицируемым», поскольку не ясно, самостоятельное это заболевание, или морфологическая черта, характерная для различных кардиомиопатий [59]. В классификации MOGE(S) некомпактная кардиомиопатия указывается после буквы «М», обозначающей морфо-функциональные признаки болезни, в виде сочетания букв M_{LVNC} [18]. В данном контексте стоит отметить, что не выработана также единая

терминология по отношению к данному заболеванию. В отечественной практике помимо термина «некомпактная кардиомиопатия» можно встретить следующие варианты: «синдром некомпактного миокарда», «некомпактный миокард», «губчатый миокард». В англоязычных источниках упоминаются термины «noncompaction myocardium», «noncompaction cardiomyopathy», «left ventricular noncompaction cardiomyopathy», «hypertrabeculation».

По некоторым данным некомпактная кардиомиопатия является третьей по частоте кардиомиопатией, на втором месте находится гипертрофическая, на первом - дилатационная [129]. В последние годы число диагностированных случаев некомпактной кардиомиопатии в мире значительно увеличилось [37,121,129]. Произошло это в результате повышения разрешающей способности методов визуализации миокарда, позволяющих зафиксировать его трабекулярность, а также благодаря росту осведомленности врачей о заболевании [93,170]. Тем не менее, информированность кардиологов и специалистов ультразвукового исследования о данной патологии все еще остается недостаточной. К тому же симптоматика заболевания сходна с проявлениями дилатационной кардиомиопатии, в связи с этим остаются сложности в дифференциальной диагностике между двумя заболеваниями. Наш опыт показал, что сходство клинической картины приводит к тому, что дети с некомпактной кардиомиопатией нередко наблюдаются с диагнозом «дилатационная кардиомиопатия».

Целью нашего исследования явилось выявление клинических, лабораторных и инструментальных особенностей течения, а также предикторов прогноза при некомпактной кардиомиопатии у детей.

В исследовании участвовало две группы детей: основная группа и группа сравнения.

Критериями включения в основную группу исследования были: 1) возраст пациентов младше 18 лет; 2) соответствие следующим ультразвуковым критериям некомпактной кардиомиопатии

(модифицированная методика на основании подходов Chin T.K. [47] и Jenni R. [104]): двуслойная структура миокарда левого желудочка, состоящая из компактного и некомпактного слоев; отношение толщины некомпактного слоя к компактному более двух (измерения в конце диастолы по короткой оси левого желудочка или в четырехкамерной позиции); заполнение межтрабекулярных пространств кровью из полости левого желудочка и визуализация кровотока по персистирующим синусоидам в режиме цветового доплеровского картирования; 3) ремоделирование миокарда по дилатационному фенотипу. Мы не включали пациентов в исследование в случае обнаружения определенной сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, приводящей к увеличению постнагрузки на миокард левого желудочка, а также при наличии профессиональных занятий спортом в анамнезе, при наличии 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 указанных критериев в основную группу исследования в период с сентября 2011 по май 2015 года включили 48 детей с некомпактной кардиомиопатией. Пациенты находились на обследовании и лечении в кардиологическом отделении ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России. По объему это самое крупное исследование некомпактной кардиомиопатии в популяции детей, проживающих на территории Российской Федерации. Группу сравнения составили 50 пациентов с дилатационной кардиомиопатией.

Таким образом, две группы детей в исследовании обладали одинаковым фенотипом ремоделирования сердца. На сегодняшний день течение болезни при дилатационной кардиомиопатии является более изученным, в связи с чем выявление отличий течения болезни у детей с некомпактной кардиомиопатией от таковых при дилатационной представляет научный и практический интерес.

Из 48 пациентов с некомпактной кардиомиопатией, вошедших в исследование, 12-ти детям диагноз был поставлен в период с 2005 по 2009 год, а 36-ти с 2010 по 2014 год (рис. 25), что отображает описанную выше картину увеличения диагностированных случаев заболевания.

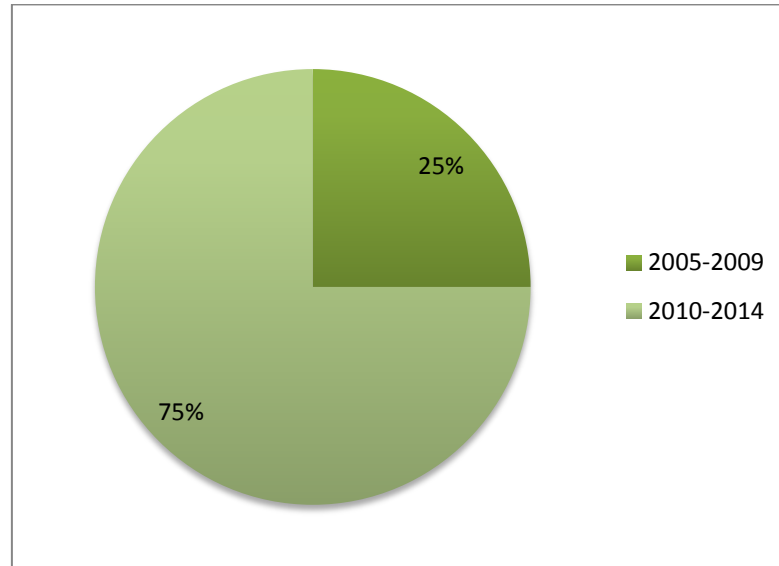


Рис. 25. Количество диагностированных случаев некомпактной кардиомиопатии в отделении кардиологии НЦЗД.

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 (ИКР 3-69), после чего через 7 месяцев (ИКР 3-36) дети поступили в НЦЗД. В группе сравнения заболевание выявлялось в среднем на 7 месяце жизни (ИКР 3-18), последующий период времени до момента госпитализации в наш центр составлял 6,5 месяцев (ИКР 2,0-14,5). Для перечисленных факторов – пола пациентов, возраста выявления заболевания и временного промежутка от выявления заболевания до госпитализации в нашу клинику значимой разницы между группами найдено не было.

При анализе анамнестических данных установлено, что дети обеих групп в большинстве случаев (27; 56,2% в основной группе и 39; 78% в группе сравнения) дебютировали с выраженной симптоматикой сердечной недостаточности, однако обнаружение заболевания на этапе уже клинически развернутой картины заболевания было более характерно для детей с дилатационной кардиомиопатией. Соответственно, случайное обнаружение заболевания было более характерным для детей с некомпактной кардиомиопатией (21; 44%), чем для детей с дилатационной кардиомиопатией (11; 22%) ($p=0,022$).

Большинство ($n=28$) пациентов с некомпактной кардиомиопатией поступили в нашу клинику с направляющим диагнозом дилатационной кардиомиопатии, т.е. некомпактная кардиомиопатия по месту жительства обнаружена не была. Еще 12 детей поступили уже с подозрением на некомпактную кардиомиопатию, остальные 8 пациентов были направлены с указанием следующих диагнозов: кардит ($n=3$), дивертикул левого желудочка/рабдомиома? ($n=1$), состояние после перенесенного инфаркта миокарда ($n=1$), врожденный порок сердца ($n=3$).

На момент первой госпитализации в наш центр пациенты с некомпактной кардиомиопатией, возраст которых на тот момент составлял в среднем 57 месяцев жизни (ИКР 12-118), были старше пациентов с дилатационной кардиомиопатией, средний возраст которых при первом поступлении в наш институт 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 исследования, однако точную информацию о заболевании родители предоставить не могли. 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 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, точную информацию о котором предоставить не могли. 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. Таким образом, мы не нашли разницы между группами по частоте встречаемости в семейном анамнезе всех перечисленных заболеваний и состояний.

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. Стоит отметить, что существует вероятность невыявленной некомпактной кардиомиопатии в связи с трудностями диагностики и давностью событий.

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 первичная задержка психомоторного развития. Психомоторная задержка у детей с некомпактной кардиомиопатией описана Wald и соавт. (2004) [186], Ichida и соавт. (1999) [96], а также Chin и соавт. (1990) [47]. Во многих работах подобные нарушения не описываются [37,102,116,123,141]. Вероятно, отсутствие единых диагностических критериев приводит к набору различных популяций пациентов в клинические исследования.

По результатам обследования детей на момент первого поступления в наш центр недостаточность кровообращения I стадии отмечена у 10 (20,8%) детей с некомпактной и 1 (2%) ребенка с дилатационной кардиомиопатией, недостаточность кровообращения IIА стадии встречалась у 24 (50%) и 37 (74%) пациентов, 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. Статистическое сравнение показало, что в основной группе пациентов недостаточность кровообращения I стадии встречалась чаще, а IIА стадии, напротив, реже, чем в группе сравнения. Частота встречаемости недостаточности кровообращения IIБ и III стадии значимо не отличалась. Учитывая полученные данные, мы можем говорить о том, что дети с дилатационной кардиомиопатией впервые поступали в нашу клинику в несколько более тяжелом состоянии, чем дети с некомпактной кардиомиопатией.

По данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы на момент первого поступления в НЦЗД в обеих группах 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 на момент первой госпитализации в наш центр в двух группах детей чаще отмечалась тахикардия (19 (44%) детей в основной группе, 16 (50%) детей в группе сравнения). Брадикардия была более характерна для некомпактной кардиомиопатии (12; 28%), чем дилатационной (2; 6%) ($p=0,019$). В ходе наблюдения и лечения разница частоты сердечных сокращений между группами нивелировалась: к последней госпитализации в нашу клинику 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. Стоит отметить, что согласно данным литературы, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта описан в основном для некомпактной кардиомиопатии в детском возрасте [33,96,97,106,127].

Другим отличием электрокардиографических данных суточного мониторинга на начало наблюдений между группами явилась 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 в основной группе детей или же быть непосредственно результатом нарушенной миокардиальной структуры, в том числе и изменений со стороны проводящей системы сердца. Аритмогенным субстратом могут служить и участки субэндокардиального фиброза [39,132].

Разницы в частоте наблюдения желудочковой тахикардии в двух группах на момент первой госпитализации в наш центр отмечено не было ($p=1,0$). Желудочковая тахикардия в основной группе была зафиксирована в первую госпитализацию в нашу клинику у 5 детей, еще у 10 пациентов в течение последующего наблюдения, в среднем через 28 месяцев от момента первого поступления в НЦЗД (диапазон 3-194 месяца). В группе сравнения в

первую госпитализацию в наше отделение пароксизмы желудочковой тахикардии были выявлены также у 5 детей, еще у 3 детей во время последующего наблюдения (через 5 месяцев у одного ребенка, 28 месяцев - у второго и 40 месяцев - у третьего пациента).

При последующем анализе электрокардиографических данных суточного мониторирования у детей с некомпактной кардиомиопатией мы применили кластерный анализ, в результате которого дети из основной группы были разделены на две подгруппы, отличавшиеся друг от друга по набору признаков. Определяющим различием 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 как менее благоприятная по клинической симптоматике. Эти данные были позже 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 в наш институт 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 в обеих группах, о чем свидетельствовали статистически значимые отрицательные корреляционные связи между длительностью срока и размерами левого желудочка.

Фракция выброса левого желудочка не отличалась между группами в начале нашего наблюдения, ее среднее значение составляло 37% в обеих группах. Анализ показал положительную корреляцию фракции выброса с длительностью наблюдения в группе детей с дилатационной кардиомиопатией ($r_{xy} = 0,146$; $p = 0,008$). Другими словами, с увеличением срока наблюдения у детей группы сравнения возрастала фракция выброса

левого желудочка. Похожей положительной динамики при некомпактной кардиомиопатии мы не отметили.

Недостаточность митрального клапана на момент первой госпитализации в наш центр в основной группе (8; 17%) встречалась реже, чем в группе сравнения (20; 40%) ($p=0,006$). Среди пациентов с некомпактной кардиомиопатией реже отмечалась также и недостаточность трикуспидального клапана любой степени (6; 72%), чем у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (30; 62%) ($p=0,007$). В процессе наблюдения и терапии в группе детей с дилатационной кардиомиопатией степень недостаточности атриовентрикулярных клапанов снижалась, таким образом, наблюдалась положительная динамика в ответ на терапию. На это указывали отрицательные корреляционные связи показателей с длительностью наблюдения, найденные в группе сравнения и обладавшие статистической значимостью.

На сегодняшний день 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 [1,134]. Как известно, уровень натрийуретических пептидов повышается вследствие увеличения пред- и постнагрузки на миокард и растяжения стенки желудочка, а также опосредован влиянием ренин-ангиотензиновой системы и нейроэндокринной перегрузки. Высокий уровень NT-proBNP служит независимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью [25,53,55]. Е.Н. Архипова (2012) констатировала у детей с некомпактной кардиомиопатией, при равных других параметрах, более высокое содержание NT-proBNP, чем у детей с хронической сердечной недостаточностью без признаков некомпактной кардиомиопатии [1]. Нам неизвестны подобные исследования содержания натрийуретического пептида у пациентов с некомпактной кардиомиопатией в детском возрасте. Существуют работы, в

которых изучен уровень NT-proBNP при некомпактной кардиомиопатии во взрослой популяции, однако их число крайне мало [177].

В настоящей работе выполнено сравнение уровня содержания NT-proBNP в сыворотке крови в двух группах пациентов на момент первой госпитализации в наше отделение и во время повторного наблюдения, кроме того проанализированы различия между группами в характере взаимосвязи уровня пептида с длительностью наблюдения, а также фракцией выброса.

В первую госпитализацию в наш центр уровень NT-proBNP (после удаления «выскакивающих» значений) был ниже в группе детей с некомпактной кардиомиопатией, чем с дилатационной ($p=0,009$). Отрицательные корреляционные связи 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 значимо не изменился. Со временем, на продолжающейся терапии уровень NT-proBNP у детей с некомпактной кардиомиопатией (медиана 412,0) стал, напротив, выше, чем в группе сравнения (медиана 133,0) ($p<0,001$). Известно, что риск неблагоприятного исхода прямо пропорционален концентрациям NT-proBNP, и более низкие концентрации пептида, следующие за лечением, ассоциированы с улучшением прогноза (Troughton 2014). По некоторым данным уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида после лечения является более точным предиктором прогноза, чем измеренный на начало лечения [25,53,55]. Учитывая вышеуказанные данные литературы и описанные результаты нашего исследования, мы можем говорить 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 несколько более тяжелом состоянии детей с дилатационной кардиомиопатией, чем с некомпактной на момент поступления под наше наблюдение. При этом систолическая дисфункция левого желудочка в двух группах была выражена в одинаковой степени. В процессе наблюдения и лечения мы отметили положительную динамику в состоянии детей с дилатационной кардиомиопатией по данным лабораторных и инструментальных обследований. В группе пациентов с некомпактной кардиомиопатией состояние пациентов оставалось стабильным.

Зависимость содержания в крови NT-proBNP от фракции выброса по Тейхольцу в группе пациентов с дилатационной кардиомиопатией оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Полученные для этой группы детей данные согласовываются с результатами работы Е.Н. Архиповой (2012), в которой продемонстрирована отрицательная корреляция содержания NT-proBNP в сыворотке крови с фракцией выброса левого желудочка у детей с хронической сердечной недостаточностью [1]. Интересно, что в отличие от группы сравнения в основной группе детей мы не увидели аналогичной закономерности, т.к. взаимосвязь между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови и значением фракции выброса левого желудочка в этой группе оказалась слабой и статистически незначимой. Более слабая зависимость между двумя показателями при некомпактной кардиомиопатии может указывать на вмешательство других факторов, в том числе диастолической дисфункции левого желудочка, а также правожелудочковой недостаточности, которые не оценивались в нашем исследовании. Кроме того, более слабая взаимосвязь между уровнем N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, синтезируемого кардиомиоцитами желудочков сердца, и фракцией выброса левого желудочка может быть объяснена

особенностями метаболических процессов, протекающих в кардиомиоцитах некомпактного слоя миокарда ввиду их возможной незрелости либо специфической архитектоники некомпактного миокарда. Тем не менее, данное предположение требует дополнительных исследований.

Одним из распространенных проявлений некомпактной кардиомиопатии у взрослых пациентов считаются тромбоемболические осложнения. Кроме того, непосредственно хроническую сердечную недостаточность также традиционно связывают с повышенным риском тромбоемболических событий [54]. При сравнении частоты тромбообразования в двух группах детей в нашем исследовании, оказалось, что частота тромбозов при некомпактной кардиомиопатии (16,7%) в 4 раза превышала частоту данного осложнения при дилатационной кардиомиопатии (4,0%), и различие между группами обладало статистической значимостью ($p=0,039$).

Следующие факторы, известные как триада Вирхова, могут способствовать тромбозу при обоих заболеваниях: 1) измененный характер кровотока, 2) аномалии сосудистой стенки и 3) нарушение реологических свойств крови [23]. Как снижение систолической функции сердца, так и расширение его полостей при кардиомиопатиях приводят к замедлению кровотока в сердце, а также в периферических сосудах, что является мощным фактором, предрасполагающим к формированию тромбов. На реологических свойствах крови сказываются активация нейроэндокринных факторов, хронический оксидативный стресс и провоспалительные изменения, отмеченные при хронической сердечной недостаточности [54]. Замечено, что при дилатационной кардиомиопатии у детей активируется система свертывания и существует обратная взаимосвязь степени ее активации с функцией левого желудочка [45]. Неизвестно, есть ли подобная связь при некомпактной кардиомиопатии. Выдвинуто предположение, что при последней к тромбозу могут дополнительно предрасполагать турбулентный поток крови и участки застоя крови в желудочках, обусловленные

патологическими трабекулами [47]. Но в ходе проведенного анализа 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, влияния которых на частоту тромбообразования в основной группе найдено не было, оказались пол ребенка ($p=0,345$), характер обнаружения заболевания ($p=0,542$), форма некомпактной кардиомиопатии ($p=0,343$), а также принадлежность к одному из полученных кластеров по данным холтеровского мониторирования ($p=0,384$).

По данным анализа генотипы полиморфных маркеров генов, кодирующих коагуляционный фактор , коагуляционный фактор V, субъединицу интегрин тромбоцитов, ингибитор активатора плазминогена типа 1, бета-фибриноген, редуктазу 5, 10-метилтетрагидрофолата, в группах детей с некомпактной и дилатационной кардиомиопатией не различались ($p>0,05$ для всех). Соответственно, мы можем также исключить влияние указанных факторов на различия в частоте тромбообразования между группами.

Выявлена зависимость частоты тромботических осложнений от возраста выявления заболевания ($p=0,038$). Последующий анализ показал критический возраст – по достижении 13-ти лет прогнозируется резкий рост частоты тромбообразования в группе детей с некомпактной кардиомиопатией. Как известно, возрастной фактор играет большую роль в состоянии свертывающей системы [22]. Гемостаз новорожденного и ребенка младшего возраста разительно отличается от такового у старших детей и взрослых [22]. По сравнению со знаниями, накопленными для взрослых, нынешнее понимание свертывающей системы детей младшего возраста остается недостаточным [22]. Для венозной тромбоэмболии в педиатрии большинство исследователей отмечают два пика частоты события - в возрасте до одного года и в подростковом возрасте [44]. А легочная эмболия,

тромбоз глубоких вен и их комбинация чаще встречаются у детей первого года жизни и подростков от 15 до 17 лет, чем у детей в возрасте от 2 до 14 лет [165]. Все вышеперечисленное свидетельствует о значимости возрастного фактора для частоты тромбоэмболических событий различного генеза.

Полученные данные говорят о влиянии возрастного фактора и на случаи тромботических осложнений при некомпактной кардиомиопатии. Данное обнаружение требует дальнейшего исследования с целью поисков патофизиологических механизмов, лежащих в его основе.

В неодинаковых возрастных диапазонах возможна манифестация различных наследственных тромбофилий у детей [98]. Для изученных в данной работе полиморфных маркеров генов системы гемостаза влияния на частоту тромбообразования в основной группе, как сказано выше, обнаружено не было, но не исключено, что другие наследственные тромбофилические состояния могут сыграть патогенетическую роль.

Вопрос о необходимости назначения противосвертывающей терапии пациентам с некомпактной кардиомиопатией на сегодняшний день не решен [135,138]. Учитывая высокую прогнозируемую частоту развития тромбозов в основной группе нашего исследования, антиромботическая терапия при дилатационном фенотипе некомпактной кардиомиопатии представляется целесообразной. У детей основной группы, получавших антиагрегантную терапию и терапию антикоагулянтами непрямого действия (38 пациентов, 79%) в нашем исследовании, не зафиксировано геморрагических осложнений.

В большинстве сообщений о течении некомпактной кардиомиопатии у детей в специализированных стационарах уровень смертности высок и варьирует от 7 до 20% [37,65,96,102,116,123,141,181,186]. В национальном австралийском исследовании детских кардиомиопатий кумулятивная частота внезапной сердечной смерти за 15 летний срок была наиболее высока для некомпактной кардиомиопатии – 23%, затем для рестриктивной – 12%, для гипертрофической – 6% и дилатационной – 5% [30]. При выделении групп

пациентов по типам ремоделирования, смертность детей с дилатационным фенотипом или смешанным, с признаками дилатации, оказалась значительно выше, чем с гипертрофическим фенотипом или нормальными морфометрическими параметрами сердца [37,102]. Так, согласно Jefferies и соавт., пятилетний уровень смертности/трансплантации у детей с дилатационным фенотипом составил 43% [102]. А пятилетняя выживаемость детей с некомпактной кардиомиопатией и дилатационным фенотипом в публикации Bresci и соавт. равна 63% [37]. В связи с этим, отдельное исследование данной когорты пациентов представляет большой интерес. В нашем наблюдении расчетная пятилетняя выживаемость детей с дилатационным фенотипом некомпактной кардиомиопатии оказалась несколько выше и составила 80,9%, а десятилетняя – 75,5%.

Всего летальный исход был зафиксирован у 11 из 48 пациентов основной группы, что составило 23%, и превысило число случаев в группе сравнения, где летальный исход произошел 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. 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 в основной группе. В результате выявлены факторы, влияющие на вероятность летального исхода при некомпактной кардиомиопатии с дилатационным фенотипом в данной когорте:

- 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 Brescia и соавт. данным, дети с некомпактной кардиомиопатией, манифестировавшие на первом году жизни, имели значительно более высокий уровень летальности, что противоречит нашим наблюдениям [37]. При этом дебют болезни на первом году жизни с систолической дисфункцией и с желудочковыми аритмиями предсказывала особенно плохой прогноз с 12-кратным возрастанием риска смерти [37]. Что удивительно, существует третий вариант заключения на этот счет. Jefferies и соавт. (2015) [102], а также McMahon и соавт. (2007) [123] сообщают, что возраст ребенка на момент постановки диагноза не показал 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. Схожие результаты были опубликованы Punp и соавт. (2010) [142].

Третьим прогностическим фактором явилась принадлежность пациента ко второй подгруппе (кластеру) по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы, характеризовавшейся 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 получены Brescia и соавт., в работе которых риск летального исхода увеличивался при наличии аритмий, с четырехкратным его возрастанием среди детей с документированной желудочковой тахикардией [37]. 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 [37]. Однако Oechslin и соавт. для взрослых пациентов с некомпактной кардиомиопатией подобной закономерности найдено не было [131], это может быть связано с меньшей численностью пациентов в проведенных исследованиях или же особенностями течения болезни у взрослых больных.

Наконец, наличие тромбоза полостей сердца/крупных артерий в анамнезе ребенка повышало риск смертельного исхода, что согласовывается с аналогичной закономерностью в целом для пациентов с заболеваниями сердца. Как известно, тромбоэмболические осложнения ухудшают течение заболевания и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью [117].

Влияния следующих факторов на риск смерти обнаружено не было: пол ребенка ($p=0,194$), характер обнаружения заболевания (случайное/при наличии клинической симптоматики) ($p=0,137$), возраст на момент первой госпитализации в нашу клинику ($p=0,943$), 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 ($p>0,05$ для всех).

Данные в отношении прогностической незначимости количества некомпактных сегментов миокарда, полученные нами, совпадают с работами двух авторов [5,67], но противоречат результатам двух других исследовательских групп [20,66]. Соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда, принятое в некоторых работах [66,142,186] значимым прогностическим фактором летального исхода, не продемонстрировало в нашем исследовании и в ряде других работ [5,13] аналогичной роли. Lixue и соавт. (2014) считают, что противоречивость данных о прогностической роли характеристик некомпактного слоя миокарда указывает 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 электро-механической активацией в каждом вовлеченном сегменте [118].

Помимо прогностической значимости соотношения толщины некомпактного и компактного слоев миокарда, мы изучили его взаимосвязь с некоторыми факторами. Отмечена тенденция к более высокому значению показателя у девочек, но уровень значимости не достиг критического значения ($p=0,062$). В работе не было выявлено также взаимосвязи 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. О двух последних подробнее сказано выше.

Таким образом, в нашем исследовании изучены клинические и лабораторно-инструментальные данные в двух группах детей - с некомпактной кардиомиопатией, характеризующейся наличием аномального трабекулярного слоя, и с дилатационной кардиомиопатией. При этом две группы детей обладали одинаковым, дилатационным, фенотипом

ремоделирования сердца. Произведено сравнение полученных данных, выявлены различия в динамике эхокардиографических и электрокардиографических показателей, изменениях уровня NT-proBNP в крови, частоте тромботических осложнений. Проанализированы генотипы полиморфных маркеров ряда генов, ответственных за факторы свертывания, не выявлено отличий между группами. Мы не обнаружили также значимой разницы в частоте летальных исходов в двух группах, что не позволяет сделать вывод о более тяжелом прогнозе для одного из заболеваний. В группе детей с некомпактной кардиомиопатией выявлены факторы, обладающие прогностическим значением, что позволит определить группу детей, требующих наиболее интенсивного наблюдения и лечения.

Ограничения исследования:

Необходимо учитывать возможное включение более тяжелых пациентов в исследование, предопределенное еще на этапе направления пациента в централизованный специализированный стационар, что может повлиять на оценку риска летального исхода и перечень выявленных факторов риска его наступления. Частота случаев выявления некомпактной кардиомиопатии растет, требуется продолжение исследования с увеличением выборки пациентов. Следует также подчеркнуть отсутствие консенсуса в отношении диагностических критериев некомпактной кардиомиопатии, что может послужить причиной включения отличающейся патологии в работы разных авторов и быть источником противоречивых выводов об исходах болезни у детей с некомпактной кардиомиопатией. Дополнительные исследования необходимы для разработки более точных критериев диагностики заболевания. Остается неясным течение болезни и прогноз у детей с трабекулярностью миокарда, характеристики которой не позволяют диагностировать некомпактную кардиомиопатию.

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 , коагуляционный фактор V, субъединицу 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 невропатолога и генетика для исключения наследственной синдромальной патологии и первичной задержки психомоторного развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипова Е.Н. Закономерности изменения содержания NT-proBNP и их диагностическая значимость у детей с хронической сердечной недостаточностью: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.2012. 118 с.
2. Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Гагарина Н.В., Коган Е.А., Сулимов В.А., Фролова Ю.В., Дземешкевич С.Л., Заклязьминская Е.В., Мершина Е.А., Сеницын В.Е., Куприянова А.Г., Зайденов В.А., Донников А.Е. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома Кардиология 11'2012: 17-26
3. Ерохина М.Г. Некомпактный миокард левого желудочка: структурно-функциональное состояние миокарда и особенности клинических проявлений: Автореф. Дис. Канд. Мед. Наук.
4. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Козиолова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревешвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожаков Г.И., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Журнал Сердечная Недостаточность. Том 14, №7 (81), 2013г. С 379-472.
5. Сильнова И.В. Ультразвуковая диагностика некомпактного миокарда у детей. Автореф. Дис. Канд. Мед. Наук. М. 2012. 23 с.
6. Сугак. А.Б. Ультразвуковая диагностика поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ревматическими болезнями: Автореф. дис. доктора. мед. наук. – М.2011
7. Adwani S.S., Whitehead B.F., Rees P.G., Morris A., Turnbull D.M., Elliott M.J., de Leval M.R. Heart transplantation for Barth syndrome. *Pediatr. Cardiol.* 1997. 18:143-145

8. Agmon Y., Connolly H.M., Olson L.J., Ison L.J., Khandheria B.K., Seward J.B. Noncompaction of the ventricular myocardium. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1999. 12: 859-63.
9. Alehan D. Clinical features of isolated left ventricular noncompaction in children. *Int J Cardiol.* 2004 Nov; 97(2): 233-7.
10. Alhabshan F., Smallhorn J.F., Golding F., Musewe N., Freedom R.M., Yoo S.J. Extent of myocardial non-compaction: comparison between MRI and echocardiographic evaluation. *Pediatr. Radiol.* 2005. 35: 1147–51.
11. Ali S.K., Abu-Sulaiman R., Agouba R.B. Noncompaction cardiomyopathy: A new mechanism for mitral regurgitation with distinct clinical, echocardiographic features and pathological correlations. *J Saudi Heart Assoc.* 2015 Apr; 27(2): 71-8.
12. Allenby P.A., Gould N.S., Schwartz M.F., Chiemmongkoltip P. Dysplastic cardiac development presenting as cardiomyopathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1988. 112: 1255–8.
13. Amzulescu M.S., Rousseau M.F., Ahn S.A., Boileau L., de Meester de Ravenstein C., Vancraeynest D., Pasquet A., Vanoverschelde J.L., Pouleur A.C., Gerber B.L. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: A CMR Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015 Aug; 8(8): 934-46.
14. André F., Burger A., Loßnitzer D., Buss S.J., Abdel-Aty H., Gianntisis E., Steen H., Katus H.A. Reference values for left and right ventricular trabeculation and non-compacted myocardium. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 15. 185: 240-7
15. André F., Burger A., Loßnitzer D., Buss S.J., Abdel-Aty H., Gianntisis E., Steen H., Katus H.A. Reference values for left and right ventricular trabeculation and non-compacted myocardium. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 15;185:240-7.
16. Angelini A., Melacini P., Barbero F., Thiene G. Evolutionary persistence of spongy myocardium in humans. *Circulation.* 1999. 99: 2475.

17. Aras D., Tufekcioglu O., Ergun K., Ozeke O., Yildiz A., Topaloglu S., Deveci B., Sahin O., Kisacik H.L., Korkmaz S. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J. Card. Fail.* 2006. 12: 726–33.
18. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol.* 2014 Oct 28; 64(17): 1840-50.
19. Arbustini E., Narula N., Dec G.W., Reddy K.S., Greenberg B., Kushwaha S., Marwick T., Pinney S., Bellazzi R., Favalli V., Kramer C., Roberts R., Zoghbi W.A., Bonow R., Tavazzi L., Fuster V., Narula J. The MOGE(S) Classification for a phenotype–genotype nomenclature of cardiomyopathy. Endorsed by the World Heart Federation // *J Am Coll Cardiol.* 2013. №62. P. 2046–2072.
20. Arunamata A., Punn R., Cuneo B., Bharati S., Silverman N.H. Echocardiographic diagnosis and prognosis of fetal left ventricular noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Jan; 25(1): 112-20.
21. Ashrith G., Gupta D., Hanmer J., Weiss R.M. Cardiovascular magnetic resonance characterization of left ventricular non-compaction provides independent prognostic information in patients with incident heart failure or suspected cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014 Oct 2; 16:64.
22. Attard C., van der Straaten T., Karlaftis V., Monagle P., Ignjatovic V.J. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. *Thromb Hemost.* 2013 Oct. №11(10). P: 1850-4
23. Bagot C.N., Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008. 143:180–190.
24. Baker G.H., Pereira N.L., Hlavacek A.M. et al. Transthoracic realtime three-dimensional echocardiography in the diagnosis and description of noncompaction of ventricular myocardium// *Echocardiography.* 2006. V.23 P.490–4.

25. Balion C., Don-Wauchope A., Hill S., Santaguida P.L., Booth R., Brown J.A., Oremus M., Ali U., Bustamam A., Sohel N., McKelvie R., Raina P. et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure, AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2013 Nov. Report No.: 13(14)-EHC118-EF.
26. Belanger A.R., Miller M.A., Donthireddi U.R., Najovits A.J., Goldman M.E. New classification scheme of left ventricular noncompaction and correlation with ventricular performance. *Am. J. Cardiol.* 2008. №102. P.92-96.
27. Bellavia D., Michelena H.I., Martinez M. Pellikka P.A., Bruce C.J., Connolly H.M., Villarraga H.R., Veress G., Oh J.K., Miller F.A. Speckle myocardial imaging modalities for early detection of myocardial impairment in isolated left ventricular non-compaction. *Heart.* 2010. V. 96. P.440–7.
28. Bernanke D.H., Velkey J.M. Development of the coronary blood supply: changing concepts and current ideas. *Anat. Rec.* 2002. 269: 198–208.
29. Bertini M., Ziacchi M., Biffi M. et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on dilated cardiomyopathy with isolated ventricular non-compaction. *Heart.* 2011. 97: 295-300.
30. Bharucha T., Lee K.J., Daubeney P.E., Nugent A.W., Turner C., Sholler G.F., Robertson T., Justo R., Ramsay J., Carlin J.B., Colan S.D., King I., Weintraub R.G., Davis A.M, Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study // *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jun 2. №65(21). P:2302-10
31. Bhat T., Costantino T., Bhat H., Olkovsky Y., Akhtar M., Teli S. Long-term myocardial recovery after mitral valve replacement in noncompaction cardiomyopathy. *J Cardiothorac Surg.* 2011; 6:124.
32. Biagini E., Ragni L., Ferlito M. et al. Different types of cardiomyopathy associated with isolated ventricular noncompaction. *Am. J. Cardiol.* 2006. 98. P.821–824.
33. Bleyl S.B., Mumford B.R., Brown-Harrison M.C., Pagotto L.T., Carey J.C., Pysner T.J., Ward K., Chin T.K. Xq28-linked noncompaction of the left

- ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals// *Am. J. Med. Genet.* 1997. №72. P. 257–265.
34. Borges A., Kivelitz D., Baumann G. Isolated left ventricular noncompaction: cardiomyopathy with homogeneous transmural and heterogeneous segmental perfusion. *Heart.* 2003. 89 - e21.
 35. Borreguero L., Corti R., de Soria R., Osende J.I., Fuster V., Badimon J.J. Images in cardiovascular medicine. Diagnosis of isolated noncompaction of the myocardium by magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002 May 28; 105(21): E177-8.
 36. Boyd M.T., Seward J.B., Tajik A.J., Edwards W.D. Frequency and location of prominent left ventricular trabeculations at autopsy in 474 normal human hearts: implications for evaluation of mural thrombi by two-dimensional echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987. 9(2). P.323–6.
 37. Brescia S.T., Rossano J.W., Pignatelli R., Jefferies J.L., Price J.F., Decker J.A., Denfield S.W., Dreyer W.J., Smith O., Towbin J.A., Kim J.J. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation.* 2013 Jun 4; 127(22): 2202-8.
 38. Buckingham M., Meilhac S., Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat. Rev. Genet.* 2005. 6: 826–35.
 39. Burke A., Mont E., Kutys R., Virmani R. Left ventricular noncompaction: a pathologic study of 14 cases. *Hum. Pathol.* 2005. №36. P.403–411
 40. Caliskan K. Noncompaction cardiomyopathy, a frequently overlooked entity (...but beware of over diagnosis!) *Neth Heart J.* 2012 Oct; 20(10): 387-8.
 41. Caliskan K., Balk A.H.M.M., Jordaens L., Szili-Torok T. Bradycardiomyopathy: the case for a causative relationship between severe sinus bradycardia and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010 Jul; 21(7): 822-4.
 42. Captur G., Muthurangu V., Cook C., Flett A.S., Wilson R., Barison A., Sado D.M., Anderson S., McKenna W.J., Mohun T.J., Elliott P.M., Moon J.C.

- Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 May 10;15:36.
43. Caselli S., Attenhofer Jost C.H., Jenni R., Pelliccia A. Left Ventricular Noncompaction Diagnosis and Management Relevant to Pre-participation Screening of Athletes. *Am J Cardiol.* 2015 Sep 1; 116(5): 801-8.
 44. Chan A.K., Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012. P:439-43
 45. Chen K., Williams S., Chan A.K., Mondal T.K. Thrombosis and embolism in pediatric cardiomyopathy. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 2013. № 24. P:221–230
 46. Chen R., Tsuji T., Ichida F., Yu X., Watanabe S., Hirono K., Tsubata S., Hamamichi Y., Ohta J., Imai Y., Bowles N.E., Miyawaki T., Towbin J.A. Noncompaction study collaborators. Mutation analysis of the G4.5 gene in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Mol. Genet. Metab.* 2002. 77: 319–325.
 47. Chin T.K., Perloff J.K., Williams R.G., Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation.* 1990. № 82. P 507 -513.
 48. Conraads V., Paelinck B., Vorlat A., Goethals M., Jacobs W., Vrints C. Isolated non-compaction of the left ventricle: a rare indication for transplantation. *J. Heart Lung. Transplant.* 2001. №20. P.904–7.
 49. Czosek R.J., Spar D.S., Khoury P.R., Anderson J.B., Wilmot I., Knilans T.K., Jefferies J.L. Outcomes, arrhythmic burden and ambulatory monitoring of pediatric patients with left ventricular non-compaction and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2015 Apr 1. 115(7): 962-6.
 50. Daimon Y., Watanabe S., Takeda S., Hijikata Y., Komuro I. Two-layered appearance of noncompaction of the ventricular myocardium on magnetic resonance imaging. *Circ J.* 2002 Jun; 66(6): 619-21.
 51. Dawson D.K., Maceira A.M., Raj V.J. et al. Regional thicknesses and thickening of compacted and trabeculated myocardial layers of the normal left

- ventricle studied by cardiovascular magnetic resonance. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2011. 4. P. 139–46.
52. Dellegrottaglie S., Pedrotti P., Roghi A., Pedretti S., Chiariello M., Perrone-Filardi P. Regional and global ventricular systolic function in isolated ventricular non-compaction: pathophysiological insights from magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2012; 158: 394–399.
 53. Di Angelantonio E., Chowdhury R., Sarwar N., Ray K.K., Gobin R., Saleheen D., Thompson A., Gudnason V., Sattar N., Danesh J. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009; 120(22): 2177–87.
 54. Dotsenko O., Kakkar V.V. Antithrombotic therapy in patients with chronic heart failure: rationale, clinical evidence and practical implications. *J Thromb Haemost*. 2007 Feb; 5(2): 224-31
 55. Doust J.A., Pietrzak E., Dobson A., Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: Systematic review. *BMJ*. 2005; 330(7492): 625–7.
 56. Dusek J., Ostadal B., Duskova M. Postnatal persistence of spongy myocardium with embryonic blood supply. *Arch. P t hol*. 1975. №99. P.312–317.
 57. Eidem B.W. Noninvasive evaluation of left ventricular noncompaction: what's new in 2009? *Pediatr. Cardiol*. 2009. 30. P. 682–689.
 58. Eisenberg L.M., Markwald R.R. Cellular recruitment and the development of the myocardium. *Dev. Biol*. 2004. 274: 225–32.
 59. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kühl U., Misch B., McKenn W.J., Monserr t L., P n kuweit S., Rapezzi C., Seferovic P., Tavazzi L., Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases// *Eur. He rt J*. 2008. №29. P. 270–276.

60. Engberding R., Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am. J. Cardiol.* 1984. №53. P.1733–1734
61. Engberding R., Stollberger C., Ong P., Yelbuz T.M., Gerecke B.J., Breithardt G. Isolated noncompaction cardiomyopathy. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010. V.107. P.206–13.
62. Engberding R., Yelbuz M.T., Breithardt G. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium. A review of the literature two decades after the initial case description. *Clin. Res. Cardiol.* 2007. 96: 481–8.
63. Enriquez S.G., Entem F.R., Cobo M., Olalla J.J. Uncommon etiology of syncope in a patient with isolated ventricular noncompaction. *PACE.* 2007. 30: 577–9.
64. Epstein A.E., DiMarco J.P., Ellenbogen K.A., Estes N.A. 3rd, Freedman R.A., Gettes L.S., Gillinov A.M., Gregoratos G., Hammill S.C., Hayes D.L., Hlatky M.A., Newby L.K., Page R.L., Schoenfeld M.H., Silka M.J., Stevenson L.W., Sweeney M.O., Tracy C.M., Epstein A.E., Darbar D., Di Marco J.P., Dunbar S.B., Estes N.A. 3rd, Ferguson T.B. Jr, Hammill S.C., Karasik P.E., Link M.S., Marine J.E., Schoenfeld M.H., Shanker A.J., Silka M.J., Stevenson L.W., Stevenson W.G., Varosy P.D.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 22;61(3):e6-75.
65. Ergul Y., Nisli K., Demirel A., Varkal M.A., Oner N., Dursun M., Dindar A., Aydogan U., Omeroglu R.E. Left ventricular non-compaction in children and

- adolescents: clinical features, treatment and follow-up. *Cardiol J.* 2011; 18(2): 176-84
66. Espinola-Zivlet N., Soto M.E., Castellanos L.M., Játiva-Chávez S., Keirns C. Non-compacted cardiomyopathy: clinical-echocardiographic study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006 Sep 26; 4: 35.
67. Fazio G, Corrado G, Novo G, Zachara E, Rapezzi C, Sulafa AK, Sutera L, D'angelo L, Visconti C, Stollberger C, Sormani L, Finsterer J, Cavusoglu Y, Di Gesaro G, Grassedonio E, Ferrara F, Galia M, Midiri M, Pipitone S, Carerj S, Novo S. Ventricular dysfunction and number of non compacted segments in non compaction: non-independent predictors. *Int J Cardiol.* 2010;141:250–253.
68. Fazio G., Corrado G., Zachara E., Rapezzi C., Sulafa A.K., Sutera L., Stollberger C., Sormani L., Finsterer J., Benatar A., Di Gesaro G., Visconti C., D'angelo L., Novo G., Mongiovi M., Cavusoglu Y., Baumhakel M., Drago F., Indovina G., Ferrara F., Carerj S., Pipitone S., Novo S. Anticoagulant drugs in noncompaction: a mandatory therapy? *J. Cardiovasc. Med.* 2008. 9: 1095-7.
69. Fazio G., Lunetta M., Grassedonio E., Gullotti A., Ferro G., Bacarella D., Lore G., Novo G., Massimo M., Maresi E., Novo S. Noncompaction of the right ventricle. *Pediatr Cardiol.* 2010. №31. P. 576-8.
70. Fazio G., Novo G., Visconti C., D'angelo L., Sutera L., di Gesaro G., Indovina G., Novo S. An unusual cause of cerebral cardioembolism in a 33-year-old man due to ventricular noncompaction// *Neurologist.* 2009 Jan; 15(1): 51-2.
71. Finsterer J. Cardiogenetics, Neurogenetics, and Pathogenetics of Left Ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction. *Pediatr Cardiol.* 2009. 30: 659–681
72. Finsterer J., Stollberger C., Bonner E. Acquired noncompaction associated with coronary heart disease and myopathy. *Heart Lung.* 2010. May-Jun. №39(3). P: 240-1
73. Finsterer J., Stollberger C., Gaismayer K., Janssen B. Acquired noncompaction in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 2006. № 106. P: 420–421.

74. Finsterer J., Stollberger C., Kopsa W. Noncompaction in myotonic dystrophy type 1 on cardiac MRI. *Cardiology*. 2005; 103(3): 167-8.
75. Finsterer J., Stollberger C., Mölzer G., Winkler-Dworak M., Blazek G. Cerebrovascular events in left ventricular hypertrabeculation / noncompaction with and without myopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130: 344-8.
76. Finsterer J., Stollberger C., Schubert B. Acquired left ventricular hypertrabeculation/noncompaction in mitochondriopathy. *Cardiology*. №102. 2004. P.228–230
77. Finsterer J., Stollberger C., Schubert B. Acquired left ventricular noncompaction as a cardiac manifestation of neuromuscular disorders. *Scand Cardiovasc J*. 2008 Feb. №42 (1) P: 25-30.
78. Finsterer J., Stollberger C., Wegmann R., Janssen L.A. Acquired left ventricular hypertrabeculation/noncompaction in myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol*. 2009 Nov 12. № 137(3). P: 310-3.
79. Finsterer J., Stroke and Stroke-like Episodes in Muscle Disease. *Open Neurol J*. 2012;6:26-36
80. Freedom R., Yoo S-J., Perrin D., Taylor G., Petersen S., Anderson R.H. The morphological spectrum of ventricular noncompaction // *Cardiol. Young* 2005. № 15. P. 345–364.
81. Frischknecht B.S., Attenhofer Jost C.H., Oechslin E.N., Seifert B., Hoigne P., Roos M., Jenni R. Validation of noncompaction criteria in dilated cardiomyopathy, and valvular and hypertensive heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 865–872.
82. Gati S., Chandra N., Bennett R.L. et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart*. 2013. Mar. 99(6): 401-8.
83. Gati S., Papadakis M., Papamichael N.D., Zaidi A., Sheikh N., Reed M., Sharma R., Thilaganathan B., Sharma S. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left

- ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation*. 2014 Aug 5. №130(6). P: 475-83
84. George K.M., Badhwar V. Sustainable myocardial recovery after mitral reconstruction for left ventricular noncompaction. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89(4):1283–1284.
 85. Goebel N., Jenni R., Grunzig A.R. Persistierende myocardiale Sinusoide [Persistent myocardial sinusoids]. *Fortschr Rontgenstr* 1985; 142: 692–693.
 86. Grant R.T. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart*. 1926. №13. P: 273–283.
 87. Hamamichi Y., Ichida F., Hashimoto I., Uese K., Miyawaki T., Tsukano S., Ono Y., Echigo S., Kamiya T. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: ultrafast computed tomography and magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001; 17: 305–314.
 88. Hrvy R.P. Partitioning the vertebrate heart. *Nat Rev Genet*. 2002. №7. P: 544–56.
 89. Hermida-Prieto M., Monserrat L., Castro-Beiras A., Laredo R., Soler R., Peteiro J., Rodriguez E., Bouzas B., Alvarez N., Muniz J., Crespo-Leiro M. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol* 2004; 94: 50–54.
 90. Ho S.Y. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):iii3–7.
 91. Hofer M., Stollberger C., Finsterer J. Acquired noncompaction associated with myopathy. *Int J Cardiol*. 2007. №121. P: 296–297
 92. Hook S., Ratliff N., Rosenkranz E., Sterba R. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 43–45.
 93. Hussein A., Karimianpour A., Collier P., Krasuski R.A. Isolated Noncompaction of the Left Ventricle in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 4; 66(5): 578-85

94. Hussein A., Schmaltz A.A., Trowitzsch E. Isolated abnormality (“noncompaction”) of the myocardium in 3 children. *Klin P di tr.* 1999 My - Jun. №211(3). P:175-8.
95. Ichida F. Left ventricular noncompaction. *Circ J.* 2009;73:19–26.
96. Ichida F., Hamamichi Y., Miyawaki T., Ono Y., Kamiya T., Akagi T., Hamada H., Hirose O., Isobe T., Yamada K., Kurotobi S., Mito H., Miyake T., Murakami Y., Nishi T., Shinohara M., Seguchi M., Tashiro S., Tomimatsu H. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium. Long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol.* 1999. №34. P: 233–240.
97. Ichida F., Tsubata S., Bowles K.R., Haneda N., Uese K., Miyawaki T., Dreyer W.J., Messina J., Li H., Bowles N.E., Towbin J.A. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth Syndrome. *Circulation.* 2001. №103. P:1256–12.
98. Ichiyama M., Ohga S., Ochiai M., Tanaka K., Matsunaga Y., Kusuda T., Inoue H., Ishimura M., Takimoto T., Koga Y., Hotta T., Kang D., Hara T.. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism. *Pediatr Res.* 2016 Jan;79(1-1):81-6
99. Igarashi T., Takase S., Satokawa H., Wakamatsu H., Kurosawa H., Yokoyama H. Left ventricular noncompaction complicated by mitral valve prolapse: report of a case. *Surg Today.* 2013; 43(7): 818–820
100. Jacquier A., Thuny F., Jop B., Giorgi R., Cohen F., Gaubert J.Y., Vidal V., Bartoli J.M., Habib G., Moulin G. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular noncompaction. *Eur Heart J* 2010; 31: 1098–1104.
101. Jayan P., Shankarappa R.K., Ananthakrishna R., Nanjappa M.C. Isolated left ventricular noncompaction mimicking ventricular mass. *Echocardiography.* 2011; 28: E137–9.
102. Jefferies J.L., Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Colan S.D., Lu M., Pahl E., Kantor P.F., Everitt M.D., Webber S.A., Kaufman B.D., Lamour J.M., Canter

- C.E., Hsu D.T., Addonizio L.J., Lipshultz S.E., Towbin J.A. Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Card Fail.* 2015 Nov; 21(11): 877-84.
103. Jenni R., Goebel N., Tartini R., Schneider J., Arbenz U., Oelz O. Persisting myocardial sinusoids of both ventricles as an isolated anomaly: echocardiographic, angiographic, and pathologic anatomical findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1986; 9: 127–131.
104. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., Kaufmann P.A. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001. №86. P. 666–671.
105. Jenni R., Oechslin E.N., van de Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart* 2006; 93: 11–5.
106. Jenni R., Wyss C.A., Oechslin E.N., Kaufmann P.A. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 450–454.
107. Junga G., Kneifel S., von Smekal A., Steinert H., Bauersfeld U. Myocardial ischemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 1999; 20: 910–916.
108. Kansal S., Roitman D., Sheffield L.T. Interventricular septal thickness and left ventricular hypertrophy: An echocardiographic study. *Circulation* 1979; 60: 1058 – 1065.
109. Khalid S.K., Omran A.S., Najm H., Godman M.J. Noncompaction of the ventricular myocardium associated with mitral regurgitation and preserved ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Jan. 17(1): 87-90
110. Kirsch J., Williamson E.E., Araoz P.A. Noncompaction visualization using ECG-gated dual-source CT. *Int J Cardiol.* 2007. 118: e46–e47

111. Kobza R., Jenni R., Erne P., Oechslin E., Duru F. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with left ventricular noncompaction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 Apr. 31(4):461-7
112. Kobza R., Steffel J., Erne P., Schoenenberger A.W., Hürlimann D., Lüscher T.F., Jenni R., Duru F. Implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1545 – 1549.
113. Kohli S.K., Pantazis A.A., Shah J.S., Adeyemi B., Jackson G., McKenna W.J., Sharma S., Elliott P.M. Diagnosis of left ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J* 2008; 29: 89–95.
114. Kovacevic-Preradovic T., Jenni R., Oechslin E.N., Noll G., Seifert B., Attenhofer Jost C.H. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. *Cardiology* 2009; 112: 158–164.
115. Leung S.W., Elayi C.S., Charnigo R.J. Jr, Syed M.A. Clinical significance of right ventricular dysfunction in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012 Jun; 28(5):1123-31.
116. Lilje C., Razek V., Joyce J.J., Rau T., Finckh B.F., Weiss F., Habermann C.R., Rice J.C., Weil J. Complications of noncompaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. *Eur Heart J.* 2006 Aug; 27(15): 1855-60.
117. Lip G.Y., Piotrponikowski P., Andreotti F., Anker S.D., Filippatos G., Homma S. Morais J., Pullicino P., Rasmussen L.H., Merín F., Laine D.A. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm: an executive summary of a joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2012 Dec. №108(6). P:1009-22
118. Lixue Yin. Non-Compact Cardiomyopathy or Ventricular Non-Compact Syndrome? *J Cardiovasc Ultrasound.* 2014 Dec; 22(4): 165–172.

119. Lofiego C., Biagini E., Ferlito M., Pasquale F., Rocchi G., Perugini E., Leone O., Bracchetti G., Caliskan K., Branzi A., ten Cate F.J., Rapezzi C. Paradoxical contributions of non-compacted and compacted segments to global left ventricular dysfunction in isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 738–41.
120. Lofiego C., Biagini E., Pasquale F., Ferlito M., Rocchi G., Perugini E., Bacchi-Reggiani L., Boriani G., Leone O., Caliskan K., ten Cate F.J., Picchio F.M., Branzi A., Rapezzi C. Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular noncompaction. *Heart* 2007; 93: 65–71.
121. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D., Moss A.J., Seidman C.E., Young J.B. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006 Apr 11; 113(14): 1807-16.
122. Matsumoto T., Watanabe A., Migita M., Gocho Y., Hayakawa J., Ogawa S., Shimada T., Fukunaga Y. Transient cardiomyopathy in a patient with congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *J Nippon Med Sch.* 2006 Oct. №73(5). P: 285-8.
123. McMahon C.J., Pignatelli R.H., Nagueh S.F., Lee V.V., Vaughn W., Valdes S.O., Kovalchin J.P., Jefferies J.L., Dreyer W.J., Denfield S.W., Clunie S., Towbin J.A., Eidem B.W. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children: characterisation of clinical status using tissue Doppler-derived indices of left ventricular diastolic relaxation. *Heart.* 2007 Jun. №93(6). P. 676-81.
124. Mohrs O.K., Magedanz A., Schlosser T. Images in cardiology: noncompaction of the left ventricular myocardium detected by 64-slice multidetector computed tomography. *Clin Cardiol* 2007; 30: 48.

125. Monserrat L., Hermida-Prieto M., Fernández X., Rodríguez J., Dumont C., Cazón L., Cuest M.G., González-Juanatey C., Peteiro J., Alvarez N., Penas-Lado M., Castro-Beiras A. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular noncompaction, and septal defects. *Eur Heart J*. 2007 Aug; 28(16): 1953-61
126. Moura C., Hillion Y., Daikha-Dahmane F., Eydoux P., Fallet C., Oury J.F., Azancot A. Isolated non-compaction of the myocardium diagnosed in the fetus: two sporadic and two familial cases. *Cardiol Young* 2002; 12: 278–283.
127. Murphy R., Thaman R., Blanes J., Ward D., Sevdalis E., Papra E., Kiotsekolglou A., Tome M., Pellerin D., McKenna W., Elliot P. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular noncompaction. *Eur Heart J*. 2005 Jan; 26(2):187-92.
128. Nucifora G., Aquaro G.D., Pingitore A., Masci PG, Lombardi M. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 170–6.
129. Nugent A.W., Daubeney P.E., Chondros P., Carlin J.B., Cheung M., Wilkinson L.C., Davis A.M., Kahler S.G., Chow C.W., Wilkinson J.L., Weintraub R.G. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24; 348(17): 1639-46.
130. Oduncu V, Akgun T, Erkol A, Mutlu B. Biventricular noncompaction presenting with stroke. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 737.
131. Oechslin E., Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011 Jun; 32(12): 1446-56.
132. Oechslin E.N., Attenhofer Jost C.H., Rojas J.R., Kaufmann P.A., Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000. №36. P: 493–500.
133. Ostadal B. Comparative aspects of the cardiac blood supply. *Advances Organ Biol* 1999; 7: 91–110.

134. Palazzuoli A., Beltrami M., Ruocco G., Pellegrini M., Nuti R. The role of natriuretic peptides for the diagnosis of left ventricular dysfunction // *ScientificWorldJournal*. 2013 Sep 28;
135. Paterick T.E., Tajik A.J. Left ventricular noncompaction: a diagnostically challenging cardiomyopathy. *Circ J*. 2012;76(7):1556-62.
136. Paterick T.E., Umland M.M., Jan M.F., Ammar K.A., Kramer C., Khandheria B.K., Seward J.B., Tajik A.J. Left ventricular noncompaction: A 25-year odyssey. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012. №25. P: 363 – 375.
137. Pauli R.M., Scheib-Wixted S., Cripe L, Izumo S., Sekhon G.S. Ventricular noncompaction and distal chromosome 5q deletion. *Am J Med Genet*. 1999 Aug 6; 85(4): 419-23.
138. Peters F., Khandheria B.K. Isolated Left Ventricular Noncompaction: What Do We Really Know? // *Curr Cardiol Rep*. 2012 Jun. №14(3). P: 381-8.
139. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., Robson M.D., Francis J.M., Anderson R.H., Watkins H., Neubauer S. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 101–105.
140. Pfammatter J.P., Paul T., Flik J., Drescher J., Kallfelz H.C. Q-fever associated myocarditis in a 14-year-old boy. *Z Kardiol*. 1995 Nov; 84(11): 947-50. German.
141. Pignatelli R.H., McMahon C.J., Dreyer W.J., Denfield S.W., Price J., Belmont J.W., Craigen W.J., Wu J., El Said H., Bezold L.I., Clunie S., Fernbach S., Bowles N.E., Towbin J.A. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation*. 2003 Nov 25; 108(21): 2672-8.
142. Punj R., Silverman N.H. Cardiac segmental analysis in left ventricular noncompaction: experience in a pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jan; 23(1):46-53

143. Rehfeldt K.H., Pulido J.N., Mauermann W.J., Click R.L. Left ventricular hypertrabeculation / noncompaction in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2010; 139: e18–20.
144. Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O’Connell J., Olsen E., Thiene G., Goodwin J., Gyrf s ., M rt in ., Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841–842.
145. Ritter M., Oechslin E., Sütsch G., Attenhofer C., Schneider J., Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc.* 1997. 72: 26–31.
146. Rosa L.V., Salemi V.M., Alexandre L.M., Mady C. Noncompaction cardiomyopathy: a current view. *Arq Bras Cardiol.* 2011 Jul; 97(1): e13-9.
147. Sadoulet-Puccio H., Feener C., Schaid D.J., Thibodeau S.N., Michels V.V., Kunkel L.M. The genomic organization of human dystrobrevin. *Neurogenetics* 1997; 1: 37–42.
148. Sahin S, Karsidag S. An unusual cause of cardioembolic stroke: isolated left ventricular noncompaction. *Neurologist* 2009; 15: 51.
149. Saleeb S.F., Margossian R., Spencer C.T., Alexander M.E., Smoot L.B., Dorfman A.L., Bergersen L., Gauvreau K., Marx G.R., Colan S.D. Reproducibility of echocardiographic diagnosis of left ventricular noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Feb; 25(2):194-202
150. Sasse-Klaassen S., Gerull B., Oechslin E., Jenni R., Thierfelder L. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 162–167.
151. Sato Y., Matsumoto N., Matsuo S., Kunimasa T., Yoda S., Tani S., Kasamaki Y., Kunimoto S., Saito S. Myocardial perfusion abnormality and necrosis in a patient with isolated noncompaction of the ventricular

- myocardium: evaluation by myocardial perfusion SPECT and magnetic resonance imaging. *Intern J Cardiol* 2007; 120 (2): e24–6.
152. Sato Y., Matsumoto N., Matsuo S., Yoda S., Iida K., Kunimasa T., Kunimoto S., Saito S. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium in a 94-year-old patient: Depiction at echocardiography and magnetic resonance imaging. *Intern J Cardiol* 2007; 119: e32–4.
153. Sato Y., Matsumoto N., Takahashi G., Imai S., Yoda S., Kasamaki Y., Takayama T., Kunimoto S., Koyama Y., Saito S., Uchiyama T. Cardioverter defibrillator implantation in an adult with isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Intern J Cardiol* 2006; 110: 417–9.
154. Scaglia F., Towbin J.A., Craigen W.J., Belmont J.W., Smith E.O., Neish S.R., Ware S.M., Hunter J.V., Fernbach S.D., Vladutiu G.D., Wong L.J., Vogel H. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics*. 2004 Oct; 114(4): 925-31.
155. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP, Anderson RH. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec* 2000; 258: 319–337.
156. Sengupta P.P., Mohan J.C., Mehta V., Jain V., Arora R., Pandian N.G., Khandheria B.K. Comparison of echocardiographic features of noncompaction of the left ventricle in adults versus idiopathic dilated cardiomyopathy in adults. *Am J Cardiol*. 2004 Aug 1; 94(3): 389-91.
157. Sir J.J., Lee B., Nah J.C., Kim Y.L., Cho W.H., Choi S.K. Serious cardioembolic stroke resulting from an overlooked left ventricular noncompaction. *South Med J* 2008; 101: 969-70.
158. Soler R., Rodriguez E., Monserrat L., Alvarez N. MRI of subendocardial perfusion deficits in isolated left ventricular noncompaction. *J Comp Assist Tomogr* 2002; 26: 373–375.
159. Spencer C.T., Bryant R.M., Day J., Gonzalez I.L., Colan S.D., Thompson W.R., Berthly J., Redfearn S.P., Byrne B.J. Cardiac and clinical phenotype in Brugada syndrome. *Pediatrics*. 2006 Aug. №118(2). P: e337-46.

160. Stacey R.B., Haag J., Hall M.E., McLeod G., Upadhyia B., Hundley W.G., Thohan V. Mitral regurgitation in left ventricular noncompaction cardiomyopathy assessed by cardiac MRI. *J Heart Valve Dis.* 2014 Sep; 23(5): 591-7.
161. Stähli B.E., Gebhard C., Biaggi P., Klaassen S., Valsangiacomo Buechel E., Attenhofer Jost C.H., Jenni R., Tanner F.C., Greutmann M. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 10; 167(6): 2477-81.
162. Stanton C., Bruce C., Connolly H., Brady P., Syed .I, Hodge D., Asirvatham S., Friedman P. Isolated left ventricular noncompaction syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1135–1138.
163. Steffel J, Kobza R, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic characteristics at initial diagnosis in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol* 2009; 104: 984 – 989.
164. Steffel J., Hürlimann D., Nmdr M., Despotovic D., Kobz R., Wolber T., Holzmeister J., Hegeli L., Brunckhorst C., Lüscher T.F., Jenni R., Duru F. Long-term follow-up of patients with isolated left ventricular noncompaction: role of electrocardiography in predicting poor outcome. *Circ J.* 2011; 75(7):1728-34.
165. Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey // *J Pediatr*. 2004 Oct. №145(4). P:563-5
166. Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and stroke or embolism. *Cardiology* 2005; 103: 68-72.
167. Stollberger C, Finsterer J. Thrombi in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction: Review of the literature. *Acta Cardiol* 2004; 59: 341 – 344.
168. Stollberger C., Finsterer J. Arrhythmias and left ventricular hypertrabeculation /noncompaction. *Curr Pharm Des.* 2010; 16(26): 2880-94.

169. Stollberger C., Finsterer J. Compacta-thickness - a valuable or unhelpful criterion in the diagnosis of left ventricular noncompaction/hypertrabeculation? *Int J Cardiol.* 2013 Aug 20. №167(4). P: 1640-1.
170. Stollberger C., Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 91–100.
171. Stollberger C., Finsterer J. Pitfalls in the diagnosis of left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Postgrad Med J* 2006; 82: 679–83.
172. Stollberger C., Finsterer J., Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol.* 2002 Oct 15; 90(8): 899-902.
173. Stollberger C., Finsterer J., Kopsa W. Magnetic resonance imaging does not always confirm left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol* 2007; 114: E48—9.
174. Stollberger C., Gerecke B., Finsterer J., Engberding R. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol.* 2013 May 25. №165(3). P: 463-7.
175. Strüber M., Meyer A.L., Mehs D., Kugler C., Simn A.R., Hverich A. The Current Status of Heart Transplantation and the Development of Artificial Heart Systems. [Situation der Herztransplantation und Weiterentwicklung von Kunstherzen]. *Dtsch Arztebl* 2009. №106(28-29). P: 471–7.
176. Tamborini G., Pepi M., Celeste F., Muratori M., Susini F., Maltagliati A., Veglia F. Incidence and characteristics of left ventricular false tendons and trabeculations in the normal and pathologic heart by second harmonic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 367–374.
177. Tizón-Marcos H., de la Paz Ricapito M., Pibarot P., Bertrand O., Bibeau K., Le Ven F., Sinha S., Engert J., Bédard E., Pasian S., Deschepper C., Larose E. Characteristics of trabeculated myocardium burden in young and apparently healthy adults. *Am J Cardiol.* 2014 Oct 1; 114(7): 1094-9.

178. Towbin J.A., Lorts A., Jefferies J.L. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015 Aug 22. №386 (9995). P: 813-25.
179. Toyono M., Kondo C., Nakajima Y., Nakazawa M., Momma K., Kusakabe K. Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular noncompaction. *Heart*. 2001. P 86: e4.
180. Troughton R., Michael Felker G., Januzzi J.L. Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J*. 2014 Jan. 35(1). P:16-24
181. Tsai S.F., Ebenroth E.S., Hurwitz R.A., Cordes T.M., Schamberger M.S., Batra A.S. Is left ventricular noncompaction in children truly an isolated lesion? *Pediatric Cardiol*. 2009. №30. P:597–602
182. Uribe S., Córdova L., Hussain T., Perrin R., Urcelay G., Heusser F., Andí M., Tejos C., Irarrázaval P. Cardiovascular magnetic resonance findings in a pediatric population with isolated left ventricular non-compaction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Jan 31; 14:9
183. Van Dalen B.M., Caliskan K., Soliman O.I., Kauer F., van der Zwaan H.B., Vletter W.B., van Vark L.C., Ten Cate F.J., Geleijnse M.L. Diagnostic value of rigid body rotation in noncompaction cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 May; 24(5): 548-55.
184. Van Dalen B.M., Caliskan K., Soliman O.I., Nemes A., Vletter W.B., Ten Cate F.J., Geleijnse M.L. Left ventricular solid body rotation in non-compaction cardiomyopathy: a potential new objective and quantitative functional diagnostic criterion? *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 1088–93.
185. Vatta M., Mohapatra B., Jimenez S., Sanchez X., Faulkner G., Perles Z., Singara G., Lin J.H., Vu T., Zhou Q., Bowles K., Di Lenarda A., Schimmenti L., Fox M., Chrisco M., Murphey R., McKenna W., Elliot P., Bowles N., Chen J., Valle G., Towbin J. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2014–2027.

186. Wald R., Veldtman G., Golding F., Kirsh J., McCrindle B., Benson L. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood. *Am J Cardiol.* 2004 Dec 15; 94(12): 1581-4 .
187. Weiford B.C., Subbarao V.D., Mulhern K.M. Noncompaction of the ventricular myocardium *Circulation* 2004; 109: 2965–71.
188. Williams L.K., Frenneaux M.P., Steeds R.P. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis, and role in management. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: iii9 – iii14.
189. Williams R., Masani N., Buchalter M., Fraser A. Abnormal myocardial strain rate in noncompaction of the left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 293–296.
190. Xing Y., Ichida F., Matsuoka T., Isobe T., Ikemoto Y., Higaki T., Tsuji T., Haneda N., Kuwabara A., Chen R., Futatani T., Tsubata S., Watanabe S., Watanabe K., Hirono K., Uese K., Miyawaki T., Bowles K.R., Bowles N.E., Towbin J.A. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 71–77.
191. Zaragoza M.V., Arbustini E., Narula J. Noncompaction of the left ventricle: primary cardiomyopathy with an elusive genetic etiology. *Curr Opin Pediatr.* 2007. 19: 619–627