

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Жарова Ольга Павловна

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КАРДИОМИОПАТИИ С
ДИЛАТАЦИОННЫМ ФЕНОТИПОМ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Е.Н. Басаргина

Москва - 2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ ПРИ ДИЛАТАЦИОННОМ ФЕНОТИПЕ КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)	16
1.1. Определение, классификация и эпидемиология кардиомиопатий у детей.....	16
1.2. Дилатационный фенотип кардиомиопатии у детей: определение и распространенность.....	20
1.3. Этиология дилатационного фенотипа кардиомиопатии у детей.....	21
1.4. Клиническая картина при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей.....	30
1.5. Медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности у детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии.....	34
1.6. Сердечная ресинхронизирующая терапия у детей.....	40
1.7. Хирургическое лечение при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей.....	42
1.8. Исходы и их предикторы при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей.....	45
1.9. Заключение.....	49
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
2.1. Объем исследования.....	51
2.2. Методы исследования	54
Глава 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	62

3.1. Клиническая характеристика пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии.....	62
3.2. Этиология дилатационного фенотипа кардиомиопатии у детей раннего возраста.....	67
3.3. Результаты лабораторно-инструментального обследования детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии.....	85
3.4. Эффективность комбинированной медикаментозной терапии ХСН при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей раннего возраста.....	90
3.5. Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии.	109
3.6. Результаты хирургического лечения митральной недостаточности при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей раннего возраста.....	119
3.7. Анализ выживаемости и предикторов исходов при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей с дебютом в раннем возрасте.....	127
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	135
ВЫВОДЫ.....	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	161

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНА – American Heart Association, Американская Ассоциация Сердца

ESC – European Society of Cardiology, Европейская Ассоциация Кардиологов

HGMD – Human Genome Mutation Database (база данных мутаций человеческого генома)

MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (методика мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов)

WHF – World Heart Federation, Всемирная Федерация Сердца

Z-score – Z-критерий, количество стандартных отклонений, на которое результат измерения отличается от средней величины для данного возраста и пола

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II

БАБ – бетаадреноблокаторы

ВНКЗ – вариант неизвестного клинического значения

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВП – вероятно патогенный

ВПС – врожденный порок сердца

ДИ – доверительный интервал

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

КМП – кардиомиопатия

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

КМП – кардиомиопатия

КТИ – кардиоторакальный индекс

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – митральный клапан
МПС – мукополисахаридоз
НМ – некомпактный миокард
НМК – недостаточность митрального клапана
НКМП – некомпактная кардиомиопатия
НТК – недостаточность трикуспидального клапана
ОШ – отношение шансов
П - патогенный
ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС – симпато-адреналовая система
СН – сердечная недостаточность
СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
ТМС – тандемная масс-спектрометрия
ТС – трансплантация сердца
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФУ – фракция укорочения
ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭКС - электрокардиостимулятор
ЭхоКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Дилатационный фенотип кардиомиопатии (КМП) характеризуется дилатацией левого желудочка (ЛЖ) (конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ > 2 Z-score) со снижением сократительной способности миокарда (фракция выброса (ФВ) ЛЖ $< 55\%$ по Simpson) [99, 141]. По данным Педиатрического Регистра Кардиомиопатий США около 40% детей с дилатационным фенотипом КМП умирают или проходят трансплантацию сердца (ТС) в течение 2-х лет после постановки диагноза [169]. Согласно данным Международного Общества Трансплантации Сердца и Легких доля КМП в структуре причин ТС составляет 37% среди детей до 1 года, увеличиваясь до 54% среди детей в возрасте 11-17 лет, среди них КМП с дилатационным фенотипом составляет более половины [146]. Стоит отметить, что в последние годы стало очевидным, что дети, особенно раннего возраста, могут демонстрировать увеличенную способность к регенерации тканей миокарда, что требует дальнейшего изучения и особого подхода к лечению данной категории пациентов, который позволит избежать ТС в критический период после дебюта заболевания [148].

КМП с дилатационным фенотипом представляет собой гетерогенную группу заболеваний, связанных между собой общим фенотипом ремоделирования миокарда по дилатационному типу [147]. Этиология КМП с дилатационным фенотипом у детей значительно отличается от таковой у взрослых пациентов: чаще диагностируется идиопатический характер заболевания, также нередок поствоспалительный генез ремоделирования миокарда, некомпактный миокард (НМ) ЛЖ, метаболические и нейромышечные заболевания [178]. В последние годы с развитием технологии секвенирования нового поколения все чаще удается подтвердить генетическую детерминированность КМП.

По данным литературы около 20-50% случаев КМП с дилатационным фенотипом обусловлены мутациями в генах, кодирующих белки миокарда. В настоящее время известно более 50 генов, связанных с патогенезом развития КМП. Правильная интерпретация патогенности выявленных нуклеотидных вариантов, их ассоциации с определенными клиническими проявлениями, тяжестью и прогнозом заболевания обладают первостепенной значимостью для персонализации существующей и разработки инновационной терапии [104, 121].

Основными клиническими проявлениями КМП с дилатационным фенотипом являются хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нередко с неуклонно прогрессирующим течением, нарушения ритма сердца и проводимости, ассоциированные с риском внезапной сердечной смерти. ХСН является основным синдромом, определяющим клинику детей с данным заболеванием. Медикаментозная терапия при дилатационном фенотипе КМП у детей призвана уменьшить выраженность симптомов ХСН и предотвратить дальнейшее ухудшение симптомов. Более 80% пациентов с дилатационным фенотипом КМП получают терапию, направленную на коррекцию симптомов ХСН [68]. При этом педиатрические рекомендации для лечения ХСН основаны на результатах клинических исследований различных групп препаратов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы (БАБ), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР), диуретики, сердечные гликозиды, проведенных среди взрослой популяции пациентов и позволяющих лишь ограниченно применять их в детской практике [177, 133].

В случае злокачественного течения заболевания нередко единственной возможностью спасти ребенка является ТС, однако законодательная база в Российской Федерации, ограниченное число донорского материала, необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии, потребность в ретрансплантации являются факторами, существенно ограничивающими возможность ее применения в детской популяции, особенно среди детей

раннего возраста [8, 1, 161]. В последнее время появились новые лечебные опции в детской популяции пациентов с дилатационным фенотипом КМП: сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), пластика и протезирование митрального клапана (МК), использование систем вспомогательного кровообращения. СРТ и хирургические методы лечения широко используются во взрослой популяции пациентов с дилатационным фенотипом КМП [174, 44, 181], однако их применение у детей описано лишь на небольшом количестве клинических наблюдений и требует дальнейшего изучения.

Данные о предикторах исхода КМП с дилатационным фенотипом неоднозначны. Согласно зарубежным исследованиям, основными неблагоприятными факторами негативного исхода являются возраст пациента в дебюте заболевания, степень тяжести сердечной недостаточности и показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) при постановке диагноза [172, 39, 47, 169, 171]. Общеизвестно, что более злокачественное течение болезни характерно для пациентов старшего возраста, тем не менее, крупные исследования выявили бимодальный характер распределения риска неблагоприятного исхода с худшими показателями выживаемости при дебюте заболевания в периоде новорожденности и в старшем дошкольном и школьном возрасте [47, 171]. В исследованиях, выполненных в течение последнего десятилетия, отмечена важная роль степени митральной недостаточности как фактора неблагоприятного исхода при дилатационном фенотипе КМП [30, 60]. Изучение предикторов исхода КМП является крайне важным для выявления детей, угрожаемых по летальному исходу и ТС. Ранняя стратификация рисков может помочь оптимизировать частоту обследования, время и тип проводимых лечебных мероприятий, включая использование систем вспомогательного кровообращения и, при необходимости, ТС [106].

Более детальное описание клинического профиля пациентов с дилатационным фенотипом КМП и дебютом заболевания в раннем возрасте,

оптимизация диагностических и лечебных алгоритмов, а также изучение исходов заболевания позволит улучшить оказание медицинской помощи данной категории пациентов, что обуславливает актуальность данной работы.

Степень разработанности темы исследования

Этиология дилатационного фенотипа КМП у детей раннего возраста изучалась в ряде исследований в нашей стране и за рубежом [8, 49], тем не менее, четкие алгоритмы дифференциальной диагностики данного заболевания с применением современных молекулярно-генетических методов исследований в настоящее время не разработаны. Вопросы эффективного и безопасного лечения являются важнейшими задачами при ведении детей раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП. Существующие исследования демонстрируют высокую эффективность медикаментозной терапии ХСН [8, 147], однако тактика их назначения у детей раннего возраста остается малоизученной. В последние годы появились немедикаментозные методы лечения ХСН, изучению их эффективности посвящены немногочисленные отечественные и зарубежные научные исследования [19, 176, 71, 44].

Таким образом, необходимо обобщение сведений, представленных в отечественной и мировой литературе, а также анализ собственных данных для разработки дифференцированных подходов к диагностике и лечению детей с дилатационным фенотипом КМП при дебюте заболевания в раннем возрасте.

Цель исследования

Разработать современную тактику дифференциальной диагностики и лечения при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей с дебютом заболевания в раннем возрасте.

Задачи исследования

1. Определить этиологические варианты и разработать алгоритм дифференциальной диагностики при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей раннего возраста.
2. Разработать современную тактику лечения и схему титрования доз ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторов при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей раннего возраста.
3. Дать оценку эффективности немедикаментозных методов лечения хронической сердечной недостаточности как основного клинического проявления дилатационного фенотипа кардиомиопатии у детей раннего возраста.
4. Определить прогностические критерии исхода дилатационного фенотипа кардиомиопатии у детей при дебюте заболевания в раннем возрасте.

Научная новизна

Впервые у детей раннего возраста на основании комплексного анализа клинических, инструментальных показателей и результатов молекулярно-генетического обследования разработан алгоритм дифференциальной диагностики при дилатационном фенотипе ремоделирования миокарда.

Впервые представлены алгоритмы титрования доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов, что позволяет безопасно и быстро назначать медикаментозную терапию хронической сердечной недостаточности детям раннего возраста (Патент на изобретение РФ № 2768596 от 24.03.2022).

Впервые изучена эффективность немедикаментозных методов лечения хронической сердечной недостаточности, таких как сердечная ресинхронизирующая терапия и хирургия митральной недостаточности, у

детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии с дебютом заболевания в раннем возрасте и ограниченной эффективностью медикаментозной терапии. Показано их положительное влияние на течение заболевания в виде уменьшения функционального класса хронической сердечной недостаточности, стабилизации или улучшения показателей лабораторно-инструментального обследования.

Установлены предикторы неблагоприятного исхода у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии: потребность в кардиотонической поддержке и выраженные симптомы недостаточности кровообращения в дебюте заболевания, гипертрофия правого желудочка по данным электрокардиографии, желудочковая аритмия 5 градации по Lown, наличие некомпактного миокарда левого желудочка, тотальная митральная недостаточность и повышение давления в системе легочной артерии, выявляемые в дебюте заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики при выявлении дилатации левого желудочка у детей раннего возраста, который позволяет рано диагностировать патологию, нуждающуюся в специфической коррекции, определять тактику медицинской помощи, качественно проводить отбор пациентов для молекулярно-генетических исследований.

Разработана стратегия выбора лечебной тактики (как медикаментозной, так и немедикаментозной) у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии. Представленная схема титрования доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов позволяет безопасно назначать медикаментозную терапию хронической сердечной недостаточности в условиях стационара, в том числе при первичной госпитализации по месту жительства.

Подтверждено, что при неэффективности медикаментозной терапии детям с дилатационным фенотипом кардиомиопатии и выраженным

нарушением внутрижелудочкового проведения необходимо проведение сердечной ресинхронизирующей терапии, а детям с тотальной и субтотальной митральной недостаточностью – хирургия митрального клапана.

Данные о предикторах неблагоприятного исхода при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей раннего возраста позволяют определить группу детей с высоким риском летального исхода.

Методология и методы исследования

Проведен анализ современных научных данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме диагностики и лечения дилатационного фенотипа кардиомиопатии у детей, особое внимание уделено современным аспектам диагностики и применению немедикаментозных методов лечения данного заболевания. В диссертационном исследовании были проанализированы данные 106 детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии с дебютом заболевания до 36 месяцев, установленным на основании клинической картины, результатов лабораторно-инструментального обследования. Оценку медицинской документации проводили за период от 6 месяцев до 5 лет. 50 детям проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения, используя разработанную в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России кардиологическую панель генов. В исследование вошли 13 детей с кардиомиопатией в структуре редкого генетического заболевания, диагностированного по результатам молекулярно-генетического исследования, проведенного в условиях ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Статистический анализ полученных данных проводили в соответствии с современными методиками, включая описательные статистические методы, оценку статистической значимости, регрессионный анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявленные этиологические причины развития дилатационного фенотипа кардиомиопатии у детей раннего возраста позволили разработать алгоритм дифференциальной диагностики, дающий возможность своевременно выявлять патологию, нуждающуюся в специфической коррекции.
2. Назначение медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии в соответствии с разработанной схемой позволяет добиться уменьшения симптомов сердечной недостаточности, обратного развития ремоделирования миокарда и улучшения прогноза заболевания.
3. Применение сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии и нарушением проведения по ножкам пучка Гиса является эффективным методом лечения хронической сердечной недостаточности.
4. Хирургия митральной недостаточности у детей с субтотальной и тотальной недостаточностью митрального клапана позволяет уменьшить функциональный класс сердечной недостаточности и стабилизировать течение болезни.
5. Основными предикторами неблагоприятного течения заболевания являются выраженные симптомы сердечной недостаточности, гипертрофия правого желудочка по данным электрокардиографии, желудочковая аритмия 5 градации по Lown, тотальная митральная недостаточность и повышение давления в системе легочной артерии, выявляемые в дебюте заболевания.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования используются в работе кардиологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России и кардиологического отделения ГБУЗ г.Москвы «Детская городская

клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Степень достоверности результатов исследования

Исследование основывается на современных представлениях о диагностике и лечении дилатационного фенотипа кардиомиопатии у детей, которые обсуждаются в отечественной и зарубежной литературе. Высокая степень достоверности полученных результатов исследования определяется правильно спланированным дизайном исследования, использованием достаточного количества наблюдений, современных методов исследований, соответствующих поставленным в диссертационной работе целям и задачам. Анализ и интерпретация полученных данных проведены с использованием современных методов обработки информации и статистической обработки.

Апробация материалов исследования

Изложенные в исследовании положения, выводы и практические рекомендации неоднократно были представлены на национальных конгрессах и конференциях. Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на X Всероссийском Конгрессе «Детская кардиология 2018» (13-15 декабря 2018 г., Москва) XI Всероссийском Семинаре по детской кардиологии, посвященном памяти профессора Н.А. Белоконь (15-16 ноября 2019 г., Самара), XI Всероссийском Конгрессе «Детская кардиология 2020» (10-12 декабря 2020 г., Москва).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, включая 4 статьи и 1 патент на изобретение РФ № 2768596 от 24.03.2022 «Способ лечения хронической сердечной недостаточности у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии».

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в непосредственном активном участии в проведении исследования на всех его этапах: анализе отечественных и международных научных источников литературы по теме диссертации и подготовка обзора литературы, постановке цели и задач, формировании базы данных, обследовании и лечении пациентов, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, на основании которых были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы, подготовке публикаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследований, главы с описанием собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 19 отечественных и 165 иностранных источников. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 24 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ ПРИ ДИЛАТАЦИОННОМ ФЕНОТИПЕ КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (обзор литературы).

1.1. Определение, классификация и эпидемиология кардиомиопатий у детей.

Первые описания кардиомиопатий датируются серединой девятнадцатого и началом двадцатого века. В 1949 году Evans впервые описал случай семейной кардиомегалии без явной причины [57].

Сам термин «кардиомиопатия» был предложен W.Bridgen в 1957 году [38] для описания заболевания миокарда неясной этиологии, в том числе носящего семейный характер у некоторых пациентов.

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) определяет КМП как «заболевание миокарда, ассоциированное с сердечной дисфункцией», и в 1980 году предложила первую классификацию КМП, основываясь на доминирующем структурном и гемодинамическом фенотипе, выделив дилатационную, гипертрофическую и рестриктивную КМП [35]. В 1995 году классификация ВОЗ была дополнена аритмогенной дисплазией правого желудочка и неклассифицируемой КМП [141].

В 2006 году Американская Ассоциация Сердца (АНА) предложила следующее определение: «кардиомиопатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний миокарда, связанных с механической и/или электрической дисфункцией, которые обычно (но не всегда) проявляются неадекватной желудочковой гипертрофией или дилатацией из-за различных причин, часто генетических. Кардиомиопатии являются либо изолированной болезнью сердца, либо частью генерализованных системных нарушений, часто приводят к инвалидизации или смерти, связанной с прогрессирующей сердечной недостаточностью» [99].

АНА выделяет две основные группы КМП (таблица 1): первичные и вторичные, относя к первичным заболевания сердца генетической, приобретённой либо смешанной этиологии, а к вторичным – патологическое вовлечение миокарда как части системной патологии [99].

Таблица 1. Классификация кардиомиопатий Американской Ассоциации Сердца (АНА)

Первичные КМП	Генетические	ГКМП/АДПЖ/Некомпактный миокард/Болезни накопления гликогена (болезнь Данон и PRKAG2)/Дефекты проводящей системы/Митохондриальные миопатии/Заболевания ионных каналов
	Смешанные	ДКМП/РКМП
	Приобретенные	Воспалительная КМП/Кардиомиопатия Тако-Тцубо/Перипаретальная КМП/Индукцированная тахикардией КМП/Кардиомиопатия младенцев от матерей с инсулино-зависимым сахарным диабетом
Вторичные КМП	Инфильтративные	Амилоидоз/Болезнь Гоше/Мукополисахаридозы
	Болезни накопления	Болезнь Фабри/Гликогенозы (болезнь Помпе)/Болезнь Нимана-Пика/Гемохроматоз
	Прием токсичных веществ	Наркотики/ Тяжелые металлы/Химические вещества
	Эндомиокардиальные	Эндомиокардиальный фиброз/Эндокардит Леффлера
	Воспалительные	Саркоидоз
	Эндокринные	Диабет/Гипертиреоз/Гипотиреоз/Гиперпаратиреоз/Феохромоцитомы/Акромегалия
	Кардиофациальные	Синдром Нунан/Синдром LEOPARD
	Нейромышечные	Атаксия Фридрейха/Мышечная дистрофия Дюшенна-Бекера и Эмери-Дрейфуса/Миотоническая дистрофия/Нейрофиброматоз/Туберозный склероз
	Алиментарные	Болезнь бери-бери/Цинга/Дефицит селена/Дефицит карнитина/Квашиоркор
	Аутоиммунные	Системная красная волчанка/Ревматоидный артрит/Дерматомиозит/Склеродермия/Узелковый полиартериит
Химиотерапия	Антрациклины/Лучевая терапия/Циклофосфамид	

Европейское Общество Кардиологов (ESC) в 2008 году определило КМП как «патологию миокарда, при которой сердечная мышца является структурно и функционально ненормальной, в отсутствие ишемической

болезни сердца, гипертонии, клапанной патологии и врожденных пороков сердца, достаточных, чтобы вызвать наблюдаемую аномалию миокарда» и предложило новую классификацию (рисунок 1). В данной классификации выделены 5 типов КМП в зависимости от структурных и фенотипических изменений, которые могут носить наследственный и ненаследственный характер [54].

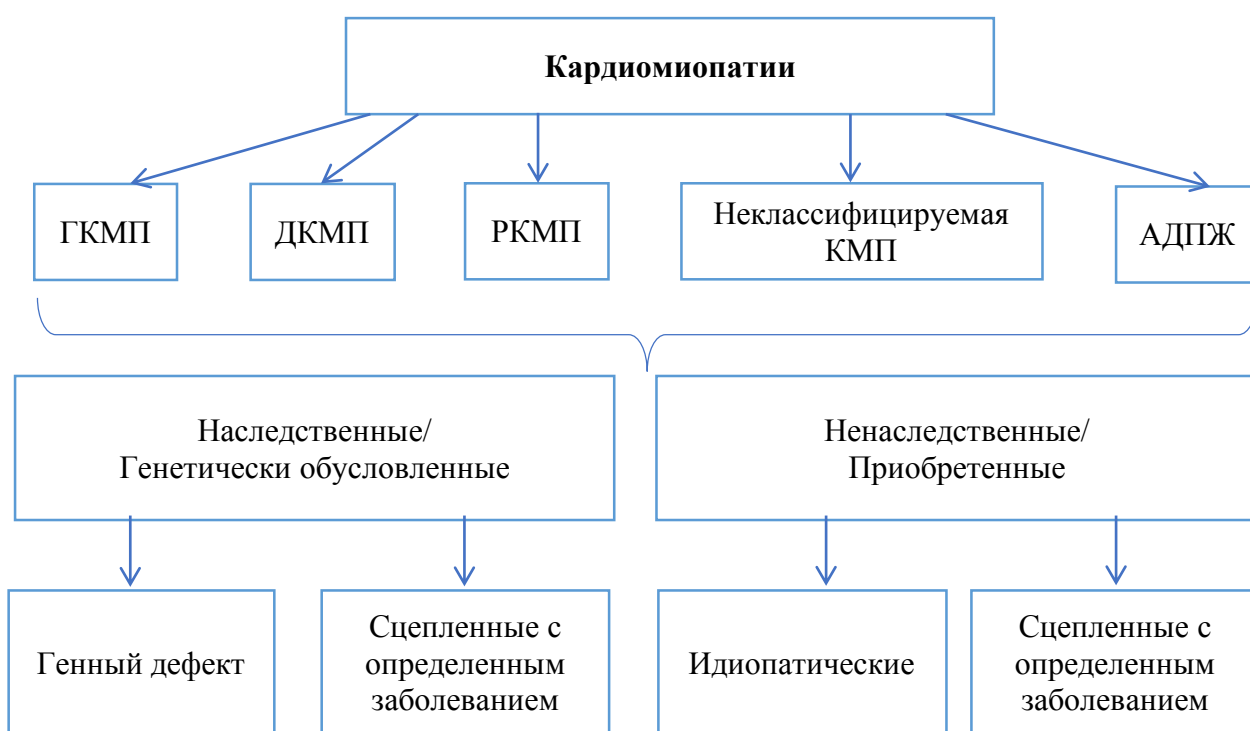


Рисунок 1. Классификация кардиомиопатий Европейского Общества Кардиологов (ESC), 2008 г.

Необходимость интегрального описания КМП с указанием фенотипа поражения миокарда, вовлечения экстракардиальных органов, механизма наследования и генетической информации повлияла на формирование еще одной классификации, предложенной Arbustini с соавторами в 2013 году, и одобренной Всемирной Федерацией Сердца (WHF). Акроним MOGE(S) обозначает: морфофункциональный фенотип «М», поражение органов «О», паттерн наследования «G», этиологическая информация «E» и функциональный статус «S» [26]. Например, диагноз может звучать как «M_D

О_H G_{AD} E_{G-MYH7[11c201Thr]} S_{B-II}», что означает дилатационный фенотип КМП, поражение сердца, аутомно-доминантный тип наследования, генетически детерминированная (мутация *p.Le210Thr* в гене *MYH7*), стадия В по АСС-АНА и Функциональный класс (ФК) II по NYHA. В классификацию включены следующие фенотипы: дилатационный, гипертрофический, рестриктивный, НМ ЛЖ, аритмогенная дисплазия правого желудочка.

Отдельно обозначаемый фенотип КМП представляется очень удобным с точки зрения клинициста, поскольку, во-первых, фенотип может меняться с течением времени (например, трансформация гипертрофического фенотипа в дилатационный в финальной стадии заболевания), а во-вторых, нередко у пациента имеют место несколько фенотипов КМП (например, дилатационный и рестриктивный, гипертрофический и рестриктивный). В то же время, данная классификация с использованием акронимов сложна для использования в повседневной клинической практике и до настоящего времени не получила широкого распространения.

Согласно исследованиям Lipshultz с соавторами ежегодная заболеваемость КМП в Соединенных Штатах Америки составляет 1,13 случаев на 100 тысяч детей [97]. Исследования, проведенные Nugent с соавторами в Австралии, продемонстрировали схожие показатели заболеваемости КМП в Австралии: 1,24 на 100 000 детей в возрасте до 10 лет, дилатационный фенотип КМП диагностирован у 58,6% детей [117]. По данным финского регистра КМП ежегодная заболеваемость КМП у детей составляет 0,65 случаев на 100 тысяч детского населения [28]. В шведском исследовании ежегодная заболеваемость дилатационным фенотипом КМП и НМ ЛЖ среди детей от рождения до 18 лет в период с 1991 по 2015 год составила 0,77 на 100 000 детей [59].

Несмотря на то, что КМП относятся к сравнительно редким заболеваниям, они являются основной причиной ТС у детей в возрасте старше 1 года [24, 110, 179].

1.2. Дилатационный фенотип кардиомиопатии у детей: определение и распространенность.

КМП с дилатационным фенотипом – это заболевание сердечной мышцы, характеризующееся расширением желудочков сердца и снижением систолической функции миокарда при отсутствии гемодинамических причин, которые могут вызывать дилатацию или дисфункцию миокарда [36, 93]. Она может иметь первичный (генетический, смешанный, приобретенный) или вторичный (воспалительный, аутоиммунный, токсический) характер [93, 178].

Заболевание приводит к прогрессирующей сердечной недостаточности (СН), часто сопровождается желудочковыми и наджелудочковыми аритмиями, нарушением работы проводящей системы сердца и ассоциирована с высоким риском внезапной сердечной смерти и смерти в результате СН в случае рефрактерности к проводимой терапии. Дилатационный фенотип КМП может манифестировать в любом возрасте, характеризуется тяжелым течением, нередко приводящим к инвалидизации и летальному исходу [2].

Согласно классификации Американской ассоциации сердца 2006 года, КМП с дилатационным фенотипом относится к смешанным формам КМП, развиваясь по целому ряду первичных и вторичных причин, включая инфекционные, токсические, аутоиммунные, системные, нейромышечные, митохондриальные, метаболические, эндокринные заболевания, нарушения питания и дефицит микроэлементов [36].

В нашем исследовании мы будем говорить о дилатационном фенотипе КМП, подразумевая не только генетически детерминированную кардиомиопатию, но общий дилатационный фенотип КМП, включающий в себя ремоделирование миокарда по целому ряду причин, что представляется нам крайне важным ввиду высокой частоты распространенности вторичных форм КМП, поражения сердца в рамках ряда наследственных заболеваний у

детей раннего возраста, требующих проведения дифференциально-диагностического поиска и специфического лечения.

Ежегодная заболеваемость КМП с дилатационным фенотипом в США составляет 0,57 случаев на 100 тысяч детей [169]. Согласно исследованиям Mozaffarian с соавторами, дилатационный фенотип КМП является наиболее часто встречающейся формой поражения сердечной мышцы, а также ведущей причиной развития синдрома ХСН, ТС и летального исхода [108]. Общая распространенность заболевания в США составляет 36 на 100 тысяч населения [169].

По данным педиатрического регистра КМП США, дилатационный фенотип составляет около 51% всех случаев заболевания КМП [179].

Считается, что мальчики несколько чаще девочек болеют КМП с дилатационным фенотипом вследствие наследственных заболеваний, ассоциированных с X-сцепленным наследованием (0,66 против 0,47 на 100 тысяч соответственно) [99].

1.3. Этиология дилатационного фенотипа кардиомиопатии у детей.

До введения технологии секвенирования нового поколения в лабораторную диагностику определение этиологии КМП с дилатационным фенотипом было очень сложной задачей, и в большинстве случаев характер заболевания считался идиопатическим.

Анализ данных педиатрического регистра КМП США показал, что лишь у 34% детей с дилатационным фенотипом КМП удалось установить этиологию заболевания: в 16% случаев причиной явился миокардит, в 9% нейромышечные заболевания, в 5% наследственная форма КМП, в 4% врожденные болезни обмена, в 1% случаев синдромы мальформаций [179].

В исследовании Miranda с соавторами среди 61 ребенка с дилатацией левого желудочка и его систолической дисфункцией у 47,5% (n=29) пациентов КМП имела идиопатический характер. В 18% случаев (n=11) КМП

являлась следствием перенесенного вирусного миокардита (у 8 пациентов выявлен парвовирус В19, у 2 пациентов цитомегаловирусная инфекция, у 1 пациента вирус гриппа). Наследственные метаболические заболевания диагностированы у 11,5% пациентов (n=7). Более редкими этиологическими причинами являлись аномалии коронарных артерий (n=3), НМ ЛЖ (n=3), нейромышечные заболевания (n=2), аритмогенная дисфункция левого желудочка (n=2), делеция длинного плеча 11 хромосомы (n=1), семейная форма КМП (n=1), неонатальная волчанка (n=1), антрациклиновая КМП (n=1). Наследственные метаболические заболевания включали в себя синдром Барта - в 1 случае, дефекты β -окисления жирных кислот - в 2-х случаях и 2 случая лизосомных болезней накопления [105].

Среди 148 детей в возрасте от 3 месяцев до 9 лет 6 мес (средний возраст 2,2 года) с вновь диагностированной КМП с дилатационным фенотипом, включенных в регистр КМП в Нидерландах, в период с 2005 по 2012 год, почти в половине случаев КМП отнесена к идиопатическим. В 16% случаев диагностирован миокардит, у 14% пациентов имела место генетическая детерминированность КМП, 7% имели аритмогенный генез ремоделирования миокарда (атриовентрикулярная блокада или аритмия), у 6% детей КМП была вызвана терапией антрациклинами, у 4% диагностировано метаболическое заболевание, у 2 детей (1%) - нейромышечное заболевание, у 1 ребенка выявлен синдром Альстрема, по 1 случаю пришлось на склеродермию и неонатальный инфаркт [49].

По данным педиатрического регистра КМП США среди 1832 детей с дилатационным фенотипом КМП в процессе динамического наблюдения у 12% пациентов подтвержден наследственный характер заболевания [179]. По результатам Национального исследования КМП у детей в Австралии частота наследственной КМП с дилатационным фенотипом составила 14,7% [117]. Результаты регистра заболеваний сердечной мышцы г. Триест, Италия продемонстрировали двукратное преобладание семейных форм

дилатационного фенотипа КМП в педиатрической популяции по сравнению со взрослыми пациентами (34,8% против 17,5%) [134].

Наследственная форма дилатационного фенотипа КМП диагностируется, если 2 или более родственника отвечают 2 основным критериям постановки диагноза дилатационного фенотипа КМП: ФУ <25% (или Z-score больше 2-х стандартных отклонений) и/или ФВ<45% (или Z-score больше 2-х стандартных отклонений) и Z-score КДР ЛЖ больше 2-х стандартных отклонений в отсутствие любой известной причины миокардиального заболевания [127]. Отсутствие семейного анамнеза не исключает генетическую этиологию дилатационного фенотипа КМП, так как это может быть КМП вследствие мутации, выявленной *de novo*, либо наследственность еще не была выявлена [121]. Предполагается, что истинная распространенность наследственной формы КМП может быть больше, чем по данным регистра, что связано с недостаточным обследованием родственников пациентов с дилатационным фенотипом КМП. Всем родственникам 1-й линии пациентов с дилатационным фенотипом КМП рекомендовано проведение клинического скрининга, включающего проведение электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) [104]. Последние исследования предполагают, что должный скрининг среди родственников пациентов с дилатационным фенотипом КМП может выявить наследственный характер заболевания в 20-35% случаев КМП идиопатического характера [126].

По некоторым данным, около 20-50% случаев КМП с дилатационным фенотипом обусловлены мутациями в генах, кодирующих белки миокарда, часто с аутосомно-доминантным характером наследования, реже с аутосомно-рецессивным и X-сцепленным характером наследования. Нередки спонтанные мутации у пациентов без отягощенной наследственности по КМП. Технология секвенирования нового поколения привела к увеличению количества выявляемых мутаций и генов, ответственных за развитие КМП,

вероятно, гетерогенность проявлений заболевания обусловлена именно генетической вариабельностью. Правильная интерпретация патогенности мутаций и их клинического влияния, определение корреляций между генотипом и фенотипом представляют собой важные области для дальнейших исследований [121].

Выявление генетической мутации является важным клиническим инструментом, поскольку мутации в определенных генах ассоциированы с определенными клиническими проявлениями, тяжестью и прогнозом заболевания, а также принципиальны при проведении медико-генетического консультирования семей с наследственной КМП [92, 88, 125].

В настоящее время известно более 50 генов, связанных с патогенозом развития дилатационного фенотипа КМП [104]. Мутации в гене, кодирующем титин (*TTN*) - гигантский белок, контролирующий жесткость саркомера, являются наиболее частыми и ответственны за 19-25% причин наследственной КМП с дилатационным фенотипом и 11-18% спорадических форм [84, 166]. В то же время, в исследовании 36 российских детей с дилатационным фенотипом КМП лишь у 1 ребенка был выявлен вероятно патогенный вариант в гене *TTN*, что может свидетельствовать о более позднем дебюте *TTN*-опосредованных КМП и требует дальнейшего изучения [184]. Мутации в генах саркомера, включающие бета-миозин тяжелой цепи (*MYH7*), сердечный тропонин Т (*TNNT2*), тропомиозин (*TPM1*), миозинсвязывающий протеин С (*MYBPC3*), встречаются с частотой 5-10% [83]. По данным литературы, наиболее часто встречающимися мутациями генов цитоскелета, ответственными за развитие КМП с дилатационным фенотипом являются мутации в гене филамина С (*FLNC*) – 4% и десмина (*DES*) – 1-2% [135]. Мутации ядерных генов (ламин А/С (*LMNA*), РНК-связывающий протеин-20 (*RBM20*)) ответственны за 5 и 2% случаев КМП с дилатационным фенотипом, соответственно [83].

Согласно данным педиатрического регистра КМП США, наиболее частой причиной развития КМП с дилатационным фенотипом является

вирусный миокардит, что наиболее вероятно обусловлено непроведением детям, включенным в регистр, молекулярно-генетического обследования. Как правило, к миокардиту приводит повреждение сердца вирусной этиологии, вызывающее воздействие внутриклеточных антигенов, ведущее к Т-лимфоцит опосредованному воспалению, при этом у некоторых пациентов воспалительный ответ может сохраняться в течение длительного времени из-за ложного иммунного ответа против собственных антигенов сердца [136]. По данным эндомикардиальной биопсии наиболее часто выявлялись парвовирус В19, вирус Коксаки В, аденовирус, герпесвирусы [66, 152]. Типичными проявлениями миокардита является клиника СН, однако они могут варьировать от субклинических проявлений до аритмий, блокады атриовентрикулярного проведения, клиники инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти. Около 20% взрослых пациентов с миокардитом формируют поствоспалительную КМП [98]. К сожалению, достоверное определение постмиокардитической этиологии КМП до настоящего времени остается затруднительным, что связано с инвазивным характером и недостаточной информативностью эндомикардиальной биопсии, поэтому КМП данного генеза нередко рассматривается как идиопатическая [85].

Важной причиной развития дилатационного фенотипа КМП являются врожденные нарушения обмена веществ, включающие в себя болезни накопления, нарушения бета-окисления жирных кислот, органические ацидурии, митохондриальные болезни, врожденные дефекты гликозилирования. По данным Kindel с соавторами до 16% КМП с дилатационным фенотипом у детей обусловлены метаболическими заболеваниями [89]. В исследовании Badertscher с соавторами среди младенцев до 1 года с дилатационным фенотипом КМП у 13,5% выявлены врожденные нарушения обмена веществ [31]. Диагностика врожденных дефектов метаболизма в раннем возрасте крайне важна для обеспечения оптимального лечения пациента, определения прогноза, адекватного медико-генетического консультирования. В настоящее время для многих

заболеваний доступна терапия, раннее начало которой позволяет добиться обратного развития симптоматики и улучшения прогноза заболевания [9, 40].

Нарушения бета-окисления жирных кислот – большая группа врожденных нарушений метаболизма, как правило, имеющих аутосомно-рецессивный тип наследования, поражения сердца при данной патологии проявляются КМП (с гипертрофическим и/или дилатационным фенотипом) и/или нарушениями ритма (таблица 2). Одним из частых заболеваний этой группы является дефицит фермента 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, при котором происходит накопление жирных кислот с длинной цепью, которые негативно влияют на миокард. Нередко первой манифестацией заболевания является метаболический криз, на фоне длительного голодания, при интеркуррентных заболеваниях, проявляющийся тяжелой гипокетотической гипогликемией, метаболическим ацидозом, гиперлактатемией, гипераммониемией. Своевременная диагностика заболевания крайне важна, так как соблюдение адекватной низкожировой высокоуглеводной диеты с дополнительным назначением среднецепочечных жирных кислот позволяет избежать развития жизнеугрожающих осложнений [9, 6].

Среди синдромальных заболеваний, при которых КМП является одним из проявлений, преобладают митохондриальные заболевания, как правило, дебютирующие в раннем возрасте и имеющие мультисистемную симптоматику, включая скелетные миопатии, неврологические симптомы и задержку развития. Одним из митохондриальных заболеваний является синдром Барта - заболевание с X-сцепленным механизмом наследования, вызываемое мутацией в гене таффазина (*TAZ*), расположенного на длинном плече X-хромосомы, который кодирует синтез ацилтрансферазы, катализирующей ремоделирование кардиолипина в митохондриях. Заболевание проявляется сердечно-сосудистыми аномалиями, скелетной миопатией, нейтропенией, задержкой роста [10]. По данным регистра, 70% пациентов с синдромом Барта имеют признаки КМП в младенческом

возрасте, как правило, с дилатационным фенотипом, у половины больных выявляются признаки некомпактного миокарда [77].

Таблица 2. Врожденные дефекты метаболизма, ассоциированные с дилатационным фенотипом КМП

Заболевание	Патогномоничные биохимические маркеры	Настораживающие симптомы
Митохондриальные заболевания	Гиперлактатемия, повышенный уровень аланина, пролина в крови	Гипотония, задержка/регресс моторных навыков, вовлечение других органов и систем
Синдром Барта	Повышенная экскреция 3-метилгутагоновой кислоты	Гипотония, задержка/регресс моторных навыков, нейтропения
Нарушения бета-окисления очень длинноцепочечных жирных кислот	Повышение уровня С14:1	Гипогликемия, повышение уровня креатинкиназы, печеночная дисфункция, метаболические кризы
Нарушения бета-окисления длинноцепочечных жирных кислот	Повышение уровня С14-ОН, С16-ОН, С18-ОН	
Первичный системный дефицит карнитина	Очень низкий уровень карнитина в крови, повышенная экскреция карнитина с мочой	
Дефицит карнитин-пальмитоил трансферазы	Повышение уровня С12-С18 ацилкарнитинов	

Среди болезней накопления гликогена к КМП с дилатационным фенотипом может приводить гликогеноз IV типа, вызываемой мутацией в гене амило-1,4:1,6-глюкансферазы, которая нарушает синтез нормальной структуры гликогена. Как правило, пациенты погибают от печеночной недостаточности, однако известны атипичные формы заболевания с преимущественным поражением сердечной мышцы [164].

К лизосомным болезням накопления, при которых может отмечаться ремоделирование миокарда по дилатационному фенотипу, относят мукополисахаридозы (МПС) и ганглиозидозы. МПС – наследственные заболевания, при которых нарушается деградация гликозаминогликанов, что приводит к их накоплению в лизосомах тканей. Как правило, МПС

ассоциированы с гипертрофией миокарда, однако при МПС I и VI типов может отмечаться дилатация желудочков сердца со снижением сократительной функции. Заболевания из группы МПС могут быть заподозрены при наличии лицевого дизморфизма (грубые черты лица), гипертрихоза, тугоподвижности суставов, тугоухости, задержки и/или регресса психомоторного развития, гепатомегалии, грыж. Ранняя диагностика заболевания особенно важна ввиду наличия ферментзаместительной терапии для многих видов МПС, которая может предотвратить дальнейшее накопление гликозаминогликанов в лизосомах и соответственно прогрессирование симптоматики [5, 61].

GM1-ганглиозидоз – редкая лизосомная болезнь накопления, имеющая аутосомно-рецессивный характер наследования. Заболевание вызывается мутациями гена GLB1, кодирующего фермент б-галактозидазу. Инфантильный тип заболевания характеризуется очень тяжелым течением с дебютом в течение первых нескольких месяцев жизни. У больных отмечается выраженная мышечная гипотония, носящая диффузный характер, увеличение языка, гипертрофия десен, в целом фенотипические проявления сходны с синдромом Гурлер. Характерны трудности вскармливания. По мере роста развиваются неврологические проявления: эпилепсия, бульбарный и псевдобульбарный синдром, эпилепсия, нарушается зрение и слух вплоть до полной их потери [61].

Нейромышечные заболевания при КМП с дилатационным фенотипом встречаются с частотой около 10% по данным регистра КМП, среди них преобладают мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера, при этом развитие КМП носит медленный, но неуклонный характер. Первоначально обращают внимание симптомы миопатии и лишь затем появляется клиника сердечной недостаточности. Таким образом, симптомы поражения мышц, а также повышение уровня креатинкиназы в сыворотке крови у пациентов с дилатационным фенотипом КМП обуславливают необходимость исключения наследственного заболевания из группы нейромышечных дистрофий [103].

Некомпактная КМП (НКМП) является структурной патологией миокарда неопределенной этиологии, как правило, генетической природы, когда выявляется двухслойная структура миокарда, чаще всего в области верхушки и боковой стенки левого желудочка, состоящая из губчатого эндокардиального слоя и компактного эпикардиального слоя, с глубокими межтрабекулярными лакунами. Это достаточно редкое заболевание с частотой выявления 0,8 на 100 тысяч детей до 1 года и 0,12 на 100 тысяч детей старше 1 года [27, 168], тем не менее по данным исследования Andrews с соавторами, проведенным среди 104 детей с первичной КМП, у 9% диагностирована НКМП [24]. У некоторых пациентов с НКМП выявляются нейромышечные заболевания и хромосомная патология [113, 168]. В настоящее время известно 8 форм НКМП: изолированное нарушение структуры миокарда без дилатации полостей сердца и нарушения систоло-диастолической функции, аритмогенная форма с ранним развитием жизнеугрожающих аритмий, дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная, смешанная форма (в зависимости от фенотипа КМП) и форма, ассоциированная с врожденными пороками сердца (ВПС) [100, 170]. У детей НМ ЛЖ часто ассоциирован с дилатационным и гипертрофическим фенотипом КМП. Младенцы с изолированной левожелудочковой некомпактностью в течение первого года жизни имеют самый высокий риск развития аритмий и внезапной сердечной смерти, в то время как прогноз у детей более старшего возраста без кардиомегалии более благоприятен [167].

С дилатационным фенотипом КМП ассоциированы некоторые редкие генетические синдромы, среди которых надо выделить синдром Альстрёма и синдром Карвахаль.

Синдром Альстрёма - редкое моногенное заболевание из группы цилиопатий, с аутосомно-рецессивным характером наследования, характеризующееся прогрессирующим поражением многих органов. Вызван мутациями в гене *ALMS1*, который кодирует протеин, играющий роль в формировании и поддержании ресничек, регуляции клеточного цикла,

эндосомального транспорта, миграции клеток и продукции внеклеточного матрикса. Со стороны сердечно-сосудистой системы, как правило, основным проявлением синдрома служит КМП с дилатационным фенотипом, включающая инфантильную и позднюю формы. Поражения других органов и систем включают в себя ожирение и сахарный диабет как следствие инсулинорезистентности, нистагм и фотофобию, манифестирующие на первом году жизни с прогрессирующим ухудшением зрения вплоть до слепоты, тугоухость, нефропатию [114].

Синдром Карвахаль - проявляется в виде дилатационного фенотипа КМП, шерстисто-кудрявых волос и пальмоплантарной кератодермы. Заболевание вызывается мутациями в трех генах - десмоплакин (*DSP*), плакофилин-2 (*PKP2*), десмоглеин-2 (*DSG2*), каждый из которых кодирует белковый компонент десмосом, высокоорганизованных мембранных структур клетки, которые обеспечивают поддержание структурных и функциональных контактов между соседними клетками. Нередко отмечаются признаки НМ [138]. Сходная мутация гена десмосомного белка плакоглобина вызывает болезнь Наксоса с преимущественно правожелудочковой КМП и клинические признаки, совпадающие с синдромом Карвахаль [139].

В настоящее время считается, что такие повреждающие факторы как аутоиммунное заболевание, вирусная инфекция или токсические агенты, могут быть триггерами дебюта заболевания у человека с имеющимися мутациями в генах, кодирующих белки миокарда, что отражает сложную и полиэтиологичную природу дилатационного фенотипа КМП [64].

1.4. Клиническая картина при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей.

При дилатационном фенотипе КМП повреждение или неадекватная работа миокарда вызывают нарушение его сократительной функции, расширение камер сердца и митральную недостаточность, что способствует

дальнейшему ремоделированию левого желудочка [33], кроме того, может наблюдаться и правожелудочковая дисфункция, еще больше отягощая течение болезни [99]. Изменения гемодинамики ведут к дисрегуляции нейроэндокринных систем: стимуляции симпато-адреналовой системы (САС), активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), высвобождению вазопрессина с целью восполнения адекватного объема кровообращения и поддержания кровяного давления. Данные механизмы, являясь благоприятными в течение короткого времени, при дальнейшей гиперактивации ведут к усугублению ремоделированию миокарда и ухудшению сердечной функции, что приводит к клинике СН [132].

По данным Towbin с соавторами 71% детей с дилатационным фенотипом КМП имеют признаки СН в дебюте заболевания, хотя частота их выявления у детей сильно варьирует в зависимости от этиологии заболевания (таблица 3)[169].

Таблица 3. Распространенность симптомов СН в дебюте заболевания при различной этиологии КМП с дилатационным фенотипом

Причина КМП	СН в дебюте заболевания (%)
Идиопатическая КМП	74
Миокардит	84
Нейромышечные заболевания	35
Наследственная КМП	53
Врожденные болезни обмена	60
Синдромы мальформаций	67

В ретроспективном исследовании среди детей Португалии с дилатационным фенотипом КМП, диагностированной в 2005-2012 годах, выявлено, что в дебюте заболевания клинические симптомы СН отмечались у 83,6% пациентов, 44,3% пациента находились в отделении интенсивной терапии, при этом возраст пациентов, потребовавших госпитализации в отделение интенсивной терапии был существенно меньше, чем возраст пациентов, госпитализированных в отделение кардиологии, составив 21 месяц и 63,7 месяца, соответственно ($p=0,009$) [105].

Стоит отметить, что симптомы СН у детей часто могут быть расценены

педиатрами как другие более часто встречающиеся заболевания детского возраста, например, бронхиальная астма или гастроэнтерит [144].

Основными жалобами при СН являются одышка, слабость, утомляемость, кашель, боли в области живота, тошнота, рвота. У детей грудного возраста наиболее часто отмечаются одышка, потливость, прерывание при кормлении, задержка роста [132].

При физикальном обследовании чаще всего выявляются задержка роста, выбухание левой половины грудной клетки, расширение границ сердца при перкуссии, тахипноэ и диспноэ, тахикардия, приглушенность тонов сердца, систолический шум при аускультации на верхушке сердца, гепатомегалия. Менее частыми симптомами являются периферические отеки, асцит, набухание вен шеи [132].

Традиционные методы клинического обследования, такие как рентгенография и ЭКГ, часто помогают впервые заподозрить сердечную патологию. На рентгенограмме органов грудной клетки выявляются увеличенная тень сердца, также обращает на себя внимание усиленный легочный рисунок, в случае тяжелой СН – признаки отека легких, плеврального выпота [132].

Считается, что ЭКГ не выявляет патогномичных симптомов при дилатационном фенотипе КМП, как правило, изменения неспецифичны: часто присутствуют признаки перегрузки и гипертрофии желудочков, предсердий, нередко выявляются нарушения ритма сердца и проводимости [119, 132]. Тем не менее, в настоящее время более глубокое изучение корреляций генотипа и фенотипа при дилатационном фенотипе КМП выявляет специфические паттерны ЭКГ и "красные флаги", позволяющие заподозрить конкретные генетические и приобретенные формы [62].

ЭхоКГ является наиболее широко распространенным, недорогим, часто используемым методом для диагностики КМП. Данный метод исследования позволяет быстро получить данные об анатомической структуре сердца, объемах камер сердца, толщине миокарда, оценить систоло-диастолическую

функцию сердца, определить степень выраженности клапанной недостаточности, косвенно измерить давление в легочной артерии, что является первостепенным для постановки диагноза и определения дальнейшей тактики терапии [131]. По данным ретроспективного исследования Miranda с соавторами средняя ФВ ЛЖ у детей с дилатационным фенотипом КМП в дебюте заболевания составила 32%, у 37,7% пациентов ФВ была ниже 30%, у 39,3% пациентов значение ФВ находилось в пределах 30-50%, у 8% пациентов ФВ была больше 50%. Пациенты, первоначально госпитализированные в отделение интенсивной терапии, имели худшие показатели сократительной способности ЛЖ (среднее значение ФВ ЛЖ в этой группе составило 24%, $p=0,026$) [105].

Среди лабораторных методов диагностики наибольшую диагностическую ценность представляет натрийуретический пептид, позволяющий объективно оценить тяжесть ХСН. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) продуцируется клетками миокарда, высвобождаясь в кровоток в ответ на различные стрессорные агенты для сердца, включающие перегрузку левого желудочка объемом и давлением [112]. Этот маркер легко позволяет проводить дифференциальную диагностику между одышкой кардиального и респираторного генеза [21,17]. NT-proBNP является N-концевым фрагментом мозгового натрийуретического пептида, и значительно более устойчив в кровотоке, чем непосредственного мозговой натрийуретический пептид, его содержание в сыворотке крови прямо коррелирует с тяжестью клинических проявлений и стадией недостаточности кровообращения у детей, что позволяет его использовать в качестве дополнительного диагностического маркера для оценки стадии недостаточности кровообращения [16,119,87]. Многочисленные исследования подтвердили значимость мозгового натрийуретического пептида как предиктора необходимости трансплантации сердца либо использования механической циркуляторной поддержки, так и смерти у детей и взрослых с ХСН [180]. В 2010 году Rusconi P.G. и соавторы

проанализировали связь сывороточного уровня NT-proBNP и параметров систолической функции и ремоделирования ЛЖ у детей с сердечной недостаточностью. Выявлено, что повышения уровня NT-proBNP в 10 раз связано ($p < 0,01$) со снижением ФВ на 9,8%, 3,25-кратным уменьшением ФУ ЛЖ, увеличением КДР ЛЖ в 1,53 раза и увеличением КСР ЛЖ в 2,64 раза. Уровень NT-proBNP >1000 пг/мл с 95% чувствительностью и 80% специфичностью указывал на III-IV ФК ХСН [149].

1.5. Медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности у детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии.

Терапия при дилатационном фенотипе КМП у детей фокусируется на уменьшении выраженности симптомов ХСН и профилактике колебаний гемодинамики, которые могут спровоцировать ухудшение симптоматики. Обучение пациентов и их родителей, регулярные контрольные обследования, соблюдение комплаенса в отношении медикаментозной терапии крайне важны для поддержания хорошего клинического статуса [132].

Цель терапии при ХСН – прервать патофизиологический ответ организма, заключающийся в нейрогуморальной активации РААС и САС, что приводит к вазоконстрикции, задержке натрия и жидкости почками, а также к гипертрофии миоцита, дилатации и последующему фиброзу (ремоделированию миокарда), запуская порочный круг, приводящий к еще большему нарастанию тяжести СН [3].

Терапевтические рекомендации для лечения СН в педиатрии базируются на физиологических и фармакологических постулатах, принятых в терапии взрослых пациентов, полученных на большом количестве мультицентровых рандомизированных исследований различных групп препаратов, включающих ингибиторы иАПФ, БАБ, АМКР, диуретики, сердечные гликозиды, инотропы [177, 133].

По данным педиатрического регистра КМП США 84% пациентов с дилатационным фенотипом КМП получали терапию, направленную на коррекцию симптомов ХСН, среди детей, имеющих II и более функциональный класс ХСН данная цифра составляет 93% [68].

По данным ретроспективного исследования Miranda с соавторами, при постановке диагноза КМП с дилатационным фенотипом 82% пациентов нуждались в диуретической терапии, 80,3% пациентов была назначена терапия ингибиторами иАПФ, 72,1% пациентов – антиагрегантная терапия. В назначении инотропной поддержки и антиаритмической терапии нуждались 29,5% детей. Терапия БАБ была назначена в 18% случаев, в 1,6% случаев дети получали антагонисты кальциевых каналов [105].

Одной из важнейших групп препаратов в лечении ХСН являются иАПФ, тормозящие активацию РААС и по механизму обратной связи ингибирующие активацию САС [3]. Большое количество исследований среди взрослых пациентов доказало безусловную эффективность иАПФ в терапии ХСН, снижение частоты повторных госпитализаций и летальных исходов [37, 41, 130]. Аналогичным иАПФ действием обладают препараты из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), которые могут применяться при непереносимости иАПФ.

В детской группе пациентов с ХСН проводилось несколько исследований на тему гемодинамических эффектов иАПФ у детей с левосторонними шунтами преимущественно наблюдательного характера, продемонстрировавших положительный эффект иАПФ на набор массы тела, уменьшение одышки и выживание в течение 2-х лет [94, 107, 151, 155, 162].

Среди детей с антрациклиновой КМП отмечен положительный эффект терапии эналаприлом в отношении функции ЛЖ [96, 159]. Установлена эффективность иАПФ периндоприла у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна в отношении дебюта и прогрессирования дисфункции левого желудочка [52]. В настоящее время в соответствии как с зарубежными, так и с отечественными клиническими рекомендациями по лечению сердечной

недостаточности у детей иАПФ рекомендованы к применению у детей с сердечной недостаточностью и левожелудочковой систолической дисфункцией [7, 48, 91, 101, 142].

БАБ улучшают функцию сердца, снижают прямой токсический эффект норадреналина, уменьшают частоту сердечных сокращений (ЧСС), удлиняя при этом диастолу, оказывают антиаритмический эффект, способны предотвращать ремоделирование и диастолическую дисфункцию левого желудочка [3]. Многочисленные исследования во взрослой популяции доказали уменьшение симптомов ХСН и улучшение выживаемости на фоне терапии БАБ, таким образом их применение показано всем пациентам с ХСН [4, 11, 130].

В исследовании Azeka с соавторами применение БАБ карведилола у детей (n=22) с тяжелой ХСН и низкой ФВ (<30%) показало высокую эффективность данного препарата в предотвращении летального исхода либо ТС, улучшая сократительную способность сердца и клинический статус пациентов [29]. Подобные результаты были получены и в других небольших неконтролируемых исследованиях на маленьких группах педиатрических пациентов с ХСН [56, 116].

Тем не менее, мультицентровое слепое плацебо-контролируемое исследование БАБ карведилола среди детей и подростков (n=161) не показало значимого улучшения клинического статуса пациентов (несмотря на улучшение ФВ по данным ЭхоКГ), что, однако, было связано исследователями с включением в исследование пациентов с системным правым желудочком и единственным желудочком сердца, а также возможной неоптимальной дозировкой и частотой приема препарата [154].

В 2013 году было проведено еще одно мультицентровое плацебо-контролируемое исследование карведилола среди детей с ХСН при дилатационном фенотипе КМП (n=89), продемонстрировавшее значимое улучшение показателей ЭХО-КГ, снижение уровня NT-proBNP и уменьшение клинических симптомов ХСН в экспериментальной группе [73].

Недавние исследования БАБ в педиатрической популяции продемонстрировали положительный эффект этой группы препаратов у пациентов с нарушением систолической функции левого желудочка [75].

До сих пор в детской кардиологии отсутствуют четкие алгоритмы, касающиеся методики назначения иАПФ и БАБ и достижения их оптимальной дозы, в связи с чем врачи часто необоснованно отказываются от их применения, опасаясь возникновения побочных эффектов.

В методических рекомендациях по лечению ХСН у детей изложена тактика назначения иАПФ с очень малой дозы с медленным ее титрованием до терапевтической, при этом повышение дозы препарата происходит раз в неделю при хорошем самочувствии пациента и отсутствии побочных реакций. Стоит отметить, что при данной тактике назначения терапевтической дозы препарата удается достичь лишь спустя месяц или более, и лишь затем возможно приступить к назначению БАБ по аналогичной схеме [3].

В зарубежной литературе описан способ назначения иАПФ, заключающийся в быстром титровании препарата с начальной дозы 0,1 мг/кг/прием, через 8 часов пациент получает дозу 0,2 мг/кг/сут, на следующий день доза препарата в утренний прием увеличивается до 0,4 мг/кг, еще через 8 часов пациент получает дозу 0,8 мг/кг, с 3 дня приема пациент получает терапевтическую дозу 1 мг/кг/прием, таким образом, суточная доза составляет 3 мг/кг/сут [143]. К сожалению, в доступной зарубежной литературе отсутствует информация о тактике назначения БАБ.

Применение АМКР при ХСН является установленной практикой в лечении взрослых пациентов. Впервые в исследовании RALES было показано, что добавление к базовой терапии (иАПФ + БАБ) спиронолактона позволяет снизить риск смертности до 27% [53]. Клинические испытания высокоселективного АМКР эплеренона продемонстрировали его высокую эффективность в снижении частоты повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией состояния, уменьшении смертности, улучшении

сократительной способности миокарда у взрослых пациентов с ХСН, в сочетании с меньшим количеством побочных эффектов в сравнении со спиронолактоном [111,183]. Важным свойством АМКР является способность снижать выраженность фиброза миокарда [32, 128].

В педиатрической практике исследования касательно применения АМКР при ХСН не проводились, тем не менее, согласно канадским клиническим рекомендациям, включение спиронолактона в базовую терапию ХСН у детей является оправданным при отсутствии уменьшения ремоделирования миокарда и сохраняющемся снижении желудочковой контрактильности на фоне терапии иАПФ и БАБ [48].

Изучение эффективности дигоксина у взрослых пациентов в 80-90х годах 20 века показало, что данный препарат позволяет улучшить гемодинамику при застойной СН, повышая ФВ ЛЖ, сократить частоту госпитализаций и улучшить толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов, при этом не улучшая выживаемость [181, 67]. В исследовании 3062 взрослых пациентов с ХСН со сниженной ФВ применение дигоксина было связано со значительно меньшим риском повторной госпитализации через 30 дней (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,59-0,93), 1 год (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,72-0,92) и 6 лет (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,81-0,99) [137]. Таким образом, согласно европейским рекомендациям, дигоксин может быть назначен пациентам с симптомами ХСН и фибрилляцией предсердий, а также пациентам с синусовым ритмом при ФВ<35% [130].

В детской кардиологии существуют лишь клинические наблюдения, демонстрирующие эффективность дигоксина у детей с ХСН (улучшение сократимости миокарда, снижение нейрогуморальной активации – понижение уровня катехоламинов и активности РААС), что позволяет считать назначение низких доз дигоксина патогенетически обоснованным у детей с систолической ХСН, в сочетании с назначением иАПФ, БАБ и диуретиков [3, 142].

Диуретики играют ключевую роль в лечении застойной СН,

обеспечивая объемную разгрузку сердца, устранение периферических отеков, улучшение функционального состояния внутренних органов, снижение давления в малом круге кровообращения, что обеспечивает уменьшение гипоксических явлений за счет улучшения состояния миокарда и обменных процессов в организме [3, 55]. Клинические исследования мочегонных препаратов у взрослых пациентов с СН показали, что они эффективно устраняют симптомы, связанные с задержкой жидкости по малому и большому кругу кровообращения, улучшают толерантность к физической нагрузке и снижают риск летального исхода [55]. На основании этих данных и большого накопленного клинического опыта по применению петлевых диуретиков у детей, Канадские педиатрические рекомендации по ведению пациентов с СН считают обоснованным применение фуросемида у детей с симптоматической СН [48].

В исследовании, проведенном среди 38 пациентов в возрасте от 0 до 3-х лет с дилатационным фенотипом КМП, продемонстрирована высокая эффективность комплексной терапии ХСН, включавшей назначение иАПФ, БАБ и АМКР. При поступлении в клинику 82% пациентов получали инотропную терапию, которая была впоследствии отменена всем пациентам, 95% пациентов получали диуретическую терапию фуросемидом, к моменту выписки из стационара 28% пациентов удалось отменить терапию петлевыми диуретиками. Среднее время наблюдения за пациентами составило 16 месяцев (2-80 месяцев), выживаемость составила 97% и 86% в течение первого года и в течение 5 лет после постановки диагноза, соответственно. Выжившие пациенты продемонстрировали существенное улучшение ФВ ЛЖ (от $19 \pm 11\%$ до $46 \pm 16\%$), уменьшение КДР ЛЖ (Z-score КДР ЛЖ от $4,6 \pm 2,4$ до $1,4 \pm 1,6$), снижение содержания NT-proBNP в сыворотке крови (с 3330 ± 3840 до 171 ± 825 пг/мл) [147].

В настоящее время разрабатываются новые препараты для лечения ХСН, одним из них является комбинация ингибитора неприлизина с антагонистом рецепторов ангиотензина II. Неприлизин является нейтральной

эндопептидазой, разрушающей натрийуретические пептиды, брадикинин и адреномедуллин, ингибирование его эффектов приводит к уменьшению вазоконстрикции, задержки натрия и уменьшению ремоделирования левого желудочка. В исследовании PARADIGM HF среди взрослых пациентов с ХСН комбинация ингибитора неприлизина и валсартана сравнивалась с иАПФ эналаприлом, среди пациентов, получающих комбинированный препарат, было отмечено значительное снижение смертности, риска госпитализации ввиду обострения СН, улучшение симптомов СН [20]. Данный препарат требует дальнейших клинических исследований как во взрослой, так и в педиатрической практике.

Не только в российской, но и в зарубежной литературе имеется лишь небольшое количество публикаций, посвященных оценке эффективности медикаментозной терапии ХСН при дилатационном фенотипе КМП в раннем детском возрасте, не разработаны четкие алгоритмы назначения и отмены различных групп медикаментозных препаратов в зависимости от степени сердечной недостаточности. В детской кардиологии практически нет рекомендаций по тактике назначения иАПФ и БАБ и достижению оптимальной их дозы, что часто приводит к необоснованному отказу от их применения вследствие отсутствия опыта применения и/или опасения возникновения побочных эффектов.

1.6. Сердечная ресинхронизирующая терапия у детей.

У детей с дилатационным фенотипом КМП часто выявляется асинхронное движение стенок ЛЖ вследствие нарушения проведения импульса по проводящей системе миокарда. Диссинхрония приводит к нарушенному расслаблению стенок ЛЖ, наполнению ЛЖ в диастолу и замедленному выбросу крови в систолу, таким образом еще больше ухудшая его функцию [90, 115].

Для улучшения электромеханического паттерна активации миокарда в настоящее время доступна СРТ, проведение которой заключается в

имплантации трехкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС). Данная методика, будучи хорошо изученной и показавшей эффективность у пациентов во взрослой практике, входит в стандарты лечения ХСН во взрослой популяции. После установки ЭКС отмечается обратное развитие ЛЖ и улучшение его функции, что способствует уменьшению функционального класса ХСН и ассоциированной с ХСН смертности [174, 50, 118]. СРТ рекомендована взрослым пациентам, получающим оптимальную медикаментозную терапию, с ФВ < 35%, полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) с широким комплексом QRS (>150 мс) и ФК ХСН II-IV [174, 156].

В детской популяции СРТ используется недостаточно, особенно среди пациентов с КМП, эффективность процедуры изучалась преимущественно у больных с ВПС. По результатам международного многоцентрового исследования, включавшего 103 пациента в возрасте от 3 месяцев до 19 лет 6 месяцев, из них 73 пациента с ВПС, 14 пациентов с врожденной полной атриовентрикулярной блокадой и 16 пациентов с КМП (из них 10 пациентов с дилатационным фенотипом) после проведения СРТ было отмечено значительное увеличение сократительной способности миокарда: средняя ФВ до и после проведения ресинхронизирующей терапии составили 26.2 +/- 11.6% и 39.9 +/- 14.8% соответственно ($p < 0.05$) [51].

В исследование СРТ было включено 87 пациентов с ВПС, 12 пациентов с полной врожденной атриовентрикулярной блокадой, 10 пациентов с дилатационным фенотипом КМП, средний возраст составил 16,9 лет (0,24-73,8). После проведения СРТ Z-score КДР ЛЖ уменьшился в среднем на 1,1 ($p < 0,001$), ФВ ЛЖ увеличилась в среднем на 11,5 % ($p < 0,001$), отмечено улучшение ФК ХСН в среднем на 1 уровень ($p < 0,001$). Диагноз первичной КМП и высокий ФК СН в итоге расценены исследователями как предикторы невосприимчивости к СРТ [79]. Вероятно, это связано с тем, что эффективность процедуры следует ожидать лишь в том случае, если у пациента выявляется ПБЛНПГ по ЭКГ и продолжительность комплекса QRS

превышает 120 мс. Стоит отметить, что степень внутрижелудочковой диссинхронии необязательно коррелирует с продолжительностью комплекса QRS: так, по данным исследования Friedberg с соавторами, выявлено, что 66% пациентов с дилатационным фенотипом КМП с внутрижелудочковой диссинхронией имеют нормальную продолжительность комплекса QRS [65].

В настоящее время при дилатационном фенотипе КМП у детей предложены показания к проведению СРТ: ФВ<35%, широкий комплекс QRS с морфологией ПБЛНПГ, ФК СН II-IV по NYHA [70, 79]. Продолжительность комплекса QRS должна составлять 150 мс и более (в соответствии с опубликованными рекомендациями во взрослой практике) [34, 156, 182], однако у детей младшего возраста при наличии морфологии полной блокады ножек пучка Гиса показанием к проведению СРТ может быть и меньшая продолжительность комплекса QRS [19]. Также данный вид лечения может быть рекомендован пациентам с вышеперечисленными показаниями и узким комплексом QRS, нуждающимся в замене старого или имплантации нового ЭКС [19, 182].

До настоящего времени в литературе практически не было публикаций, посвященных изучению эффективности СРТ у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП, имеется лишь небольшое количество статей с описанием единичных клинических случаев успешного применения СРТ у детей для лечения ХСН при ремоделировании ЛЖ по дилатационному фенотипу [42, 69].

1.7. Хирургическое лечение при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей.

При дилатационном фенотипе КМП развитие митральной недостаточности обусловлено неполной коаптацией створок митрального клапана (МК), развивающейся вследствие измененной геометрии ЛЖ и последующем изменении строения аппарата МК. Выраженная недостаточность МК (НМК) ассоциирована с более тяжелым течением КМП

и по результатам некоторых исследований является независимым фактором риска необходимости проведения ТС [60, 124]. Хирургические вмешательства по поводу НМК могут уменьшить давление в левом предсердии, объемную перегрузку ЛЖ, уменьшить выраженность симптомов и способствовать обратному развитию ремоделирования ЛЖ. Коррекция НМК при дилатационном фенотипе КМП у детей может рассматриваться как паллиативная процедура, позволяющая замедлить прогрессирование заболевания [176, 102, 71].

В ретроспективном исследовании Walsch с соавторами изучены истории болезни 5 детей с дилатационным фенотипом КМП идиопатической этиологии с митральной регургитацией от средней до тяжелой степени, которым была проведена пластика МК. В послеоперационном периоде у 4 пациентов отмечено уменьшение выраженности ФК ХСН до ФК I по NYHA, митральной регургитации до 1 степени, сокращение размеров левого предсердия. Одному пациенту проведена ТС спустя 4 недели после операции в связи с нарастающей сердечно-дыхательной недостаточностью, рефрактерной к проводимой терапии. Стоит отметить, что все 4 пациента после успешной пластики МК продолжают получать медикаментозную терапию ХСН и АПФ и диуретиками, 3 из 4 пациентов получают БАБ [175].

Альтернативой пластике МК при нарушении структуры створок является его протезирование. Протезирование МК является менее желательной процедурой в связи с трудностями подбора протезов адекватного размера в педиатрической практике, потребности в антикоагулянтной терапии, необходимости повторного хирургического вмешательства [173]. В исследовании Okamoto с соавторами среди 49 детей (средний возраст 2,4 года, средний вес 9,7 кг), перенесших протезирование МК, выживаемость составила 89,5%, 84,2% и 80,7% через 5, 10 и 15 лет, соответственно, в 19 случаях в среднем через 5,9 лет было проведено репротезирование МК, еще 6 детям из этих 19 потребовалась 2-я повторная замена МК в среднем через 8,9 года после репротезирования. Предиктором

необходимости замены протеза был исходный диаметр МК менее 19 мм [120]. В крупном мультицентровом исследовании среди 441 пациента, перенесших протезирование МК в возрасте до 21 года, мужской пол, возраст менее 2 лет и использование недвухстворчатых протезов являлись факторами риска неблагоприятного исхода [76].

В исследовании, посвященном анализу историй болезни 61 ребенка с дилатационным фенотипом КМП, хирургическое лечение ХСН применялось в трех случаях: двум пациентам был установлен ЭКС, у одного ребенка в качестве моста к ТС имплантирован искусственный желудочек сердца [105].

У пациентов с неблагоприятным течением КМП ТС нередко остается единственной терапевтической опцией, которая однако сопряжена с большими трудностями, включая ограниченное количество доноров, ведущее к длительному времени ожидания ТС и связанной с этим смертности, острой и хронической реакции отторжения трансплантата, потребность в пожизненной иммуносупрессии, необходимость ретрансплантации [140, 161]. Дети, ожидающие ТС, практически всегда нуждаются в массивной медикаментозной терапии, включающей инотропную поддержку, часто требуется механическая поддержка дыхания и кровообращения, что повышает риск осложнений, смертность в течение времени ожидания и после проведения ТС [158]. Согласно данным регистра Интернационального Общества Трансплантации Сердца и Легких (International Society for Heart Lung Transplantation) в младенческом возрасте основной причиной ТС служат ВПС, однако 37% в доле ТС занимает дилатационный фенотип КМП. В более старшей возрастной группе дилатационный фенотип КМП является наиболее частым показанием к ТС, составляя 43-53% реципиентов ТС [46].

Нередко перед ТС требуется использование механических систем вспомогательного кровообращения, таких как использование экстракорпоральной мембранной оксигенации, искусственного желудочка сердца. Экстракорпоральная мембранная оксигенация обеспечивает достаточно стабильную циркуляторную поддержку, однако его

использование ограничено во времени и ассоциировано с большим количеством осложнений, являясь дополнительным фактором риска как до, так и после проведения ТС [161, 158]. Искусственный желудочек сердца является альтернативным средством для осуществления более длительной механической поддержки кровообращения в качестве «моста к трансплантации» или «моста к выздоровлению», однако их доступность в педиатрической популяции ограничена размерами устройства [45]. В исследовании Almond с соавторами среди 204 детей с имплантированным искусственным желудочком сердца (Berlin EXCOR) в 2007-2010 годах среднее время поддержки составило 40 дней. Через 12 месяцев выживаемость составила 75%, среди которых 64% проведена ТС, у 6% пациентов отмечено восстановление сердечной функции, у 5% пациентов продолжена механическая поддержка кровообращения [23].

1.8. Исходы и их предикторы при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей.

По данным исследований исход заболевания у пациентов с дилатационным фенотипом КМП зависит от этиологии заболевания, возраста постановки диагноза, эхокардиографических параметров и степени тяжести СН в дебюте заболевания [169].

Множество исследований подтверждает, что возраст дебюта заболевания является важным предиктором исхода, демонстрируя более злокачественное течение болезни у детей старшего школьного возраста [8, 172, 39, 47, 171]. В исследовании Lewis с соавторами (1999) среди 63 детей с диагнозом идиопатическая ДКМП выявлено, что средний возраст детей, восстановивших нормальную функцию левого желудочка, был меньше (2.1 [±1.8]) в сравнении со средним возрастом детей с сохраняющимся отклонением эхокардиографических параметров (4.5 [±5.9]) [95]. Однако некоторые исследования продемонстрировали, что дебют заболевания в грудном возрасте также является неблагоприятным в прогностическом

отношении. Так, при анализе результатов лечения 91 пациента с дилатационным фенотипом КМП (23 пациента в возрасте до 1 года, 53 ребенка от 1 до 12 лет, 25 детей от 12 до 18 лет) выявлены 2 возрастные группы риска по ТС/летальному исходу: дети в возрасте до 1 года и дети в возрасте старше 12 лет [171]. В исследовании клинических характеристик и исходов среди педиатрической популяции пациентов с дилатационным фенотипом КМП (n=184) Австралии также отмечено бимодальное распределение возрастного риска неблагоприятного исхода, демонстрируя худшие показатели выживаемости детей в возрасте до 1 года [47].

Изучение Педиатрического регистра КМП США (ретроспективное исследование историй болезни с 1990 по 2012 год) продемонстрировало, что 31% детей с данным заболеванием имеет летальный исход либо ТС в возрасте до 1 года, возрастая до 46% к 5 годам [179].

По данным Педиатрического Регистра Кардиомиопатий США нормализация размеров камер сердца и сократительной функции миокарда отмечена у 22% детей в течение двухлетнего периода наблюдения, при этом предикторами восстановления систолической функции были более ранний возраст и меньшие показатели Z-score КДР ЛЖ по данным ЭхоКГ в дебюте заболевания. В данном исследовании нормализация эхокардиографических параметров в течение двух лет наблюдения после дебюта заболевания отмечена у 24% пациентов в возрасте до 1 года, у 26% процентов пациентов в возрасте от 1 до 10 лет и лишь у 10% пациентов старше 10 лет. Стоит отметить, что 9% детей, восстановивших полностью нормальные показатели по данным ЭхоКГ, впоследствии имели летальный исход либо ТС, что демонстрирует необходимость длительного наблюдения за данной когортой пациентов [58].

В исследовании среди 127 детей с дилатационным фенотипом КМП в Австралии выявлено, что по данным мультивариантного анализа независимыми предикторами неблагоприятного исхода являются возраст дебюта заболевания менее 4 недель и более 5 лет, наследственный характер

КМП и более низкий Z-score фракции укорочения (ФУ) ЛЖ по данным ЭхоКГ [22].

При анализе данных педиатрического регистра КМП США сравнивали течение и исходы заболевания среди 119 пациентов с подтвержденным и 253 пациентов с вероятным миокардитом и 1123 пациентов с идиопатической КМП. У пациентов с поствоспалительной КМП нормализация эхокардиографических параметров отмечалась примерно в половине всех случаев заболевания, частота летального исхода и трансплантации сердца были намного ниже, чем у пациентов с идиопатической КМП: среди пациентов с миокардитом умерло 6% пациентов, 19% была проведена ТС, в группе пациентов с идиопатической КМП умерло 17% пациентов, 33% была проведена ТС [63].

Среди пациентов с НКМП более низкий Z-score ФУ левого желудочка являлся предиктором летального исхода или ТС, тем не менее, при сохранной систолической функции ЛЖ, дети с НМ ЛЖ имели лучшие показатели выживаемости, чем дети с дилатационным фенотипом КМП без признаков НМ ЛЖ [81].

В исследовании среди 127 детей с дилатационным фенотипом КМП у 22% пациентов было отмечено прогрессирование заболевания (выражающееся во включении в лист ожидания на ТС, госпитализации по поводу прогрессирования СН, использовании внутривенной инотропной поддержки, использовании механических систем поддержки кровообращения, летальном исходе), при этом по данным мультивариантного анализа выявлено, что более старший возраст в момент постановки диагноза (отношение рисков=1,14 в год; $p<0,001$), больший Z-score КДР ЛЖ (отношение рисков=1,49 в год; $p<0,001$) и меньший Z-score скорости систолического наполнения левого желудочка по данным тканевого доплера (отношение рисков=0,89 в год; $p=0,01$) являются независимыми предикторами прогрессирования заболевания [106].

В ретроспективном исследовании Miranda с соавторами среди пациентов с дилатационным фенотипом КМП общая смертность составила 16,1%, средний возраст на момент смерти составил 6,5 лет, а средний промежуток от момента постановки диагноза до летального исхода равнялся 7,5 месяцам. Смертность пациентов старше 1 года была значимо выше чем у детей младше 1 года (32% против 5,6%, $p=0,006$). Выживаемость была значимо выше в группе пациентов с миокардитом (0% летальных исходов/ТС против 30% в остальных группах, $p=0,036$). Наибольшая смертность отмечена в группе пациентов с идиопатическим характером заболевания. Среди детей с наследственными заболеваниями умер 1 пациент с синдромом Барта. В 5 случаях проведена ТС, средний возраст пациента на момент ТС составил 11,7 лет. Среди выживших детей среднее время наблюдения от момента постановки диагноза составило 35,5 месяцев. У 36,1% пациентов отмечена нормализация сердечной функции [105].

Известно, что митральная регургитация способствует прогрессированию ремоделирования миокарда левого желудочка путем объемной перегрузки ЛЖ, увеличивая КДР ЛЖ и давление в ЛЖ. Дальнейшая дилатация ЛЖ может приводить к растяжению фиброзного кольца МК, усугубляя степень митральной недостаточности. Впервые связь между степенью митральной регургитации и смертностью детей с дилатационным фенотипом КМП описана Taliercio с соавторами [165].

В исследовании, проведенном среди 142 детей с идиопатической КМП с дилатационным фенотипом выявлено, что независимыми предикторами неблагоприятного исхода болезни являются IV функциональный класс СН в дебюте заболевания, более высокое значение кардиоторакального индекса (КТИ), более низкая ФВ ЛЖ и 3-4 степень митральной регургитации по данным эхокардиографии, желудочковые аритмии [30].

Fernandes с соавторами в своем исследовании 42 пациентов с идиопатической и наследственной КМП с дилатационным фенотипом

выявили, что степень выраженности митральной недостаточности связана с худшим клиническим статусом и риском ТС или летального исхода [60].

В одноцентровое ретроспективное (с 2000 по 2012 год) исследование Patange с соавторами было включено 49 детей с идиопатической ДКМП, из них 26 пациентов имели летальный исход (n=6) либо ТС (n=20), у 23 пациентов отмечено улучшение эхокардиографических параметров. Выявлено, что группа пациентов с неблагоприятным исходом имела тяжелую степень митральной недостаточности в 84,6% случаев против 40,9% случаев в группе пациентов с благоприятным исходом [124].

1.9. Заключение.

Известно, что ремоделирование миокарда по дилатационному фенотипу может развиваться по целому ряду причин, включая генетические дефекты, воспаление, токсическое действие различных веществ, а также входить в структуру редких заболеваний. Принимая во внимание неоднородность заболеваний, приводящих к развитию дилатации камер сердца и снижению их сократительной способности, необходимо как можно более раннее проведение дифференциальной диагностики с выявлением причины заболевания, определением тактики ведения пациента и прогноза.

Лечение проявлений заболевания у детей раннего возраста на данный момент является преимущественно патогенетическим и основано на принципах лечения ХСН во взрослой популяции. Лишь небольшое количество исследований за рубежом посвящено медикаментозному лечению при дилатационном фенотипе КМП у детей раннего возраста, демонстрируя эффективность комбинированной медикаментозной терапии ХСН. Кроме того, в последние годы расширились возможности для хирургического лечения ХСН в детской популяции, тем не менее, за рубежом соответствующие исследования малочисленны, а в нашей стране наблюдения носят единичный характер.

Большая группа пациентов раннего возраста, прошедших обследование и лечение по поводу КМП с дилатационным фенотипом на базе ФГАУ

«НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, позволяет проанализировать результаты обследования и длительного наблюдения, оптимизировать алгоритмы диагностики и лечения, что и послужило основанием для проведения этой работы.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем исследования

Работа проведена в кардиологическом отделении (рук. – д.м.н., проф. Е.Н. Басаргина) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., проф. Фисенко А.П.). Лабораторные и инструментальные методы исследования выполнялись на базе лабораторного отдела (рук. – д.м.н., Е.Л.Семикина), отделения ультразвуковой диагностики (рук. – Д.В. Хазыкова), инструментальной диагностики (рук.– д.м.н., О.В.Кожевникова), отдела лучевой диагностики (рук. – к.м.н., А.В.Аникин), Медико-генетического центра (рук. – д.б.н., К.В.Савостьянов).

За период с сентября 2012 по сентябрь 2018 года в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России было направлено 138 детей в возрасте до 3-х лет с признаками расширения левого желудочка и снижением сократительной способности миокарда по данным эхокардиографии.

Критериями включения в исследования были:

1. Возраст пациентов в дебюте заболевания до 36 месяцев.
2. Дилатация левого желудочка КДР ЛЖ > 2 Z-score.
3. Снижение сократительной способности миокарда ФВ ЛЖ $< 55\%$ по Simpson.

Критериями исключения из исследования являлись возраст в дебюте заболевания старше 36 месяцев, наличие врожденного порока сердца.

В процессе обследования у 32 из 138 пациентов диагностирован врожденный порок сердца. У 17 (12,3%) пациентов выявлена врожденная аномалия развития коронарных артерий, включающая в 15 случаях аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола и в 2 - атрезию левой коронарной артерии. У 15 (10,9%) детей была заподозрена

коарктация аорты на основании данных клинического осмотра (ослабленная пульсация на бедренных артериях, высокое артериальное давление на верхних конечностях в сочетании с низким артериальным давлением на нижних конечностях) и подтверждена данными КТ-аортографии. Пациенты были переведены в отделение кардиохирургического профиля и в дальнейшем исключены из нашего исследования.

Таким образом, проанализирована медицинская документация 106 пациентов (43 мальчика (39,8%) и 65 девочек (60,2%)), проходивших лечение в отделении кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (рисунок 2). В связи с тем, что часть пациентов на момент включения в исследование уже находилась под наблюдением в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, нами проводился анализ предшествующих историй болезни, таким образом, исследование носило ретроспективно-проспективный характер.

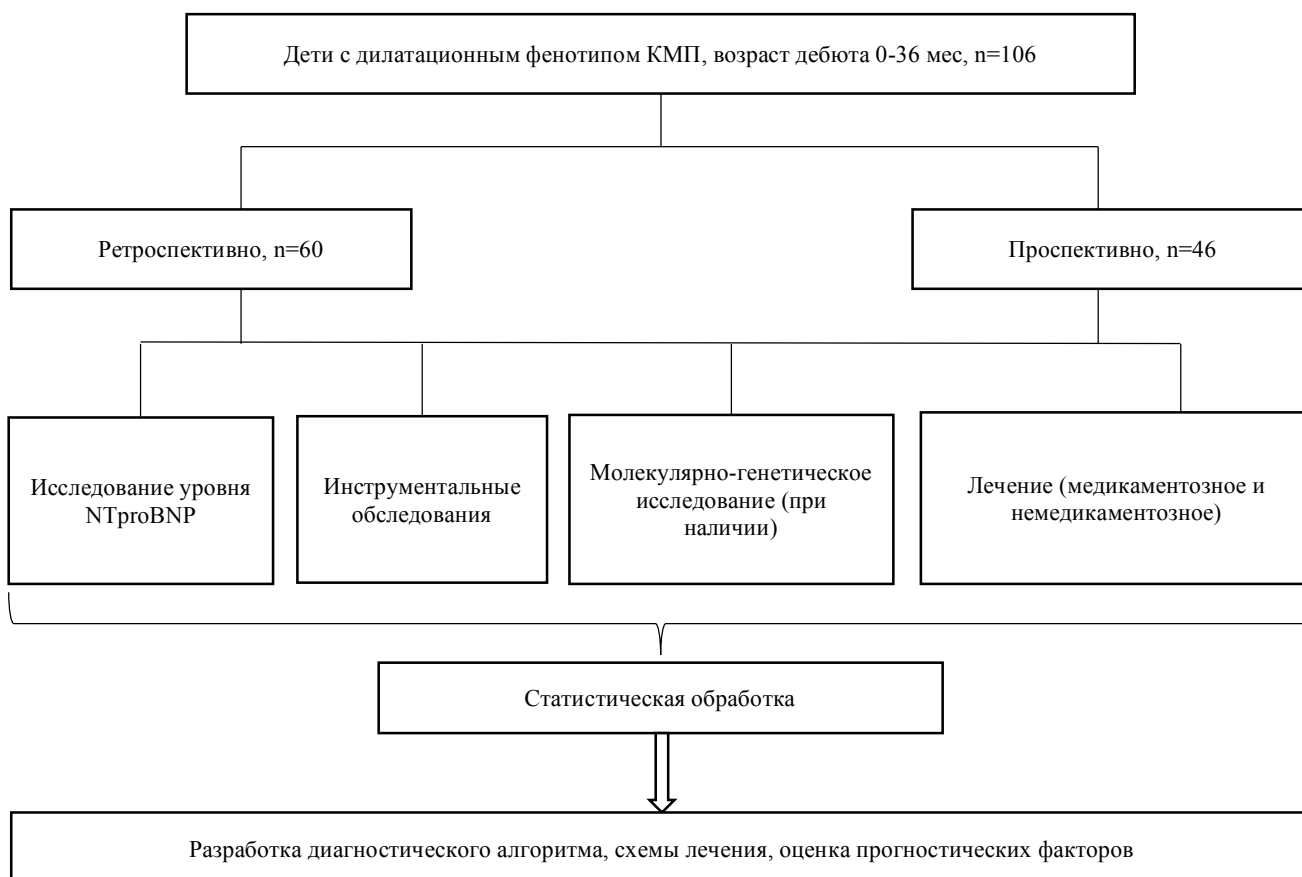


Рисунок 2. Дизайн исследования

Диагноз дилатационного фенотипа КМП выставлялся при дилатации ЛЖ с увеличением КДР ЛЖ более чем на 2 стандартных отклонения от предполагаемого среднего ($Z\text{-score} > 2SD$) и при систолической дисфункции в виде снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Simpson $< 55\%$.

Все пациенты, включенные в исследование, получали комплексную терапию ХСН (иАПФ, БАБ, АМКР, диуретики, сердечные гликозиды) в соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по лечению ХСН. Назначение и коррекция терапии проводились в зависимости от клинического статуса пациента, показателей комплексного лабораторно-инструментального обследования в процессе наблюдения за больным.

Пациентам, угрожаемым по развитию тромботических осложнений (тромботические осложнения в анамнезе, тромбоз, выявленный при госпитализации, выраженное снижение сократительной способности миокарда и пр.) назначалась либо антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой, либо терапия непрямыми антикоагулянтами. Больные с нарушениями ритма сердца получали соответствующую антиаритмическую терапию.

При назначении терапии мы ориентировались на существующие Российские клинические рекомендации по лечению ХСН у детей [7], на клинические рекомендации по лечению ХСН у взрослых пациентов [11], а также на клинические рекомендации по диагностике и лечению ХСН Немецкого общества детских кардиологов (рисунок 3) [142].

Для проведения статистического анализа эффективности медикаментозной терапии ХСН все пациенты, включенные в исследование, были поделены на 3 группы: 1-ю группу составили 38 (35,9%) детей с ФК ХСН I, 2-ю группу 33 (31,1%) ребенка с ФК ХСН II, пациенты с ФК ХСН III и IV для удобства статистической обработки были объединены в 3-ю группу, составившую 35 детей (33%).

Хроническая сердечная недостаточность со сниженной ФВ

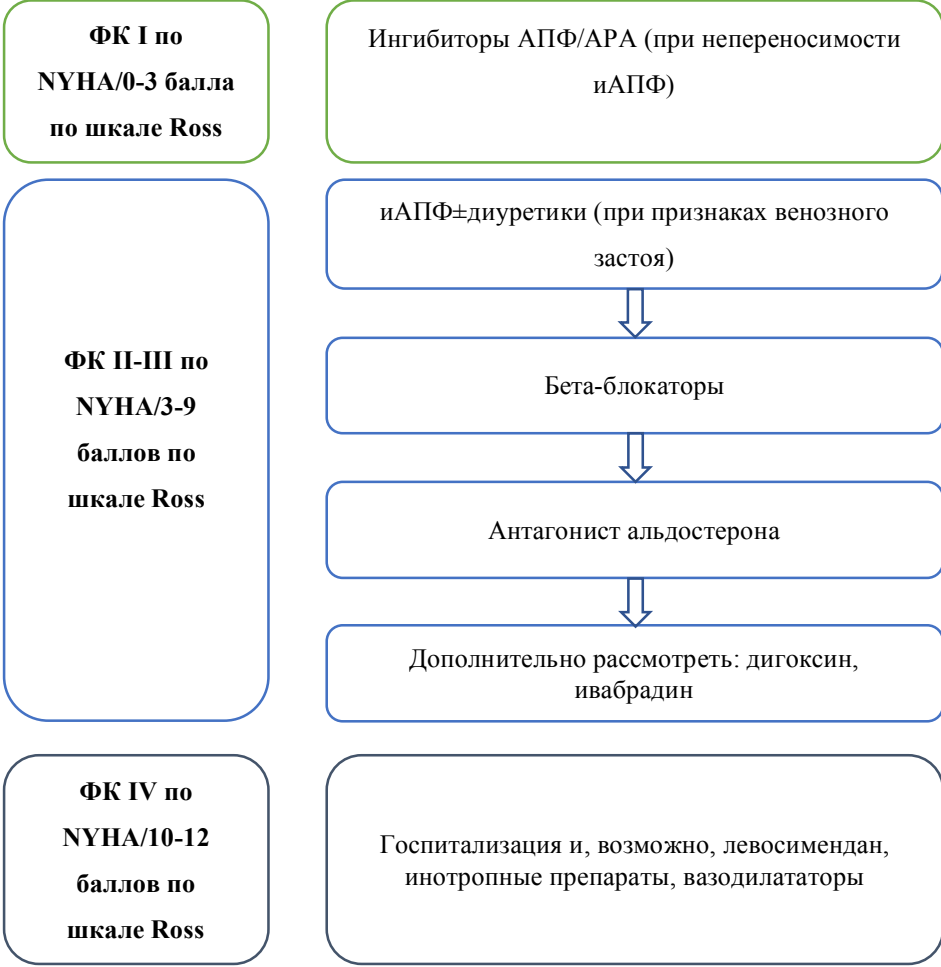


Рисунок 3. Схема медикаментозной терапии при ХСН из клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН у детей Немецкого общества детских кардиологов

2.2. Методы исследования

Всем пациентам проводилось исследование, принятое в детской кардиологии, включающее анализ анамнеза, истории развития настоящего заболевания, лечения, проводимого до поступления пациента в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, жалоб, данных клинического осмотра, лабораторного и инструментального обследования.

При оценке данных анамнеза жизни и болезни особое внимание уделялось наследственности (случаи заболевания сердца в семье, внезапная смерть в семье, случаи смерти в младенческом возрасте), возрасту дебюта заболевания, наличию сопутствующей патологии, оценивалась терапия, проводимая до момента включения в исследование. При оценке жалоб со стороны родителей, учитывая маленький возраст пациентов и неспецифичность симптоматики, особое внимание уделялось жалобам на утомляемость, потливость, затруднения вскармливания, задержку физического и моторного развития, одышку, кашель, сердцебиение, синкопальные состояния.

Физикальный осмотр проводился по принятой в детской кардиологии схеме: измерялись рост и вес, оценивались состояние кожных покровов и видимых слизистых, наличие пастозности или периферических отеков, определялась частота дыхания (ЧД) и наличие изменений аускультативной картины со стороны легких, перкуторно определялась относительная тупость сердца, оценивалось наличие изменений при аускультации сердца, проводился подсчет ЧСС, оценивалась периферическая пульсация, измерялось артериальное давление на верхних и нижних конечностях, определялось пальпаторно наличие увеличения печени и/или селезенки.

Оценка массо-ростовых показателей проводилась путем вычисления отклонения индивидуальных показателей (Z -score) от среднего значения для данной популяции, деленного на стандартное отклонение среднего значения. Показатели Z -score масса тела/возраст и рост/возраст в пределах 2 отклонений от среднего значения считались нормальными (стандарты ВОЗ), а показатели, выходящие за пределы от -2 до +2, расценены как отклонение от нормы.

Определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови, забранной из периферической вены, проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России путем иммунохимического анализа на приборе MiniVidas (bioMerieux,

Франция) наборами того же производителя.

Запись ЭКГ осуществляли в 12 отведениях на 12 канальном электрокардиографе Mortara ELI 350. При анализе ЭКГ оценивали источник ритма, ЧСС, положение электрической оси сердца, нарушения сердечного ритма и проводимости, признаки перегрузки и гипертрофии миокарда предсердий и желудочков, нарушения реполяризации и ишемические изменения.

В течение 24 часов проводилось суточное мониторирование ЭКГ по методу Holter с помощью трехканального прибора Schiller AR4/Oxford Medilog, фиксируя в дневнике наблюдений время сна, спокойного и активного бодрствования, медицинских манипуляций, появление жалоб, прием лекарственных препаратов. При расшифровке оценивались следующие показатели: среднедневная, средненочная и среднесуточная ЧСС с определением циркадного индекса (отношение средней дневной к средней ночной ЧСС), наджелудочковая и желудочковая экстрасистолическая активность, характер ее распределения. Градация желудочковой аритмии проводилась с использованием классификации В.Лown и М.Wolf в модификации W.J.Мс Кенна с соавторами (1981 г.): I – редкие желудочковые экстрасистолы (меньше 30/час), II – частые желудочковые экстрасистолы (больше 30/час), III – политопные желудочковые экстрасистолы, IVa – монотопные парные желудочковые экстрасистолы, IVb – политопные парные желудочковые экстрасистолы, V – залпы желудочковой тахикардии.

Обзорная рентгенография органов грудной полости выполнялась на рентгенографической установке Italray Clinodigit с оценкой состояния органов грудной клетки, легочной рисунка, положения сердца, его формы, измерением кардиоторакального индекса (характеризуется отношением поперечного размера тени сердца, измеренного в отдаленных точках его правого и левого контуров, к внутреннему поперечнику грудной клетки, измеренному над куполами диафрагмы).

Эхокардиография является основным методом диагностики дилатационной КМП. Исследование выполнялось на аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США) с секторными датчиками, работающими в диапазоне частот от 5 до 12 МГц., по принятым отечественным и зарубежным руководствам. Проводилась оценка анатомии сердца, функционирования атриовентрикулярных клапанов, клапана легочной артерии и аорты, с определением степени недостаточности в режиме цветного доплеровского картирования по глубине проникновения струи регургитации и соотношения площади струи регургитации к площади соответствующего отдела сердца в режиме цветного доплеровского картирования; измерение конечно-диастолического (КДР, мм) и конечно-систолического (КСР, мм) размеров ЛЖ, конечно-систолического (КСО, мл), конечно-диастолического (КДО, мл) и ударного объема ЛЖ по уравнению Simpson, конечно-диастолической толщины межжелудочковой перегородки (МЖП, мм), конечно-диастолической толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм), диаметра полости левого предсердия (ЛП, см), диаметр полости правого предсердия (ПП, мм), ФВ ЛЖ по методу Simpson в соответствии с формулой $ФВ = (КДОЛЖ - КСОЛЖ) / КДОЛЖ$. КДР ЛЖ, размеры предсердий, толщина стенок ЛЖ затем пересчитывались в относительных Z единицах, в зависимости от площади поверхности тела ребенка на момент проведения исследования, в норме показатель не превышает 2 допустимых отклонений от среднего [82].

По показаниям проводилась компьютерная томография для уточнения анатомии магистральных сосудов, исключения патологии коронарных артерий на компьютерном томографе DISCOVERY CT750 HD, производства General Electric (GE).

Пациенты были проконсультированы врачом-генетиком, в соответствии с его рекомендациями выполнялись молекулярно-генетические исследования. Для выполнения молекулярно-генетического исследования методом массового параллельного секвенирования с применением панели

генов, разработанной в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, у пациентов осуществлялся забор 1-2 мл цельной венозной крови в пробирку-вакутейнер с антикоагулянтном ЭДТА, из которой затем выделялась геномная ДНК с помощью набора реактивов DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия) на автоматической станции QIAQUBE (QIAGEN, Германия). После оценки качества и количества геномной ДНК на флуориметре нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen, США) проводили исследование методом массового параллельного секвенирования на оборудовании Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США). Найденные минорные варианты исследованных генов с частотой встречаемости менее 0,5% для рецессивных и менее 0,01% для доминантных болезней в соответствии с информационной базой Exome Aggregation Consortium подвергались биоинформатическому анализу, используя программное обеспечение Alamut Batch и Alamut Focus (Interactive Biosoftware, Франция), а также валидации методом двунаправленного секвенирования по Сэнгеру. Анализ ранее неописанных вариантов проводился с помощью компьютерной программы Alamut Visual (Interactive Biosoftware и российского Руководства по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека [13]. Оценка клинической значимости описанных геномных вариантов давалась на основании базы данных мутаций человека HGMD Professional [74]. Для проведения секвенирования по Сэнгеру геномная ДНК подвергалась амплификации при помощи олигонуклеотидов, подобранных в программе Beacon Designer 8.10. С помощью программ Primer-BLAST (National Center for Biotechnological Information, NCBI, США) проведена проверка специфичности пар праймеров. Продукты амплификации секвенировались при помощи наборов реактивов BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с рекомендациями и протоколами производителя на оборудовании ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США). Для поиска частых делеций и дупликаций хромосом применялся метод мультиплексной

лигазозависимой амплификации проб (MLPA, Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification), используя набор реагентов P245 производства компании MRC Holland (Нидерланды) с осуществлением анализа на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США).

Степень недостаточности кровообращения у детей раннего возраста оценивалась в соответствии с классификацией, предложенной Н.А. Белоконь [18], и с классификацией Российского общества специалистов по сердечной недостаточности [4], в зависимости от возраста.

Таблица 4. Балльная шкала оценки тяжести сердечной недостаточности по Ross R.D. (2012 г.)

Баллы	0	1	2
0–3 месяцев			
Объем кормления	>100 мл	70-100 мл	<70 мл
Время кормления (мин)	<20	20–40	>40
Одышка	Нет	Тахипноэ	Участие вспомогательной мускулатуры
ЧД/мин	<50	50-60	>60
ЧСС/мин	<160	160–170	>170
Периферический кровоток	Норма	Уменьшен	Шоковое состояние
Гепатомегалия (в см)	<2	2–3	>3
NT-проBNP (пг/мл)	<450	450–1,700	>1,700
4-12 месяцев			
Объем питания	норма	снижен	Чреззондовое питание
Гипотрофия	нет	1-2 степени	3 степени
Одышка	Нет	Тахипноэ	Участие вспомогательной мускулатуры
ЧД/мин	<40	40-50	>50
ЧСС/мин	<120	120–130	>130
Периферический кровоток	Норма	Уменьшен	Шоковое состояние
Гепатомегалия (в см)	<2	2–3	>3
NT-проBNP (пг/мл)	<450	450–1,700	>1,700
ФВ%	<50	30–50	>30
АВ-недостаточность	отсутствует	слабая	умеренная/ сильная
1-3 года			
Объем питания	норма	снижен	Чреззондовое питание
Рост	норма	Снижение веса	кахексия
Одышка	Нет	Тахипноэ	Участие вспомогательной мускулатуры
ЧД/мин	<30	30-40	>40
ЧСС/мин	<110	110–120	>120
Периферический кровоток	Норма	Уменьшен	Шоковое состояние

Таблица 4 (продолжение). Балльная шкала оценки тяжести сердечной недостаточности по Ross R.D. (2012 г.)

Баллы	0	1	2
Гепатомегалия (в см)	<2	2–3	>3
NT-проBNP (пг/мл)	<450	450–1,700	>1,700
ФВ%	<50	30–50	>30
АВ-недостаточность	отсутствует	слабая	умеренная/ сильная
4-8 лет			
Тошнота/рвота	отсутствует	периодически	часто
Рост	норма	Снижение веса	кахексия
Одышка	Нет	Тахипноэ	Участие вспомогательной мускулатуры
ЧД/мин	<25	25-35	>35
ЧСС/мин	<100	90–100	>100
Периферический кровооток	Норма	Уменьшен	Шоковое состояние
Гепатомегалия (в см)	<2	2–3	>3
NT-проBNP (пг/мл)	<300	300–1,500	>1,500
ФВ%	<50	30–50	>30
АВ-недостаточность	отсутствует	слабая	умеренная/ сильная
9-18 лет			
Тошнота/рвота	отсутствует	периодически	часто
% от максимального предполагаемого потребления O ₂	>80	60-80	<60
Одышка	Нет	Тахипноэ	Участие вспомогательной мускулатуры
ЧД/мин	<30	30-40	>40
ЧСС/мин	<110	110–120	>120
Периферический кровооток	Норма	Уменьшен	Шоковое состояние
Гепатомегалия (в см)	<2	2–3	>3
Баллы	0	1	2
NT-проBNP (пг/мл)	<450	450–1,700	>1,700
ФВ%	<50	30–50	>30
АВ-недостаточность	отсутствует	слабая	умеренная/ сильная

Функциональный класс недостаточности кровообращения у детей оценивался в соответствии с балльной шкалой оценки тяжести хронической сердечной недостаточности у детей по Ross R.D. (таблица 4) [145]. Для каждого возраста шкала включает 10 пунктов, количество итоговых набранных баллов от 0 до 20, где 0-5 соответствует I ФК по Ross, 6-10 - II ФК по Ross, 11-15 - III ФК по Ross, 16-20 - IV ФК по Ross.

Статистический анализ результатов был проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 26. Расчет проводился для количественных величин: минимальные и максимальные значения, среднее значение, ошибка среднего, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й перцентили. Для сравнения количественных показателей в динамике и между группами использовался U-критерий Манна-Уитни, статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности $p < 0,05$. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Глава 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

3.1. Клиническая характеристика пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии.

В исследование было включено 52 мальчика (49%) и 54 девочки (51%), средний возраст на момент включения в исследование составил $13,37 \pm 9,88$ месяцев, средняя продолжительность наблюдения составила $31,06 \pm 24,02$ месяца.

При анализе данных анамнеза установлено, что средний возраст дебюта заболевания составил $3,99 \pm 4,56$ месяцев. У 70 детей (66%) признаки заболевания впервые отмечены в возрасте 0-3 месяцев, у 20 (18,9%) - в 3-6 месяцев, у 5 (4,7 %) - в 7-12 месяцев, лишь в 11 случаях (10,4%) в возрасте старше 12 месяцев.

У 17 пациентов изменения со стороны сердца были выявлены при проведении скринингового исследования ЭКГ или ЭХО-КГ, в большинстве случаев (81%) в возрасте до 6 месяцев жизни.

Таким образом, более чем у половины пациентов заболевание дебютировало в возрасте до трех месяцев жизни, что может быть обусловлено более тяжелым течением заболевания у пациентов этой возрастной группы, требовавшим направления в Федеральный центр, а также связано с выполнением планового исследования ЭКГ и/или ЭХО-КГ в возрасте 1-2 месяцев жизни.

По результатам изучения медицинской документации семейный характер заболевания отмечен у 9 пациентов. Следует отметить, что в части случаев изменения со стороны сердца у родственников выявляли при обследовании членов семьи после диагностирования КМП у ребенка.

При анализе данных анамнеза обращали внимание на указания о перенесенном вирусном заболевании, предшествующем выявлению сердечной патологии, либо дебюту симптомов ХСН. При расспросе родителей и/или при анализе медицинской документации, предшествующее

инфекционное заболевание отмечено у 16 детей (15%), что косвенно может свидетельствовать о смешанном этиологическом характере ремоделирования миокарда, в том числе о поствоспалительном характере изменений со стороны сердца.

Субъективные жалобы, принимая во внимание возраст пациентов, оценивались со слов сопровождающего лица (таблица 5). Наиболее часто родителями отмечена утомляемость, одышка, трудности вскармливания в виде уменьшения объема съеденной пищи, удлинения времени кормления, прерывания при кормлении, в том числе потребовавшее чреззондового питания у 2 пациентов. Уменьшение двигательной активности наблюдалось у трети пациентов. Также родители предъявляли жалобы на частые респираторные заболевания. В единичных случаях беспокоили нарушение сна, сердцебиение и кашель. Задержка психомоторного развития отмечалась у 6 детей, в дальнейшем у них диагностированы генетические синдромы.

Таким образом, жалобы соответствовали клинической симптоматике ХСН у пациентов, при этом являлись неспецифичными.

Таблица 5. Субъективные проявления у детей с дилатационным фенотипом КМП

Симптомы	Количество детей (n=106)	
	Абс.	%
Утомляемость	69	65
Трудности вскармливания	52	49
Плохая прибавка массы тела	51	48
Одышка	54	51
Кашель	1	0,95
Сердцебиение	2	1,9
Потливость	51	48
Сниженная двигательная активность	32	30,1
Нарушение сна	6	5,7
Частые респираторные заболевания	15	14,1
Задержка психомоторного развития	6	5,7

Физическое развитие детей оценивалось в соответствии с массовыми показателями на основании отклонения индивидуальных показателей (Z-scores), от среднего значения для данной популяции,

деленное на стандартное отклонение среднего значения. У большинства детей физическое развитие соответствовало нормальным значениям, однако у 25 детей выявлен дефицит массы тела, что может косвенно свидетельствовать о тяжелых нарушениях гемодинамики. Задержка роста выявлялась нечасто, в большинстве случаев соответствуя легкой и средней степени, что наиболее вероятно связано с маленьким возрастом пациентов при включении в исследование (таблица 6).

Таблица 6. Показатели физического развития пациентов при поступлении в клинику

Z-score	Рост/возраст		Масса тела/возраст	
	Абс.	%	Абс.	%
<-3	4	3,8	9	8,5
От -3 до -2	9	8,5	16	15,1
От -2 до -1	16	15,1	24	22,6
От -1 до +1	57	53,8	53	50
От +1 до +2	15	14,1	3	2,8
От +2 до +3	3	2,8	1	0,95

При объективном осмотре детей в отделении наиболее часто определяли расширение границ относительной тупости сердца, систолический шум при аускультации (таблица 7). Более, чем у половины пациентов отмечалась одышка различной степени выраженности, свидетельствуя о застойных явлениях в малом круге кровообращения. Тахикардия выявлялась у половины детей, как правило, компенсаторного генеза, брадикардия, напротив, была нехарактерна для пациентов в нашем исследовании. Увеличение размеров печени встречалось в 40% случаев, что отражало выраженные застойные явления по большому кругу кровообращения. У 10 детей выявлено повышение артериального давления на верхних и нижних конечностях, вероятно, это можно связать с гиперактивацией РААС и САС. Периферические отеки отмечались очень

редко, что наиболее вероятно связано с высокой гидрофильностью тканей пациентов раннего возраста, а также с назначением диуретической терапии по месту жительства.

Таблица 7. Объективные симптомы у детей с дилатационным фенотипом КМП

Симптомы	Количество детей (n=106)	
	Абс.	%
Цианоз	53	50
Периферические отеки/пастозность	7	6,6
Одышка	57	53,8
Выбухание области сердца	40	37,7
Расширение границ относительной тупости сердца	93	87,7
Систолический шум	106	100
Тахикардия	51	48
Брадикардия	4	3,8
Повышение артериального давления	10	9,4
Гепатомегалия	42	39,6
Спленомегалия	6	5,7

Таким образом, у пациентов при объективном осмотре часто выявлялись симптомы, указывающие на застойную СН как по малому, так и по большому кругам кровообращения.

При оценке стадии ХСН по Белоконь Н.А в большинстве случаев диагностирована ХСН 2А ст., одинаково часто выявлялись ХСН 1 стадии и ХСН 2Б стадии, ХСН 3 ст. диагностирована у 10 детей.

ФК ХСН у детей оценивали с помощью шкалы балльной оценки тяжести ФК ХСН у детей по Ross R.D. 2012 г., включающей в себя симптомы в зависимости от возраста ребенка, биомаркеры, параметры эхокардиографии, параметры, позволяющие оценить степень ограничения физической нагрузки в зависимости от возраста. Более чем в трети случаев показатели обследования соответствовали I ФК ХСН, чуть реже II и III ФК ХСН, IV ФК ХСН выявлен у 5 детей (таблица 8).

Таблица 8. Стадия ХСН и ФК ХСН у детей с дилатационным фенотипом КМП

Оценка стадии ХСН и ФК ХСН	Количество детей (n=106)	
	Абс.	%
Стадия ХСН		
1 стадия	22	20,8
2А стадия	49	46,2
2Б стадия	25	23,6
3 стадия	10	9,43
ФК ХСН		
I ФК	38	35,9
II ФК	33	31,1
III ФК	30	28,3
IV ФК	5	4,72

Нами установлено статистически значимое различие количества набранных баллов по модифицированной балльной шкале ФК ХСН по Ross (2012) при первой госпитализации между пациентами с благоприятным и неблагоприятным исходом, а также между пациентами с улучшением стадии ХСН и пациентами с ухудшением стадии ХСН в процессе динамического наблюдения (таблица 9).

Таблица 9. Сравнение количества набранных баллов по модифицированной балльной шкале ФК ХСН по Ross (2012 г.) между пациентами с благоприятным и неблагоприятным исходами, между пациентами с улучшением и ухудшением стадии ХСН

Группа пациентов	Ме (25;75)	Среднее значение М ± σ (95% ДИ)	Уровень значимости, р
Благоприятный исход (n=96)	6 (3;11)	7,10 ± 4,37 (6,22-7,98)	< 0,001
Неблагоприятный исход (n=10)	13 (12;16)	14,11 ± 2,76 (11,99-16,23)	
Улучшение стадии ХСН (n=78)	6 (3;10)	6,68 ± 4,33 (5,7-7,65)	< 0,001
Ухудшение стадии ХСН (n=18)	11,5 (9;13)	10,6 ± 4,09 (8,57-12,64)	

Таким образом, в большинстве случаев у детей не было тяжелой ХСН, что обусловлено ранней стадией заболевания, а также назначением

медикаментозной терапии по месту жительства, позволившей стабилизировать состояние детей. Количество набранных баллов по модифицированной классификации ФК ХСН по Ross (2012) было статистически значимо выше у пациентов с неблагоприятным течением заболевания, что демонстрирует прогностическую ценность данной шкалы.

3.2. Этиология дилатационного фенотипа кардиомиопатии у детей раннего возраста.

Нами были выявлены следующие причины развития ремоделирования миокарда по дилатационному фенотипу:

- Идиопатическая
- Генетически детерминированная (в том числе семейная форма кардиомиопатии)
- Коронарогенная
- Аритмогенная дисфункция миокарда
- Редкие заболевания (врожденные нарушения метаболизма, моногенные синдромы, хромосомные аномалии)

Идиопатический генез ремоделирования миокарда диагностирован наиболее часто, составив 62 случая (58%), когда по результатам обследования не было получено однозначных данных за генез КМП. Однако, стоит отметить, что охват детей молекулярно-генетическим исследованием методом секвенирования нового поколения был неполным, принимая во внимание ретроспективно-проспективный характер исследования. Наиболее вероятно, что при 100% охвате пациентов молекулярно-генетическим исследованием, процентное соотношение идиопатической формы заболевания было бы ниже.

У 23 (21,7%) детей по данным ЭхоКГ визуализированы признаки НМ ЛЖ.

Молекулярно-генетическое исследование методом массового параллельного секвенирования было выполнено 50 детям без вторичных причин ремоделирования миокарда и синдромальных заболеваний. Всего выявлен 41 нуклеотидный вариант у 32 пациентов, среди них 7 пациентов с НМ ЛЖ (таблица 10). Из всех выявленных нуклеотидных вариантов 19 описаны в международных базах данных, 22 мутации ранее не описано. Из 19 ранее описанных в международных базах данных мутаций 13 нуклеотидных вариантов классифицированы как патогенные (П), 1 - как вариант с неизвестной клинической значимостью (ВНКЗ), 5 – как вероятно патогенный (ВП). В соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека была выполнена оценка функциональной значимости не описанных в международных базах данных выявленных нуклеотидных вариантов: 2 варианта расценены как патогенные, 5 вариантов - как вероятно патогенные, 15 - как варианты с неизвестной клинической значимостью. У 25 пациентов обнаружен 1 нуклеотидный вариант, по 2 нуклеотидных варианта найдено у 6 детей, 4 нуклеотидных варианта - у 1 ребенка. Наибольшее количество нуклеотидных вариантов (n=9) выявлено в гене *MYH7*, в гене *TTN* идентифицировано 5 мутаций, в генах *MYBPC3*, *ACTC1*, *TPM1* и *VCL* обнаружено по 3 нуклеотидных варианта. 2 мутации выявлены в генах *ACTN2*, *MYH6*, *RAF1*, *MYL2*. В генах *MYPN*, *NEXN*, *RBM20*, *TCAP*, *TMPO*, *SACNA1C*, *RYR2* обнаружено по 1 нуклеотидному варианту (рисунок 4).

В зависимости от функционального вклада продуктов генов в различные компоненты кардиомиоцитов, абсолютное большинство мутаций выявлено в генах, кодирующих саркомерные белки (n=26). Реже идентифицированы нуклеотидные варианты в генах, кодирующих белки цитоскелета (n=7). По 2 мутации выявлено в генах, продукты которых отвечают за формирование ядра, в генах, кодирующих белки Z-диска, и в генах, кодирующих белки клеточной мембраны. По 1 нуклеотидному

идентифицировано в генах, кодирующих белки ядерной мембраны, и в генах, кодирующих белки ионных каналов (рисунок 5).

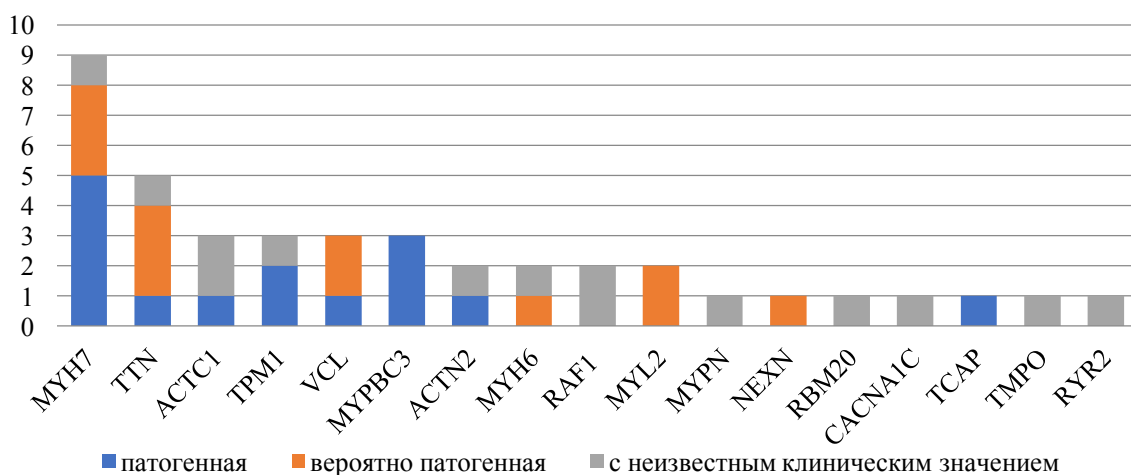


Рисунок 4. Спектр генов и характер патогенности выявленных нуклеотидных вариантов у пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП

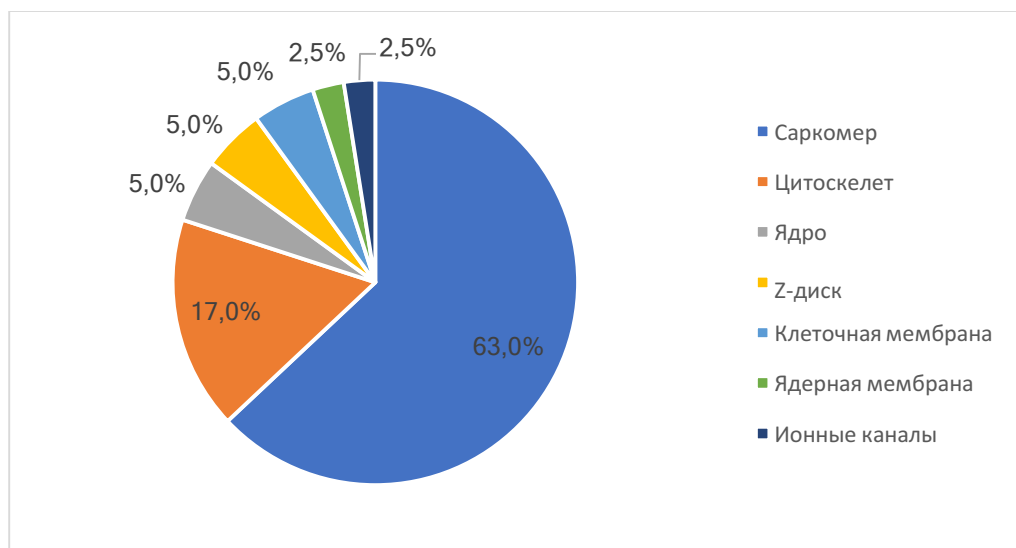


Рисунок 5. Распределение процентного соотношения выявленных нуклеотидных вариантов у пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП в зависимости от функционального типа продуктов генов в различные компоненты кардиомиоцита

Таблица 10. Клинические и генетические характеристики пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП

Пациент	Диагноз	Ген	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Частота минорного аллеля	Описание HGMD	Оценка патогенности	Течение заболевания	Отягощенность семейного анамнеза
1	ДКМП	VCL	c.1713del	p.A573Hfs*8	0.0040	Да [CD190336]	П	Положительная динамика на фоне терапии	Нет
2	ДКМП	VCL	c.1708C>T	p.R570X	0.00040	Да [CM2012438]	ВП	Положительная динамика на фоне терапии	Да (сибс пациента №23)
		MYH7	c.2330G>A	p.R777K	н/д	Да [CD193859]	ВП		
3	ДКМП	ACTN2	c.440C>T	p.S147L	0.00040	Нет	ВНКЗ	Положительная динамика на фоне терапии	Нет
4	НКМП	TPM1	c.398G>A	p.R133Q	н/д	Нет	ВНКЗ	Положительная динамика на фоне терапии	Нет
5	ДКМП	MYH7	c.5401G>A	p.E1801K	н/д	Да [CM1410901]	П	Положительная динамика на фоне терапии	Нет
6	ДКМП	RAF1	c.212A>T	p.N71I	н/д	Нет	ВНКЗ	Сохраняющееся ремоделирование по дилатационному фенотипу, низкая ФВ	Нет
7	ДКМП	MYL2	c.421G>A	p.A141T	н/д	Нет	ВП	Положительная динамика на фоне терапии	Нет
8	НКМП	TCAP	c.394G>C	p.E132Q	0.00040	Да [CM043590]	П	Сохраняющееся ремоделирование по дилатационному фенотипу и низкая ФВ на фоне всего периода наблюдения	Да
		ACTC1	c.806T>C	p.I269T	н/д	Да [CM1410877]	П		
		TTN	c.56572C>T	p.R18858X	0.0011	Нет	ВП		
		TTN	c.31331A>T	p.K10444I	0.0088	Нет	ВНКЗ		
9	ДКМП	TTN	c.13696C>T	p.Gln4566*	0.0025	Нет	П	Положительная динамика на фоне терапии	Нет
		TTN	c.53498A>G	p.Y17833C	н/д	Нет	ВНКЗ		
10	ДКМП	TPM1	c.337C>G	p.L113V	н/д	Да [CM1410914]	П	Сохраняющееся ремоделирование по дилатационному фенотипу и низкая ФВ на фоне всего периода наблюдения, тотальная НМК	Нет
11	ДКМП	MYH6	c.4010C>T	p.S1337L	0.0014	Да [CM2020822]	ВНКЗ	Тяжелое течение заболевания, стабилизация показателей после 7летнего возраста	Нет
12	НКМП	MYBPC3	c.772G>A	p.E258K	0.0022	Да [CM981322]	П	Сохраняющееся ремоделирование по дилатационному фенотипу и низкая ФВ весь период наблюдения	Нет
		MYBPC3	c.3697C>T	p.Q1233X	0.00080	Да [CM014069]	П		
13	ДКМП	RBM20	c.325G>A	p.A109T	0.00064	Нет	ВНКЗ	Тяжелое течение заболевания на фоне ПБЛНПГ, полная нормализация морфо-функциональных показателей после проведения СРТ	Нет
14	ДКМП	ACTC1	c.109G>A	p.V37M	0,0004	Нет	ВНКЗ	Положительная динамика на фоне терапии	Нет

Таблица 10 (продолжение). Клинические и генетические характеристики пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП

Пациент	Диагноз	Ген	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Частота минорного аллеля	Описание HGMD	Оценка патогенности	Течение заболевания	Отягощенность семейного анамнеза
15	ДКМП	<i>RAF1</i>	<i>c.1012C>T</i>	<i>p.R338W</i>	0.0036	Нет	ВНКЗ	Положительная динамика на фоне терапии	Нет
16	ДКМП	<i>NEXN</i>	<i>c.298+1G>C</i>	-	0,00071	Нет	ВП	Нормализация параметров ЭхоКГ на фоне терапии	Нет
17	ДКМП	<i>TPM1</i>	<i>c.725C>T</i>	<i>p.A242V</i>	0.00040	Да [CM144977]	П	Сохраняющееся ремоделирование по дилатационному фенотипу и низкая ФВ весь период наблюдения	Нет
18	ДКМП	<i>RYR2</i>	<i>c.1787C>A</i>	<i>p.S596Y</i>	н/д	Нет	ВНКЗ	Нормализация параметров ЭхоКГ на фоне терапии	Нет
19	ДКМП	<i>ACTN2</i>	<i>c.1002G>C</i>	<i>p.K334N</i>	н/д	Да [CM1620592]	П	Тяжелое течение заболевания на фоне ПБЛНПГ, улучшение параметров ЭхоКГ после проведения СРТ	Нет
20	НКМП	<i>MYH7</i>	<i>c.532G>A</i>	<i>p.G178R</i>	0.00080	Да [CM1115846]	П	Положительная динамика на фоне терапии	Да
		<i>MYPN</i>	<i>c.3605T>A</i>	<i>p.V1202E</i>	н/д	Нет	ВНКЗ		
21	ДКМП	<i>SACNA1C</i>	<i>c.2350C>T</i>	<i>p.P784S</i>	0.0072	Нет	ВНКЗ	Тяжелое течение заболевания, летальный исход в возрасте 1 года	Нет
22	ДКМП	<i>MYH7</i>	<i>c.4037A>C</i>	<i>p.Q1346P</i>	н/д	Нет	П	Положительная динамика на фоне терапии	Да
23	ДКМП	<i>VCL</i>	<i>c.1708C>T</i>	<i>p.R570X</i>	0.00040	Да [CM2012438]	ВП	Положительная динамика на фоне терапии	Да (сибс пациента №2)
		<i>MYH7</i>	<i>c.2330G>A</i>	<i>p.R777K</i>	н/д	Да [CM193859]	ВП		
24	НКМП	<i>MYH7</i>	<i>c.1205C>T</i>	<i>p.P402L</i>	н/д	Нет	ВП	Нормализация параметров ЭхоКГ на фоне терапии	Нет
		<i>MYL2</i>	<i>c.401A>C</i>	<i>p.E134A</i>	0.0085	Да [CM086879]	ВП		
25	ДКМП	<i>TTN</i>	<i>c.79809_79811del</i>	<i>p.V26604del</i>	0,0012	Нет	ВНКЗ	Положительная динамика на фоне терапии	Нет
26	НКМП	<i>TMPO</i>	<i>c.974T>A</i>	<i>p.I325K</i>	н/д	Нет	ВНКЗ	Нормализация параметров ЭхоКГ на фоне терапии	Да
27	ДКМП	<i>MYH6</i>	<i>c.1875C>A</i>	<i>p.Y625*</i>	0.00080	Нет	ВП	Нормализация параметров ЭхоКГ на фоне терапии	Нет
28	ДКМП	<i>MYH7</i>	<i>c.2660T>G</i>	<i>p.L887R</i>	н/д	Нет	ВНКЗ	Положительная динамика на фоне терапии	Да
29	ДКМП	<i>ACTC1</i>	<i>c.477T>A</i>	<i>p.D159E</i>	н/д	Нет	ВНКЗ	Тяжелое течение заболевания с формированием тотальной НМК, стабилизация параметров ЭхоКГ после протезирования МК	Нет

Таблица 10 (продолжение). Клинические и генетические характеристики пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП

Пациент	Диагноз	Ген	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Частота минорного аллеля	Описание HGMD	Оценка патогенности	Течение заболевания	Отягощенность семейного анамнеза
30	ДКМП	<i>MYH7</i>	<i>c.2678C>T</i>	<i>p.A893V</i>	н/д	Да [CM122816]	П	Тяжелое течение заболевания с формированием тотальной НМК, стабилизация параметров ЭхоКГ после протезирования МК	Нет
31	ДКМП	<i>MYH7</i>	<i>c.2647G>A</i>	<i>p.E883K</i>	н/д	Да [CM1826797]	П	Тяжелое течение заболевания с формированием тотальной НМК, летальный исход после протезирования МК	Нет
32	НКМП	<i>MYBPC3</i>	<i>c.2905+1G>A</i>	-	н/д	Да [CS973050]	П	Тяжелое течение заболевания, улучшение параметров ЭхоКГ после проведения СРТ	Нет

У 9 детей болезнь носила семейный характер, из них 3 пациента с НКМП. Стоит отметить, что в ряде случаев заболевание у родителей выявляли при обследовании после выявления случая заболевания у ребенка.

Коронарогенный генез заболевания был отмечен у 4 пациентов, сопровождаясь инфарктоподобными изменениями и/или выраженным нарушением реполяризации на ЭКГ. У 2 пациентов имелись анамнестические указания на болезнь Кавасаки, а также аневризмы коронарных артерий по данным ЭХО-КГ. У 2 детей по данным мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием выявлена идиопатическая артериальная кальцификация с формированием окклюзии коронарных артерий, у 1 из них диагноз подтверждён по данным молекулярно-генетического анализа: идентифицированы нуклеотидный вариант *c.3542G>A* (гетерозигота) и нуклеотидный вариант *c.4081G>A* (гетерозигота) в гене *ABCC6*.

При первой госпитализации у 4 детей с признаками дилатации и снижения сократительной функции левого желудочка выявлялось нарушение ритма сердца (у 3 детей – хроническая суправентрикулярная тахикардия, у 1 ребенка – желудочковая экстрасистолия V градации по Lown), на фоне антиаритмической терапии и терапии ХСН во всех случаях в течение 6 месяцев отмечена нормализация эхокардиографических показателей, что позволило диагностировать аритмогенную дисфункцию миокарда.

Все пациенты при первичной госпитализации были консультированы врачом-генетиком с целью исключения врожденных болезней обмена и синдромальных состояний.

В 6 случаях нами были диагностированы врожденные нарушения обмена веществ:

- у 2-х пациентов сочетание НМ ЛЖ с дилатационным фенотипом ремоделирования миокарда, мышечной гипотонии, задержки моторного развития и глубокой нейтропении позволило заподозрить синдром Барта. В обоих случаях диагноз был

подтвержден по данным молекулярно-генетического анализа: у одного пациента выявлен нуклеотидный вариант *c.208del* (гемизигота) в гене *TAZ*, у другого - нуклеотидный вариант *c.338+1G>A* (гемизигота) в гене *TAZ*.

- у 2-х детей при клиническом осмотре обращали на себя внимание грубые черты лица, гипертрихоз, тугоподвижность суставов, что дало основание предположить вторичный характер повреждения сердца на фоне болезни накопления. На основании изменения показателей биохимических маркеров, а именно, повышения уровня экскреции гликозамигликанов мочи, снижения активности лизосомной α -L-идурамидазы в лейкоцитах периферической крови, был диагностирован мукополисахаридоз I типа. У 1 пациента диагноз был подтвержден результатами секвенирования гена *IDUA* по Сэнгеру: выявлена нонсенс-мутация *c.208C>T*, *p.Q70** в гомозиготном состоянии. 2-й пациент погиб в возрасте 9 месяцев, молекулярно-генетическое исследование проведено не было.
- у 2-х пациентов на основании результатов тандемной масс-спектрометрии (ТМС) крови (повышение ацилкарнитинов C14-ОН, C16-ОН, C18-ОН и C18:1-ОН) и мочи выявлен дефект бета-окисления жирных кислот: недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот.

У 3 детей с НКМП ассоциация КМП с характерным лицевым дизморфизмом (широкое переносье, выступающий лоб, относительная гипоплазия средней трети лица, глубокопосаженные глаза, узкие глазные щели, диспластичные, низкопосаженные ушные раковины), задержкой психомоторного развития и в 2-х случаях с эпилепсией позволила заподозрить синдром делеции 1p36. Диагноз был подтвержден по результатам исследования микроделеций и микродупликаций хромосом

методом мультиплексной лигазозависимой амплификации проб (MLPA, Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification).

У 2 пациентов на основании клинической картины (сочетание КМП с прогрессирующим снижением зрения, ожирением) и по результатам молекулярно-генетического исследования диагностирован синдром Альстрема: у одной пациентки выявлена делеция *c.1196_1202del* (гетерозигота) и *c.3353_3354dup* (гетерозигота) в гене *ALMS1*, у второго пациента выявлена нуклеотидная замена *c.4153dup* (гомозигота) в гене *ALMS1*.

Таким образом, был разработан алгоритм дифференциальной диагностики при дилатационном фенотипе КМП у детей раннего возраста (рисунок 6).

При сборе анамнеза и клиническом осмотре обращают внимание на случаи заболеваний с ранней гибелью детей в семье, фенотипические особенности ребенка, мультисистемность поражения. Это служит основанием для направления ребенка на консультацию врача-генетика и, при необходимости, других специалистов с решением вопроса об объеме дополнительного обследования. Как правило, в первую очередь целесообразно проведение исследования спектра аминокислот крови и мочи методом ТМС, определение микроделеций и микродупликаций хромосом методом MLPA, исследование мочи на ГАГ, определение активности ферментов крови в сухих пятнах крови для исключения болезней накопления, хромосомных аномалий. У мальчиков с нейтропенией в общем анализе крови крайне важно исключить синдром Барта, поскольку при этом заболевании непременным компонентом лечения является метаболическая терапия в высоких дозировках и раннее ее начало может предотвратить неблагоприятный исход.



Рисунок 6. Алгоритм дифференциальной диагностики при дилатационном фенотипе КМП у детей раннего возраста

У детей раннего возраста необходимо измерять АД как на верхних (обязательно на правой руке), так и на нижних конечностях, при этом в случае выявления повышения АД и/или неправильного соотношения АД на руках и ногах целесообразно проведение мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием для исключения патологии аорты, включая коарктацию аорты, и ее крупных ветвей, в том числе стенозов почечных артерий.

При выявлении ишемических или рубцовых изменений на ЭКГ следует в первую очередь исключить аномальное отхождение коронарных артерий, их атрезию, а также поражение коронарных артерий вследствие болезни Кавасаки (указание на перенесенную инфекцию с длительной фебрильной лихорадкой, поражением кожи, слизистых и лимфоузлов, тромбоцитозом в анализе крови, дилатация и аневризмы коронарных артерий по данным ЭхоКГ и коронарографии), окклюзию коронарных артерий при идиопатическом артериальном кальцинозе, другие заболевания, сопровождающиеся поражением коронарных сосудов.

В случае выявления тахикардии клинически, эпизодов пароксизмов тахикардии, желудочковых аритмий высоких градаций, высоковероятен аритмогенный генез заболевания, при этом нормализация ритма сердца будет быстро сопровождаться обратным развитием ремоделирования миокарда с восстановлением его сократительной функции.

При отсутствии данных за вторичный характер ремоделирования миокарда, а также при НКМП необходимо проведение молекулярно-генетического исследования для поиска мутаций в генах, кодирующих белки миокарда, для определения прогноза заболевания, обследования родственников и нередко выявления заболевания на ранних стадиях, что позволяет своевременно начать лечение и провести качественное медико-генетическое консультирование семьи.

При дилатационном фенотипе КМП нельзя исключить сочетанный генез поражения миокарда (генетически детерминированный и

воспалительный), при подозрении на миокардит следует проводить углубленное обследование (например, биопсия миокарда, МРТ сердца, определение уровня антител к кардиотропным вирусам в крови, ПЦР-диагностика инфекций и т.д.) и при необходимости назначать соответствующую терапию (противовирусная, иммуномодулирующая, противовоспалительная и т.д.). При этом даже полная нормализация эхокардиографических параметров после лечения не позволяет исключить у ребенка КМП, в связи с чем детям требуется длительное диспансерное наблюдение врачом-кардиологом, а также проведение молекулярно-генетического обследования для поиска мутаций в генах, кодирующих белки миокарда.

Клинический случай №1. Пациент с синдромом Барта.

В качестве примера представлено клиническое наблюдение больного М.

Анамнез жизни: мальчик от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза в 1 триместре, синдрома задержки развития плода 1 степени во 2 триместре, 1-х самостоятельных родов. Масса при рождении 2570 г, длина тела 51 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Состояние после рождения расценивалось как тяжелое: одышка с ЧД до 50 в минуту, симптомы угнетения центральной нервной системы, приглушение тонов сердца, ЧСС 146 в минуту, гепатомегалия +2,5 см из-под края правой реберной дуги. На 3-и сутки переведен в отделение патологии новорожденных.

Наследственность: по заболеваниям сердечно-сосудистой системы неотягощена.

Анамнез болезни: На 3 сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных. ЭКГ: ритм синусовый, диффузные изменения в миокарде, вертикальное положение электрической оси сердца. ЭхоКГ: утолщение стенок ЛЖ (МЖП 6,2 мм, ЗСЛЖ 6 мм), диффузный гипокинез МЖП,

снижение сократительной функции ЛЖ (ФВ 45%), дополнительные трабекулы в ЛЖ, открытое овальное окно 4 мм. Рентгенография органов грудной клетки: кардиомегалия с КТИ 58%.

Заподозрен ВПС, с целью верификации диагноза и коррекции проводимой терапии ребенок направлен на обследование в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. На момент поступления терапии не получал.

При осмотре обращали на себя внимание мышечная гипотония, дефицит веса 24%, мраморность кожных покровов, периоральный и периорбитальный цианоз, одышка с ЧД 44-46 в минуту в покое, тахикардия с ЧСС до 160 в минуту, приглушенность 1 тона на верхушке, систолический шум при аускультации, гепатомегалия +2 см из-под края реберной дуги. В общем анализе крови нейтропения до $0,1 \times 10^9/\text{л}$. NTproBNP повышен до 32402 пг/мл (норма до 83 пг/мл). Рентгенография органов грудной клетки: кардиомегалия с КТИ 60%. ЭКГ: ритм синусовый, склонность к тахикардии, перегрузка ЛП, гипертрофия миокарда ЛЖ, выраженные нарушения реполяризации с признаками перегрузки миокарда. ХМ ЭКГ: тахикардия в течение суток (среднесуточная ЧСС 150 ударов в минуту при норме 135 ± 8 , среднедневная 166 ударов в минуту при норме 150 ± 6 , средненочная 140 ударов в минуту при норме 124 ± 8 , максимальная 201 удар в минуту, ритм синусовый с редкими короткими эпизодами миграции водителя ритма в миокард правого предсердия во сне, 2 суправентрикулярные экстрасистолы, 149 абберантных изолированных сокращений в основном ритме (возможно, комплексы с признаками феномена WPW), выраженное нарушение процесса реполяризации: отрицательные зубцы Т по 1 и 3 каналам с депрессией сегмента ST до 3 мм. ЭхоКГ (рисунок 7): дилатация ЛЖ с КДР 33мм (Z score 6,16), снижение сократительной способности миокарда (ФВ 23% по Simpson), признаки НМ ЛЖ, НМК 2 степени, папиллярные мышцы митрального клапана рассыпного типа, коронарные артерии отходят типично, просвет сохранен.

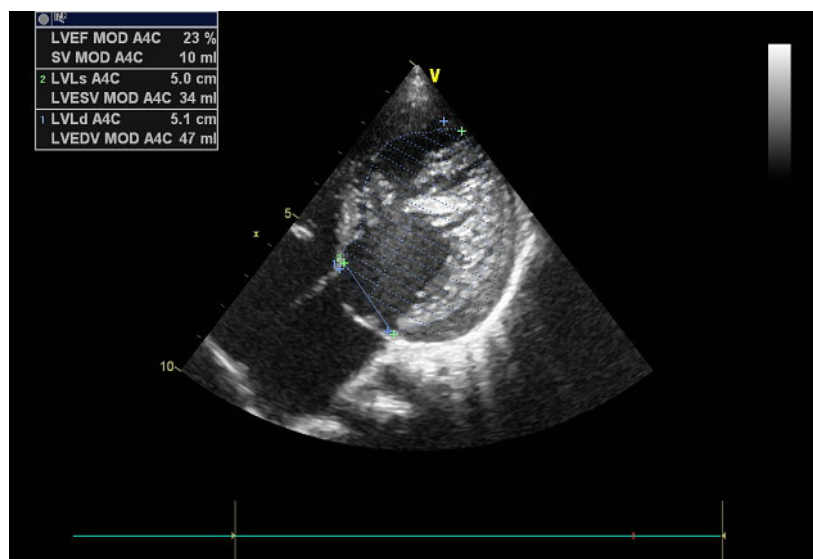


Рисунок 7. ЭхоКГ пациента с синдромом Барта. Модифицированная парастернальная позиция, В-режим. Эхо-картина некомпактного миокарда, дилатации и сферизации полости ЛЖ

В отделении подобрана терапия ХСН: с целью нейрогуморальной разгрузки дигоксин, каптоприл, бисопролол, с целью снижения преднагрузки на миокард фуросемид, в качестве антагониста альдостерона спиронолактон, калия и магния аспарагинат, назначена метаболическая терапия (левокарнитин).

Учитывая нейтропению с рождения, НМ ЛЖ, снижение мышечного тонуса, ребенок консультирован генетиком, рекомендован молекулярно-генетический анализ - поиск мутаций в гене *TAZ*. По результатам проведенного анализа выявлен нуклеотидный вариант *c.208del* в гене *TAZ* в гомозиготном состоянии, что позволило подтвердить синдром Барта.

При дальнейшем наблюдении у мальчика сохранялись симптомы ХСН, по данным ЭхоКГ отмечалось выраженное ремоделирование миокарда ЛЖ со стойким снижением его сократительной способности, нарастание регургитации на МК до 3 степени, повышение давления в системе легочной артерии до 42 мм.рт.ст. Несмотря на проводимую терапию, в возрасте 11 месяцев наступил летальный исход.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость настороженности детского кардиолога в отношении метаболических

заболеваний при дебюте заболевания в раннем возрасте и мультисистемности поражения.

Клинический случай №2. Пациент с синдромом Альстрёма.

В качестве клинического примера приводим наблюдение больной К.

Анамнез жизни: девочка от 2-й беременности (1-я - девочка, здорова), протекавшей физиологически, 2-х самостоятельных родов в срок. Вес при рождении 3550 г, длина 54 см, оценка по шкале APGAR 9/9 баллов, выписана из роддома на 3-и сутки.

Анамнез болезни: В возрасте 3-х месяцев перед плановой вакцинацией педиатр обратил внимание на систолический шум у ребенка при аускультации.

Спустя месяц появились жалобы на затрудненное дыхание, сухой кашель, при осмотре тахипноэ с ЧД до 60 в минуту, аускультативно жесткое дыхание над легкими с единичными сухими хрипами. Диагностирован обструктивный бронхит, госпитализирована в инфекционное отделение, где при проведении рентгенографии органов грудной клетки выявлена кардиомегалия. ЭхоКГ: дефект межжелудочковой перегородки 2,5 мм, открытый артериальный проток 3-3,5 мм, открытое овальное окно 2 мм, дилатация ЛЖ с КДР 40 мм (Z-score 7), ФВ ЛЖ 45%, давление в системе легочной артерии 30-33 мм.рт.ст.

Для уточнения диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения госпитализирована в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

При поступлении состояние тяжелое, тяжесть состояния обусловлена ХСН 2Б стадии. В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение тропонина до 1120,2 пг/мл (норма <39,2), креатинфосфокиназы-МВ до 9,4 нг/мл (норма <3,4), NTproBNP до 1894 пг/мл (норма <83).

ЭКГ: ритм синусовый, признаки перегрузки обоих предсердий,

гипертрофия миокарда ЛЖ, неспецифическая внутрижелудочковая блокада, минимальные признаки дельта-волны в некоторых отведениях, выраженные нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков с признаками перегрузки миокарда.

ЭхоКГ (рисунок 8, рисунок 9): дилатация ЛП 28x29 мм (Z-score 4,48), ПП 19x20 мм – не увеличено, ПЖ 4,7 мм - сдавлен левым желудочком, КДР ЛЖ 36 (Z-score 7,05) мм, ФВ по Simpson 21 %, МЖП 5,2 мм, ЗСЛЖ 4,7 мм, коронарные артерии отходят правильно, левая коронарная артерия 2,0 мм, правая коронарная артерий 2,0 мм, НМК 2-3 ст, недостаточность ТК (НТК) 1 ст.

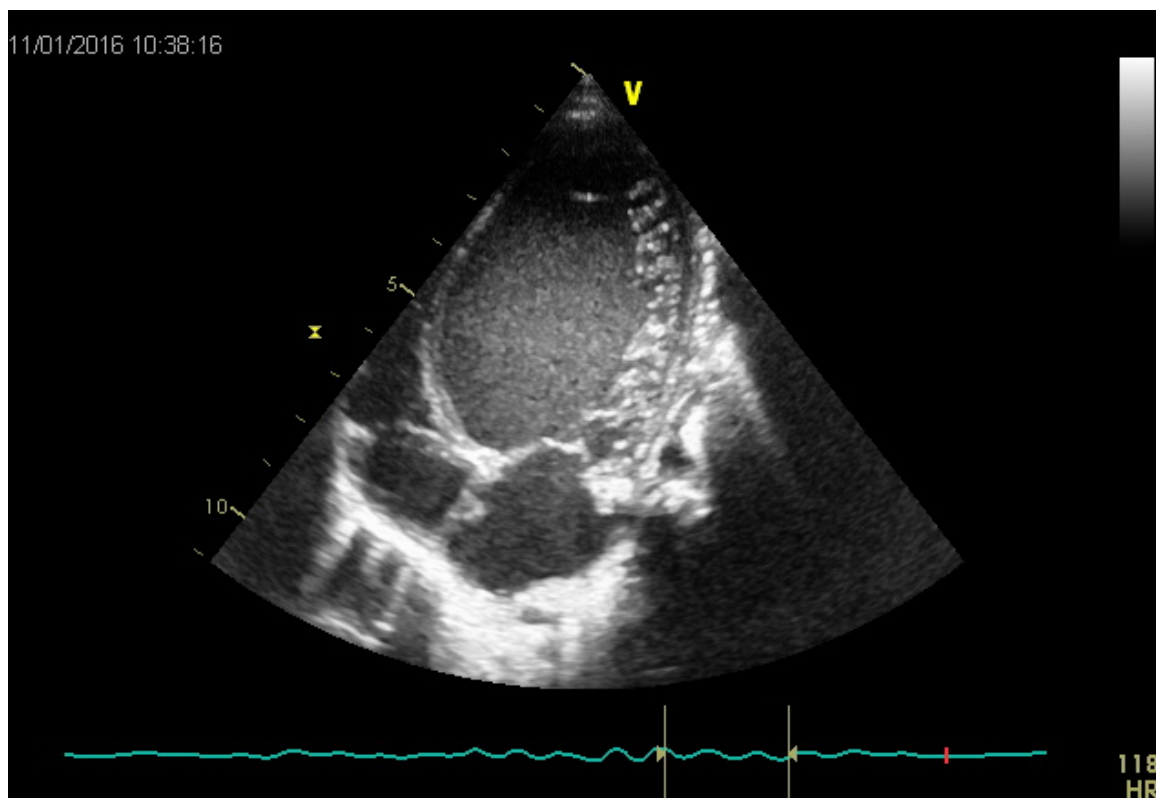


Рисунок 8. ЭхоКГ пациентки с синдромом Альстрема. Апикальная четырехкамерная позиция. Дилатация и сферизация полости ЛЖ и ЛП, повышенная трабекулярность боковой стенки ЛЖ. Правые отделы сердца поджаты увеличенными левыми

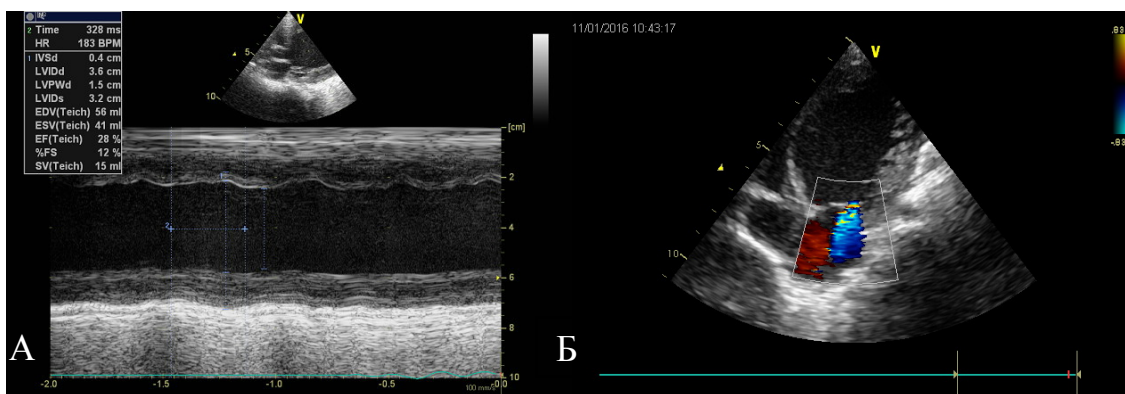


Рисунок 9. ЭхоКГ пациентки с синдромом Альстрема. А: М-режим. Резкое снижение сократительной способности миокарда ЛЖ. Б: Апикальная четырехкамерная позиция, режим импульсно-волнового доплера. Регургитация на МК 2-3 степени

ХМ ЭКГ: умеренная брадикардия в течение суток без нарушения циркадного профиля ЧСС, ритм синусовый с короткими эпизодами миграции водителя ритма в миокард правого предсердия во сне, транзиторная Δ' -волна по 1 и 3 каналам, выраженное нарушение процесса реполяризации: отрицательные или двухфазные зубцы Т по 1 и 3 каналам с депрессией сегмента ST до 5 мм в V5.

В отделении подобрана терапия ХСН: с целью уменьшения нейрогуморальных влияний на сердце дигоксин, каптоприл, карведилол, для снижения преднагрузки на сердце фуросемид, гипотиазид, для профилактики тромбообразования ацетилсалициловая кислота.

В течение 3-х месяцев состояние ребенка с положительной динамикой как клинически (купированы симптомы СН), так и по результатам лабораторно-инструментальных исследований: снизился уровень NTproBNP до 688 пг/мл, по данным ЭхоКГ уменьшилась НМК до 1 ст, менее выражена кардиомегалия - ЛП 21x23,6 мм (Z-score 1,67), КДР ЛЖ 33,24 (Z-score 3,76) мм, КСР 24,07 мм, ФВ 55% по Simpson, ПЖ 10 мм. На фоне положительной динамики была ослаблена терапия ХСН: отменен дигоксин, фуросемид и гипотиазид заменены на торасемид. При динамическом обследовании через 6

месяцев морфофункциональные параметры сердца полностью нормализовались.



Рисунок 10. Внешний вид пациентки с синдромом Альстрёма. Обращает на себя внимание фотофобия: при дневном свете ребенок постоянно прищуривает глаза

В динамике с возраста 1 года присоединились офтальмологическая симптоматика (появление близорукости, нистагма), ожирение, что в сочетании с дилатационным фенотипом КМП позволило заподозрить синдром Альстрёма (рисунок 10), диагноз подтвержден при молекулярно-генетическом обследовании – выявлены нуклеотидные варианты *c.1196_1202del* (гетерозигота) и *c.3353_3354dup* (гетерозигота) в гене *ALMS1*.

Таким образом, в данном случае КМП вошла в структуру генетического синдрома, вовремя поставленный диагноз позволил своевременно начать наблюдение ребенка специалистами узкого профиля: офтальмологом, сурдологом, эндокринологом. При данном синдроме КМП может иметь рецидивирующий характер, в связи с чем, несмотря на нормализацию эхокардиографических параметров, необходимо продолжение наблюдения пациента кардиологом в течение всей жизни.

3.3. Результаты лабораторно-инструментального обследования детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии.

В качестве лабораторного показателя, отражающего степень хронической сердечной недостаточности, мы исследовали уровень NT-proBNP.

Уровень гормона был значительно повышен у подавляющего большинства пациентов, медиана показателя составила 1005 (459; 4010) пг/мл.

Проведенный анализ концентрации NT-proBNP в крови в сыворотке крови в зависимости от стадии ХСН показал статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение концентрации гормона при увеличении стадии ХСН (рисунок 11).

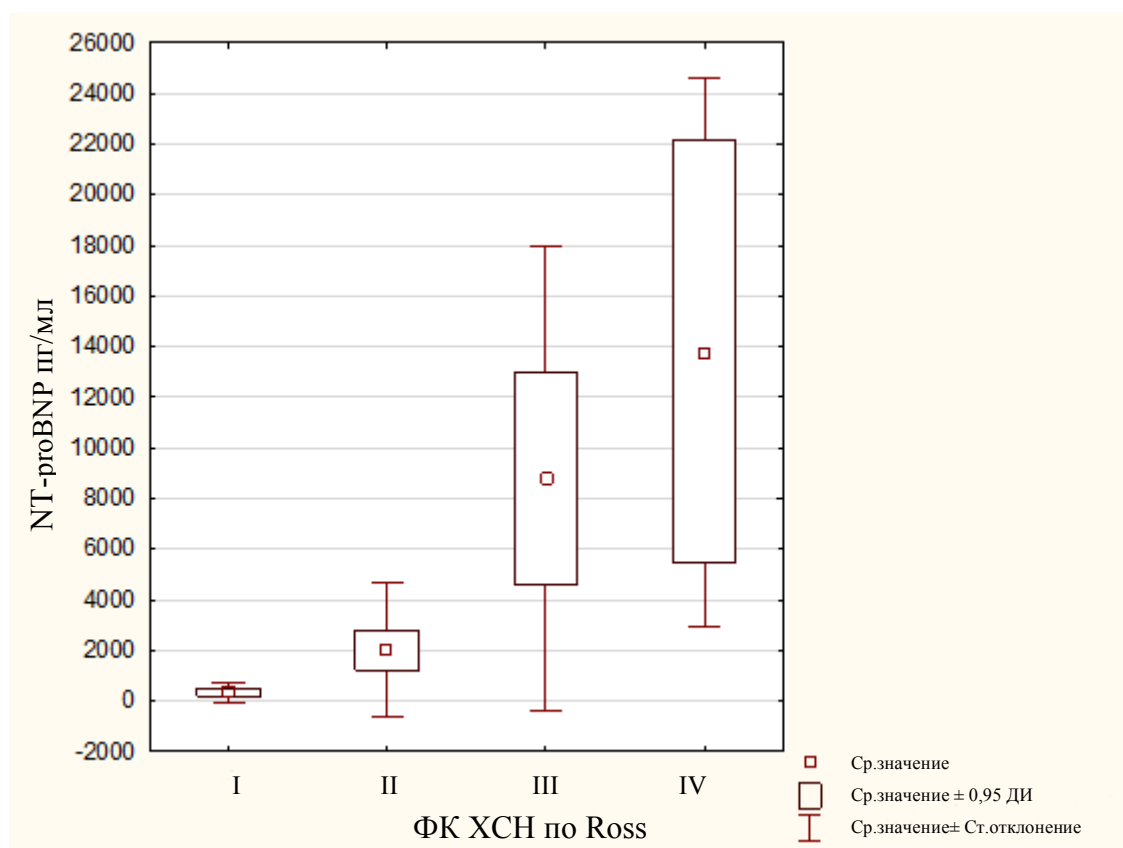


Рисунок 11. Уровень NT-proBNP (пг/мл) у пациентов в зависимости от ФК ХСН

Рентгенография органов грудной клетки часто является первым инструментальным исследованием, позволяющим заподозрить сердечную

патологию, особенно у детей раннего возраста, обследуемых по поводу учащенного дыхания. Мы проводили исследование рентгенограммы органов грудной клетки при каждой госпитализации в наш центр для оценки кардиоторакального индекса (КТИ) и более объективной оценки застойных явлений по малому кругу кровообращения, выражающихся в усилении легочного рисунка.

КТИ был увеличен практически у всех пациентов, в дебюте заболевания медиана показателя составила 62,5% (58;67). Усиление легочного рисунка отмечалось у 67,9% детей, указывая на выраженные застойные явления по малому кругу кровообращения.

ЭКГ является важным методом диагностики, простота проведения, доступность, неинвазивность и невысокая стоимость исследования обуславливают сохраняющееся значение исследования в настоящее время. Нередко, учитывая отсутствие характерных субъективных жалоб и неспецифическую клиническую картину, именно изменения, выявленные на скрининговой ЭКГ, позволяют впервые заподозрить сердечную патологию у пациентов раннего возраста.

В нашем исследовании у всех пациентов в дебюте заболевания регистрировались нарушения процесса реполяризации разной степени выраженности. Около половины детей в дебюте заболевания демонстрировали синусовую тахикардию, что отражает выраженную гиперактивацию симпатoadреналовой системы у детей с дилатационным фенотипом КМП в раннем возрасте. Нередко встречались нарушения внутрижелудочковой проводимости, наиболее часто выявлялось неспецифическое нарушение внутрижелудочкового проведения. У 4 детей регистрировалась ПБЛНПГ, у 1 ребенка полная блокада правой ножки пучка Гиса. Сочетанное нарушение проведения по ножкам пучка Гиса в нашем исследовании отмечено в 2 случаях у детей: в 1 случае - сочетание неполной блокады задней ветви левой ножки пучка Гиса с полной блокадой правой ножки пучка Гиса, во 2-м случае сочетание полной блокады задней ветви

левой ножки пучка Гиса с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса. Нарушение атриовентрикулярного проведения 1 степени было зарегистрировано лишь в единичных случаях. Наличие дополнительных предсердножелудочковых путей по данным ЭКГ было отмечено чуть более чем у трети детей. В соответствии с характером поражения сердца у детей в нашем исследовании часто отмечалась гипертрофия миокарда левых отделов сердца, гипертрофия правых отделов сердца встречалась значительно реже.

Таблица 11. ЭКГ-симптомы у детей с дилатационным фенотипом КМП

Изменения ЭКГ	Количество детей (n=106)	
	Абс.	%
Эктопический правопредсердный ритм	11	10,4
Синусовая тахикардия	47	44,3
Синусовая брадикардия	8	7,5
Неспецифическое нарушение внутрижелудочкового проведения	35	33
Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	4	4,7
Неполная блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса	2	1,9
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	4	4,7
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	8	7,5
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	1	0,95
Атриовентрикулярная блокада 1 степени	3	2,8
Феномен WPW	35	33
Гипертрофия правого предсердия	8	7,5
Гипертрофия левого предсердия	45	42,4
Гипертрофия обоих предсердий	8	7,5
Гипертрофия правого желудочка	11	10,4
Гипертрофия левого желудочка	69	80,2
Гипертрофия обоих желудочков	16	15,1
Нарушение процесса реполяризации	106	100
Рубцовые изменения	4	4,7

У 4 пациентов регистрировались признаки рубцовых изменений на

ЭКГ, что потребовало проведения дополнительного обследования для уточнения анатомии коронарных сосудов: в 2-х случаях выявлены аневризмы коронарных артерий, у 2-х детей диагностирована идиопатическая артериальная кальцификация с формированием окклюзии коронарных артерий (таблица 11).

Далее мы исследовали показатели суточного мониторирования ЭКГ, позволяющие оценить средние показатели ЧСС, диагностировать нарушения сердечного ритма, нередко оказывающие отягчающее влияние на гемодинамику у пациентов с дилатацией сердечных камер и нарушением контрактильности миокарда (таблица 12).

Таблица 12. Нарушения ритма сердца и проводимости у детей с дилатационным фенотипом КМП по данным ХМ ЭКГ

Нарушения ритма сердца и проводимости	Количество детей (n=106)	
	Абс.	%
Тахикардия днем	30	28,3
Тахикардия ночью	19	22,6
Брадикардия днем	8	7,5
Брадикардия ночью	5	4,7
Суправентрикулярная тахикардия	10	9,4
Желудочковая экстрасистолия по Lown:	15	14,1
- I	11	
- II	1	
- III		
- IVa	1	
- IVb	1	
- V	1	

Как мы видим, наиболее часто отмечалось учащение ЧСС, в большинстве случаев источником ритма являлся синусовый узел, и тахикардия являлась проявлением синдрома ХСН. У 10 пациентов выявлялись эпизоды суправентрикулярной тахикардии, что потребовало назначения антиаритмической терапии наряду с терапией ХСН, в дальнейшем у 4 пациентов зарегистрировано быстрое восстановление размеров левого желудочка и сократительной способности миокарда, таким

образом, вероятно, что у них имел место аритмогенный генез дисфункции миокарда. Желудочковые нарушения ритма встречались у 15 пациентов, преимущественно при более тяжелом течении заболевания.

Ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) является основным методом как для первичной диагностики заболеваний сердца, так и для оценки морфо-функциональных параметров сердца в динамике. Принимая во внимание различный возраст пациентов, включенных в исследование, и зависимость многих параметров ЭхоКГ от массо-ростовых характеристик, мы представляли данные параметры в относительных Z-единицах, при этом в норме показатель не должен превышать 2 допустимых отклонений от среднего.

В соответствии с характером исследуемой патологии у всех пациентов выявлена дилатация ЛЖ разной степени выраженности, медиана Z-score данного показателя составила 4,49 (2,67; 6,5). Выраженная дилатация ЛЖ с Z-score > 4 отмечена у большинства детей, составив 61,3% (n=65), умеренная с Z-score ЛЖ 3-4 - у 16% (n=17), небольшая с Z-score ЛЖ 2-3 - у 22,7% (n=24) пациентов.

Сократительная способность миокарда ЛЖ была снижена у всех пациентов, медиана ФВ ЛЖ составила 38% (28; 46). У 41 (38,6%) ребенка отмечалось уменьшение размера правого желудочка, что было обусловлено его сдавлением при выраженной дилатации ЛЖ. Левая атриомегалия зафиксирована в дебюте заболевания у 39 (36,8%) детей, размеры правого предсердия в большинстве случаев не выходили за рамки 2 допустимых отклонений от среднего. Толщина стенок ЛЖ, как правило, находилась в пределах нормальных значений, однако толщина задней стенки ЛЖ у пациентов с НКМП была увеличена за счет некомпактного слоя.

Недостаточность атриовентрикулярных клапанов различной степени выраженности в дебюте заболевания встречалась у большинства пациентов, что чаще всего было обусловлено аннулоэктазией фиброзных колец клапанов на фоне ремоделирования миокарда.

Таблица 13. Степень недостаточности атриовентрикулярных клапанов у детей с дилатационным фенотипом КМП при поступлении в клинику

Степень АВ-недостаточности	Количество детей (n=106)	
	Абс.	%
Недостаточность митрального клапана		
Легкая степень	32	30,2
Средняя степень	28	33,9
Тяжелая степень	12	11,3
Недостаточность трикуспидального клапана		
Легкая степень	40	37,7
Средняя степень	15	14,1
Тяжелая степень	1	0,95

В большинстве случаев регистрировались легкая и средняя степень НМК, тяжелая степень митральной недостаточности отмечена у 12 детей. НТК отмечена более чем в половине случаев, как правило, соответствуя легкой степени (таблица 13).

При анализе частоты встречаемости повышения давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ выявлено, что в дебюте заболевания легочная гипертензия регистрировалась у 33 (31,1%) пациентов.

У 12 детей эхокардиографически отмечалось асинхронное сокращение стенок ЛЖ разной степени выраженности, потребовавшее проведения сердечной ресинхронизирующей терапии в 5 случаях.

3.4. Эффективность комбинированной медикаментозной терапии ХСН при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей раннего возраста

При дилатационном фенотипе КМП основная цель терапии – уменьшение выраженности симптомов ХСН и профилактика гемодинамических сдвигов, провоцирующих ухудшение симптоматики. Согласно современным рекомендациям, при ХСН медикаментозная терапия обязательно включает в себя иАПФ, БАБ, АМКР, по показаниям - диуретики,

сердечные гликозиды.

Следует отметить серьезные недочеты по назначению терапии по месту жительства пациентам, поступающим в нашу клинику. Выявлены отклонения от рекомендованного перечня обязательных препаратов, не соблюдались терапевтические дозы, кратность приема. Так, лишь 36 детей (34%) получали иАПФ, БАБ были назначены только 17 пациентам (16%), при этом сердечные гликозиды вошли в схему лечения в 65% (n=69) случаев, калийсберегающие диуретики в 63% (n=62), петлевые - в 39,6% (n=42), тиазидные - в 4,7% (n=5).

При первой госпитализации назначалось лечение ХСН в зависимости от степени тяжести поражения сердца, оцениваемой по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных, в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями по лечению ХСН у детей (таблица 15).

Ингибиторы АПФ являются обязательными препаратами для лечения ХСН, и должны быть назначены на всех этапах прогрессирования болезни, когда выявляется снижение ФВ. Предпочтительным препаратом у детей является каптоприл, как наиболее изученный, также могут применяться эналаприл и фозиноприл, причем последний препарат предпочтителен у детей с азотемией, поскольку он имеет двойной путь метаболизма (печень+почки).

При непереносимости иАПФ возможно назначение АРА, в детской популяции наиболее изученным препаратом является лозартан.

Начиная со II ФК ХСН, пациентам показана тройная нейрогормональная блокада, включающая в себя блокатор РААС, БАБ и АМКР. При дилатационном фенотипе КМП наиболее предпочтителен карведилол, как БАБ с эффектом вазодилататора. Стоит отметить, что при выраженной тахикардии мы использовали БАБ бисопролол, так как он обладает более выраженным эффектом урежения ЧСС.

Диуретические препараты могут быть использованы на любом этапе лечения при наличии признаков венозного застоя. При этом для быстрого купирования отечного синдрома целесообразно использование петлевого диуретика фуросемида, в том числе в парентеральной форме, а при отсутствии выраженных застойных явлений предпочтение отдается торасемиду, в том числе ввиду его дополнительной антиальдостероновой активности, также может быть использован гидрохлортиазид. При использовании петлевых диуретиков мы назначали дополнительно курсами препарат ацетазоламид из группы ингибиторов карбоангидразы для профилактики сдвигов кислотно-щелочного равновесия.

В соответствии с современными представлениями о лечении ХСН, дигоксин назначается детям с ФВ ЛЖ менее 40%, иногда он может применяться у детей с более высокой сократительной способностью миокарда в качестве антиаритмического препарата, когда БАБ или другие антиаритмики неэффективны или плохо переносятся.

Всем детям на момент включения в исследование были назначены иАПФ в качестве базисной терапии сердечной недостаточности. Терапия БАБ при 1-й госпитализации инициирована более чем у 80% детей 1-й и 2-й группы и почти у всех пациентов 3-й группы. БАБ при первой госпитализации не назначались в случае выраженной артериальной гипотензии, сопровождаемой плохим самочувствием пациента.

Титрование доз иАПФ и БАБ проводилось по разработанной нами схеме (таблица 14), позволившей быстро достичь терапевтической дозы и избежать побочных эффектов, таких как снижение ЧСС и АД. Среди ингибиторов АПФ наиболее часто использовался каптоприл в начальной дозе 0,1-0,2 мг/кг/сут, разделенной на 3 приема, через день доза постепенно увеличивалась, до достижения терапевтической 2 мг/кг/сут, под контролем ЧСС и АД. Аналогичным образом назначались другие препараты из группы иАПФ, соблюдая рекомендованную дозу и кратность приема. Среди БАБ, в

соответствии с современными рекомендациями, при выраженной дилатации, сферичности ЛЖ и снижении его ФВ применяли карведилол, при тахикардии препаратом выбора являлся бисопролол, учитывая его более выраженное влияние на ЧСС. Начальная доза препаратов составляла 1/10 от целевой, увеличение дозы происходило через день, под контролем ЧСС и АД, параллельно с ингибиторами АПФ, соблюдая чередование дней подъема дозировки этих двух групп препаратов.

Таблица 14. Разработанная схема титрования дозы основных иАПФ и БАБ при лечении ХСН у детей раннего возраста

Препарат	Доза препарата, мг/кг/сут												
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день	8-й день	9-й день	10-й день	11-й день	12-й день	13-й день
иАПФ каптоприл	0,1- 0,2		0,3		0,6		1,2		1,6		1,8		2,2
иАПФ эналаприл	0,05		0,1		0,2		0,3		0,4		0,5		
БАБ карведилол		0,1		0,2		0,4		0,6		0,8		1	
БАБ бисопролол		0,05		0,1		0,15		0,2		0,25		0,3	

* Патент на изобретение РФ № 2768596 от 24.03.2022

Таким образом, к 14 дню госпитализации в большинстве случаев удается достичь терапевтической дозы основных препаратов для лечения ХСН, что позволяет значительно сократить срок пребывания ребенка в стационаре и выписать ребенка для продолжения амбулаторного наблюдения на оптимальных дозах препаратов для лечения ХСН.

В качестве АМКР использовали спиронолактон в дозе 0,5-1 мг/кг/сут однократно, он был назначен более чем у 1/3 пациентов 1-й группы и более чем в 3/4 случаев пациентов 2-й и 3-й группы.

Диуретические препараты (фуросемид, торасемид, гидрохлортиазид) использовались в минимальной действующей дозе, подбор проводился индивидуально. Фуросемид использовали при выраженных застойных явлениях, торасемид и гидрохлортиазид назначались при небольшой задержке жидкости, отдавая предпочтение торасемиду с учетом его дополнительного

антифибротического свойства. Пациентам 1-й группы, как правило, была продолжена терапия препаратом из группы тиазидных диуретиков либо торасемидом, дети из 2-й группы чаще нуждались в назначении или продолжении лечения петлевым диуретиком фуросемидом, все пациенты 3-й группы получали фуросемид. Стоит отметить, что необходимость продолжения диуретической терапии у пациентов из 1-й группы в основном была обусловлена назначением неадекватно интенсивной мочегонной терапии по месту жительства, что не позволяло отменить ее за короткий срок стационарного наблюдения.

Дигоксин в соответствии с клиническими рекомендациями был назначен пациентам с ФВ ЛЖ < 40-50%, в дозе 3-6 мкг/кг/сут однократно, он применялся у всех пациентов 3-й группы, 75% и 42% детей 2-й и 1-й группы соответственно.

Стоит отметить, что большая часть препаратов для лечения ХСН, включая иАПФ и БАБ, не разрешена к применению у детей в РФ, данные препараты применялись в соответствии с протоколом off label, после получения от представителя пациента подписанного информированного согласия на применение препарата и разрешения локального регулирующего органа.

Таблица 15. Частота назначения препаратов для лечения ХСН на момент включения в исследование в зависимости от ФК ХСН

Группа препаратов	1-я группа (I ФК ХСН, n=38)		2-я группа (II ФК ХСН, n=33)		3-я группа (III-IV ФК ХСН, n=35)		Всего (n=106)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
иАПФ/АРА	38	100	33	100	35	100	106	100
БАБ	32	84,2	27	81,8	34	97,1	93	87,7
Петлевые диуретики:								
- фуросемид	10	26,2	25	75,6	35	100	70	66
- торасемид	5	13,1	5	15,2	1	2,9	11	10,4
Тиазидные диуретики	13	34,2	3	9,1	0	0	16	15,1
АМКР	14	36,8	26	78,8	27	77,1	67	63,2
Сердечные гликозиды	16	42,1	25	75,8	35	100	76	71,7

Побочные эффекты на фоне проводимой терапии отмечены в единичных случаях. Так, в 5 случаях на фоне приема каптоприла фиксировалось повышение уровня креатинина, после замены препарата на фозиноприл уровень креатинина нормализовался. 2 пациентов, получающих каптоприл, беспокоил навязчивый сухой кашель, что послужило основанием его замены на препарат из группы АРА. Назначение петлевых диуретиков у 16 детей сопровождалось умеренными электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия), которые были скорректированы уменьшением дозы мочегонного препарата и применением препаратов калия и магния.

На фоне терапии во всех группах отмечалось улучшение самочувствия и клинического состояния пациентов, сократительной способности левого желудочка, обратное развитие ремоделирования левых полостей сердца по данным эхокардиографии (таблица 16). В 1-й и 3-й группах статистически значимое ($p=0,001$ и $p<0,05$ соответственно) повышение ФВ регистрировалось уже через 6 месяцев после начала терапии, во 2-й группе – через 1 год ($p<0,05$). В 1-й и 2-й группах ФВ ЛЖ продолжала увеличиваться в течение всего периода наблюдения, у пациентов 3-й группы она оставалась весь период наблюдения значительно ниже, чем у пациентов 1-й и 2-й групп, через 5 лет наблюдения медиана ФВ ЛЖ была ниже, чем через 3 года наблюдения. Статистически значимое уменьшение Z-score КДР ЛЖ отмечено во всех группах через 6 месяцев после первой госпитализации, в 1-й группе показатель нормализовался уже через полгода наблюдения, во 2-й – спустя 3 года, а в 3-й группе оставался увеличенным на протяжении всего периода наблюдения. У пациентов 3-й группы через 3 года после начала терапии зафиксировано статистически значимое уменьшение Z-score ЛП ($p<0,05$), однако данный показатель оставался увеличенным в течение всего времени наблюдения.

Таблица 16. Показатели ЭхоКГ Ме (25;75 перцентиль) у пациентов с дилатационным фенотипом КМП на момент первичной госпитализации и в динамике

Примечание: *p <0,05 ** p=0,001 ***p<0,001

Показатель	1-я группа (I ФК ХСН)					2-я группа (II ФК ХСН)					3-я группа (III-IV ФК ХСН)				
	Исх.	6 мес.	1 год	3 года	5 лет	Исх.	6 мес	1 год	3 года	5 лет	Исх.	6 мес.	1 год	3 года	5 лет
Z-score КДР ЛЖ	2,9 (2,16; 4,29)	1,505 (0,72; 2,43) ***	1,84 (0,8; 2,61) ***	1,41 (0,95; 2,02) ***	1,92 (0,89; 2,53)* *	4,24 (2,66; 5,81)	3,55 (1,25; 4,58)*	2,61 (0,94;3 ,94)** *	1,11 (0,5;2, 77)***	1,68 (0,67;2 ,44)** *	6,885 (5,63;8 ,74)	6,52 (4,24;7 ,8)*	5,77 (3,76;7 ,18)*	4,72 (3,17;6 ,21)** *	4,21 (2,21;5 ,58)** *
Z-score размеров ЛП	0,71 (0,05;1 ,23)	0,44 (-0,82; 1,33)	0,43 (-0,08; 1,33)	0,83 (-0,01; 1,27)	0,76 (0,67; 1,61)	1,315 (0,365; 2,535)	0,98 (0,46; ,84)	0,7 (0,05;0 ,54)	0,97 (0,63;2 ,1)	1,45 (0,92;1 ,79)	3,04 (1,28;4 ,09)	2,99 (2,29;3 ,84)	2,69 (2,12;3 ,52)	2,22 (0,53;2 ,68)*	3,48 (1,42;4 ,53)
ФВ, %	44 (40;52)	49,5 (45;60) **	52 (49,5; 59) ***	53 (47,5; 63,5) ***	58,5 (49,5; 64,25) ***	38 (28,75; 45,25)	48 (35; 54)	48,5 (38,25; 56,25) *	50 (44;62) ***	55 (49,75; 60,25) ***	25 (24;36)	31 (25;39) **	33,5 (30;45) **	42 (33;52) ***	36 (31;54) ***

По данным рентгенографии зарегистрировано статистически значимое уменьшение КТИ во всех группах (таблица 17): в 1-й группе уже через 1 год после начала терапии, у детей 2-й и 3-й группы спустя 3 года.

Таблица 17. КТИ Me (25; 75 перцентиль) у пациентов с дилатационным фенотипом КМП на момент первичной госпитализации и в динамике

Группа	КТИ, %				
	Исходно	6 мес.	1 год	3 года	5 лет
1-я группа (I ФК ХСН)	58 (55;62)	57 (53;60,25)	56 (53;57,5)*	53 (52;55)***	50 (48,25;52)***
2-я группа (II ФК ХСН)	63,5 (58;67)	61 (57;65)	59 (56,75;63)	56 (55;61)*	53 (50,75;56)***
3-я группа (III-IV ФК ХСН)	67 (64;72)	66 (64;70)	67(64,5;68)	64,5(63;66,5)*	59 (55,65)***

Примечание: *p <0,05 ** p=0,001 ***p<0,001

Снижение уровня лабораторного маркера СН NT-proBNP было статистически значимым через 6 месяцев от начала терапии в 1-й и 3-й группах (p<0,05 и p=0,001 соответственно), через 1 год - у пациентов 2-й группы (p=0,001) (таблица 18).

Таблица 18. Концентрация NT-proBNP Me (25;75 перцентиль) у пациентов с дилатационным фенотипом КМП на момент первичной госпитализации и в динамике

Группа	NT-proBNP, пг/мл				
	Исходно	6 мес.	1 год	3 года	5 лет
1-я группа (I ФК ХСН)	380 (89;587)	153 (73,75;309,25) *	112 (37,5;212,75) ***	45 (24,5; 100) ***	50,5 (23,5;117,75)
2-я группа (II ФК ХСН)	960,5 (560,68;1591,2)	396 (221; 551,5)	180 (75;285,5)**	132 (32;145)*	51 (21,5;126,5)
3-я группа (III-IV ФК ХСН)	6784 (3536;11536)	2024 (550; 3709)**	1290 (403;2343)***	384,5 (245;971)*	537,5 (67;2034)

Примечание: *p <0,05 ** p=0,001 ***p<0,001

Спустя полгода после начала терапии у 41,9% пациентов отмечено улучшение ФК ХСН, у 57% пациентов ФК ХСН остался прежним, в 1 случае отмечалось нарастание тяжести ХСН, что было обусловлено недостаточной эффективностью медикаментозной терапии ХСН на фоне митральной регургитации тяжелой степени и потребовало в дальнейшем хирургической коррекции (таблица 19).

Таблица 19. Динамика ФК ХСН по Ross среди пациентов, продолживших наблюдение, через 6 месяцев от начала терапии

Группа	1-я группа (I ФК ХСН, n=37)		2-я группа (II ФК ХСН, n=28)		3-я группа (III- IV ФК ХСН, n=28)		Всего (n=93)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ФК улучшился	0	0	21	75	18	64,3	39	41,9
ФК без изменений	37	100	6	21,4	10	35,7	53	57
ФК ухудшился	0	0	1	3,6	0	0	1	1,07

При динамическом наблюдении у 37 (34,9%) детей зафиксирована нормализация эхокардиографических показателей, в большинстве случаев у пациентов 1-й и 2-й группы (таблица 20). В основном параметры ЭхоКГ приходили в норму в течение 1 года от начала адекватного медикаментозного лечения, но также обратное ремоделирование ЛЖ и нормализация ФВ регистрировалась спустя 3 года и в единичных случаях спустя 5 лет от начала наблюдения. Стоит отметить, что в части случаев после нормализации размера ЛЖ и его сократительной способности вновь отмечалось ремоделирование левого желудочка, свидетельствуя о необходимости длительного диспансерного наблюдения.

Получаемая терапия регулировалась при стационарных обследованиях, частота которых зависела от клинического статуса пациентов и показателей лабораторно-инструментального обследования.

Таблица 20. Сроки нормализации эхокардиографических параметров в зависимости от исходного ФК ХСН

Длительность наблюдения	I ФК ХСН (n=38)		II ФК ХСН (n=33)		III-IV ФК ХСН (n=35)		Всего (n=106)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
6 месяцев	11	28,9	6	18,2	3	8,6	20	18,9
1 год	1	2,6	4	12,1	1	2,9	6	5,7
3 года	3	7,9	3	9,1	1	2,9	7	6,6
5 лет	0	0	3	9,1	1	2,9	4	3,8

При катamnестическом обследовании через 6 месяцев пациентам 1-й группы (рисунок 12) терапия сердечными гликозидами была продолжена лишь в 18,4% случаев, через 1 год - у 7,14% пациентов, через 5 лет от начала наблюдения применение сердечных гликозидов в данной группе не требовалось. Спустя 1 год после начала лечения терапию фуросемидом продолжили получать 7,12% пациентов, гидрохлортиазидом 3,6% пациентов, торасемидом 14,2% пациентов. Спустя 3 года после начала лечения пациентам в данной группе назначался лишь торасемид (20%).

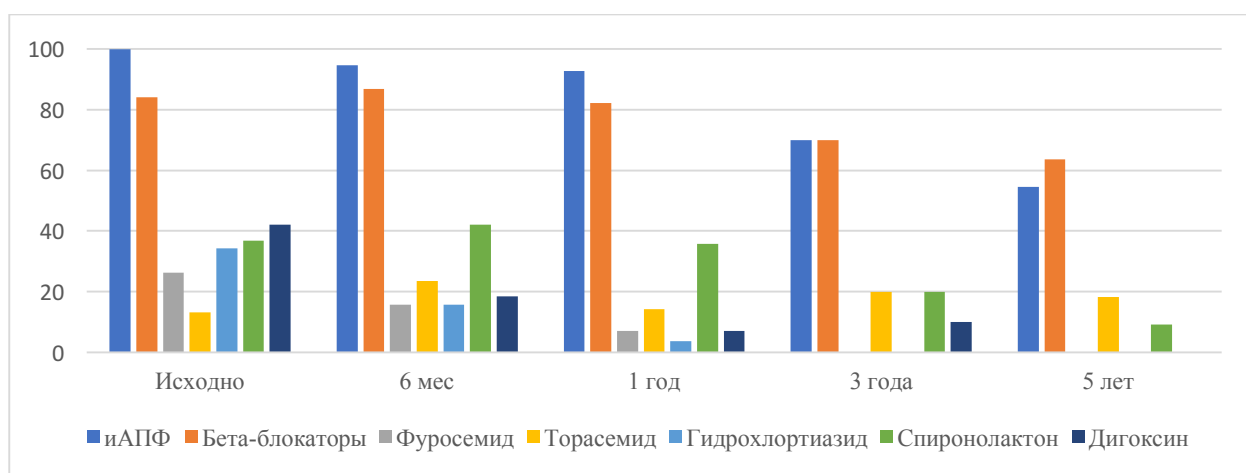


Рисунок 12. Частота назначения препаратов для комплексного лечения ХСН у пациентов 1-й группы при наблюдении в динамике

В продолжении терапии иАПФ/АРА спустя 1 год от начала терапии нуждались 92,8% пациентов, спустя 3 года 70% пациентов, спустя 5 лет наблюдения терапия ингибиторами АПФ была отменена почти у половины

пациентов. Терапия БАБ при обследовании через 1 год требовалась 81,2% пациентов, через 3 года и 5 лет 70% и 63,6% пациентов, соответственно.

Во 2-й группе (рисунок 13) в продолжении терапии сердечными гликозидами спустя 1 год нуждались менее половины (44%) пациентов, спустя 5 лет только 10% детей. Петлевой диуретик фуросемид через полгода после начала терапии был показан половине пациентов, через 3 года - лишь 11,1%, через 5 лет наблюдения терапию фуросемидом удалось отменить всем пациентам этой группы. Соответственно снижению доли пациентов, получающих фуросемид, увеличивалась доля детей, получающих менее «агрессивную» терапию торасемидом: с 15,2% исходно до 32% через 1 год, в дальнейшем частота назначения терапии торасемидом не менялась. Спустя 3 года иАПФ/АРА продолжили получать 77,7% пациентов, спустя 5 лет - 60%. БАБ назначались практически всем пациентам на протяжении всего периода наблюдения, к 5 годам после начала лечения продолжение терапии данной группой препаратов требовалось 70% детей.

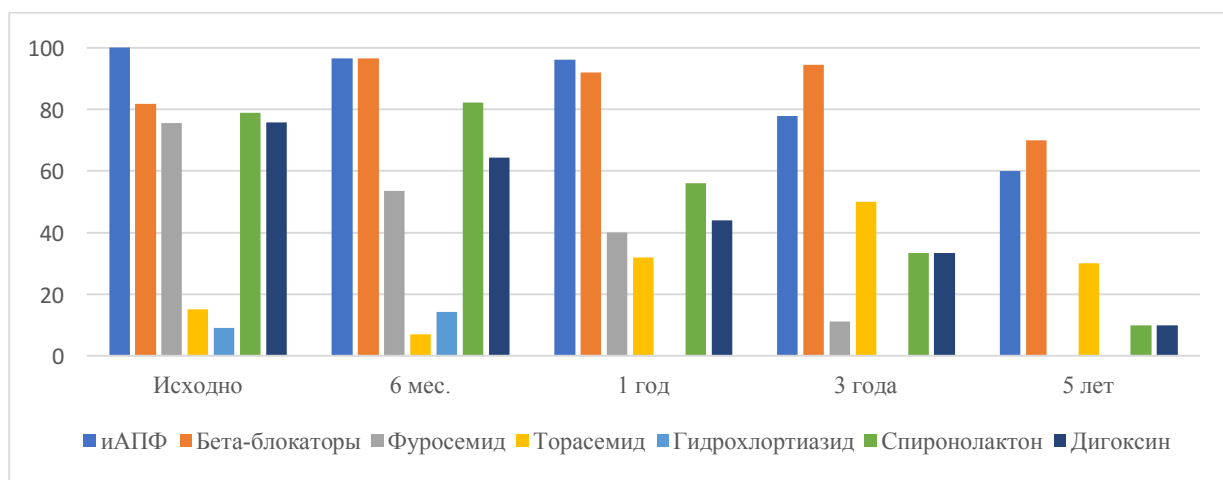


Рисунок 13. Частота назначения препаратов для комплексного лечения ХСН у пациентов 2-й группы при наблюдении в динамике

У пациентов 3-й группы (рисунок 14) терапия иАПФ/АРА и БАБ была продолжена практически на протяжении всего периода наблюдения. Спустя 1 год после начала терапии назначение сердечных гликозидов требовалось 80% детей, спустя 5 лет – половине пациентов. Доля пациентов, получающих терапию фуросемидом, при наблюдении в динамике снизилась от 100%

исходно до 41,7% через 5 лет от начала терапии. В соответствии с этим увеличилась доля детей, получающих в качестве диуретической терапии торасемид – с 15,2% исходно до 62,5% через 3 года. Спустя 5 лет от начала наблюдения в терапии торасемидом нуждалась половина пациентов этой группы.

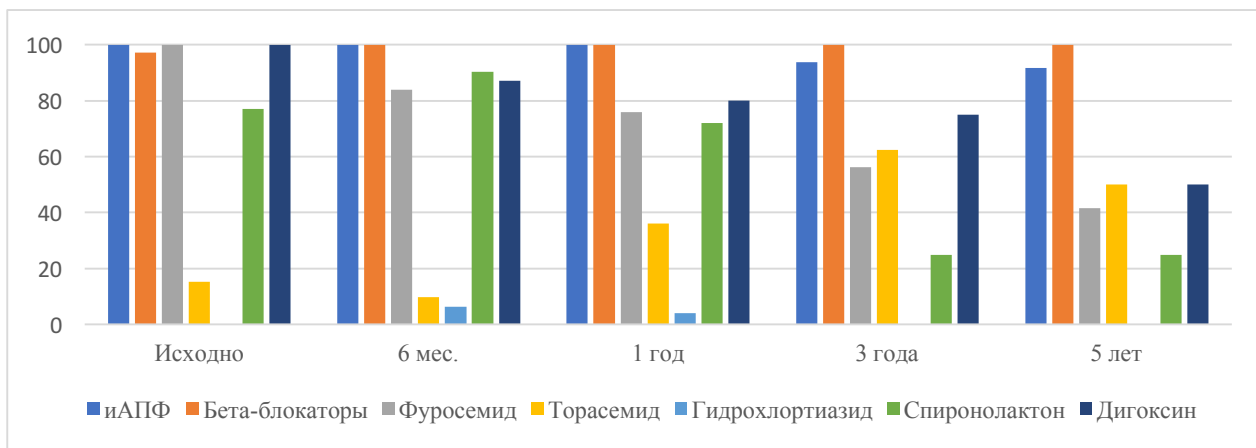


Рисунок 14. Частота назначения препаратов для комплексного лечения ХСН у пациентов 3-й группы при наблюдении в динамике

При анализе ФК ХСН среди общего количества пациентов на фоне терапии получены следующие результаты (рисунок 15): через 6 месяцев после начала терапии доля пациентов с I ФК ХСН увеличилась с 35,9 до 70,8%, доля пациентов с II и III ФК ХСН уменьшилась с 31,1% и 28,3% до 15,7% и 13,5%, соответственно. IV ФК ХСН спустя 6 месяцев от начала терапии не был диагностирован ни у одного ребенка. При дальнейшем наблюдении распределение ФК ХСН среди общего количества пациентов принципиально не отличалось, однако спустя 3 года от начала лечения в нашем центре у 1 ребенка с НКМП отмечено нарастание ФК класса ХСН до IV, что потребовало направления ребенка на проведение ТС.

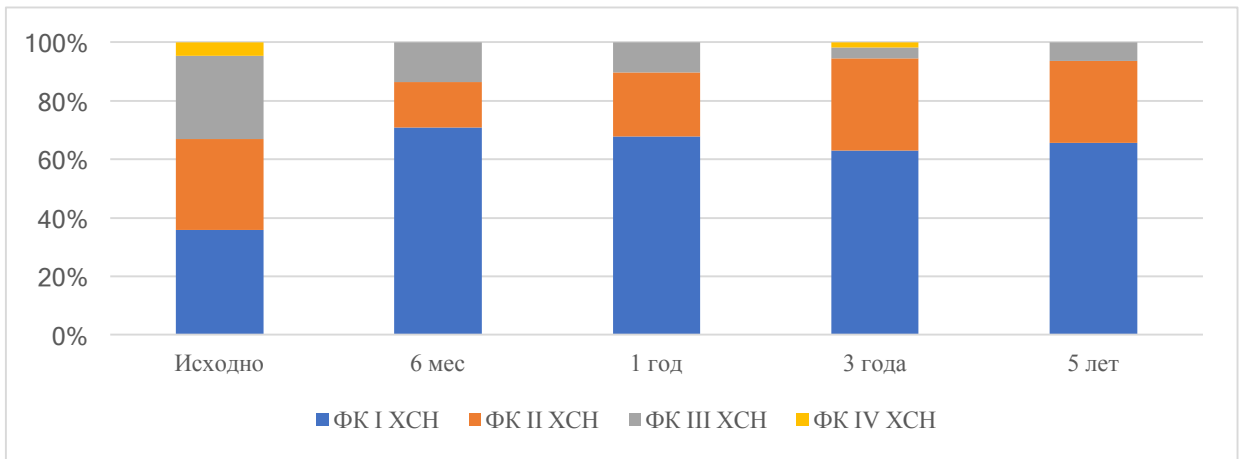


Рисунок 15. Распределение пациентов в соответствии с ФК ХСН при динамическом наблюдении

Мы провели анализ динамики встречаемости недостаточности атриовентрикулярных клапанов на фоне лечения (рисунок 16). Через полгода от начала терапии отмечено увеличение доли детей с легкой степенью НМК и НТК и уменьшение доли пациентов со средней и тяжелой степенью недостаточности АВ-клапанов. Спустя 3 года от начала наблюдения регистрировалась только легкая и средняя степени НМК и НТК. Тем не менее, к концу периода наблюдения регургитация на митральном клапане выявлялась более чем у половины больных, регургитация на трикуспидальном клапане – более чем у одной трети больных.

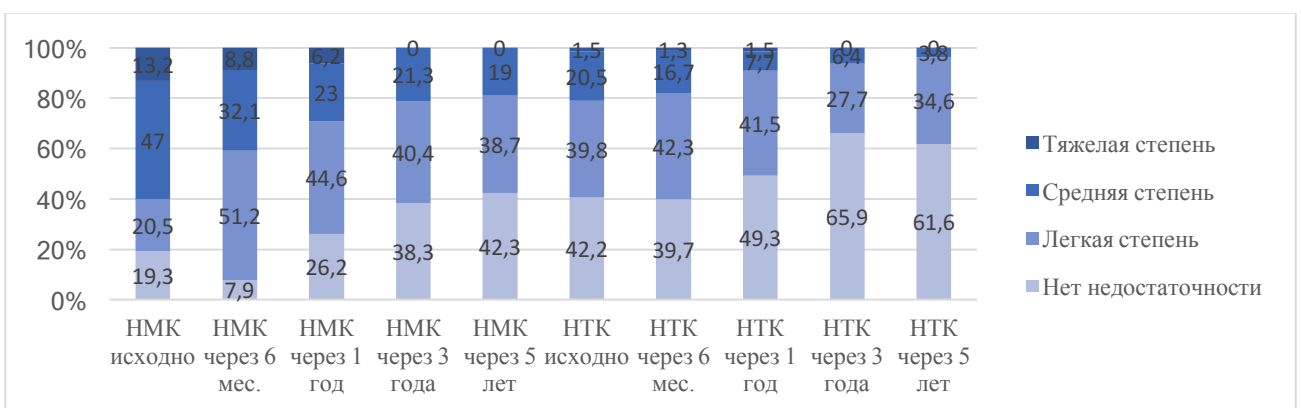


Рисунок 16. Частота выявления недостаточности АВ-клапанов при динамическом наблюдении у детей с дилатационным фенотипом КМП

По данным ЭхоКГ через 6 месяцев терапии признаки легочной гипертензии отмечались у 13 пациентов, через 1 год – у 11 пациентов. Спустя

3 года наблюдения легочная гипертензия зарегистрирована у 4 пациентов, через 5 лет - у 5 детей (таблица 21).

Таблица 21. Частота выявления легочной гипертензии у детей с дилатационным фенотипом КМП при наблюдении в динамике

Легочная гипертензия	Исходно		6 мес.		1 год		3 года		5 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
есть	33	31,1	13	13,5	12	15,4	4	7,4	5	15,6
нет	73	68,9	83	86,5	66	84,6	50	92,6	27	84,4

Далее мы исследовали динамику некоторых показателей эхокардиографии на фоне лечения в зависимости от нозологии (рисунок 17).

У пациентов с дилатационным фенотипом КМП без признаков НМ ЛЖ в течение всего периода наблюдения отмечалось снижение среднего значения Z-score КДР ЛЖ, хотя он оставался увеличенным. У детей с НКМП при наблюдении в течение года отмечалось снижение среднего значения Z-score КДР ЛЖ с 4,64 до 3,12, однако при дальнейшем наблюдении зафиксировано нарастание дилатации ЛЖ, что может быть связано как с неблагоприятным характером заболевания, так и с небольшим количеством пациентов, продолживших наблюдение в течение 5 лет.

При анализе динамики размеров ЛП установлено, что среднее значение Z-score ЛП у пациентов с дилатационным фенотипом КМП без признаков НМ ЛЖ нормализовалось в течение 6 месяцев наблюдения и далее не выходило за пределы нормальных значений в течение всего периода наблюдения. Среди детей с НМ ЛЖ при катamnестическом обследовании через 6 месяцев отмечено незначительное уменьшение среднего значения Z-score ЛП, однако в дальнейшем показатель нарастал, таким образом, к концу периода наблюдения по данным эхокардиографии выявлялась умеренная левая атриомегалия.

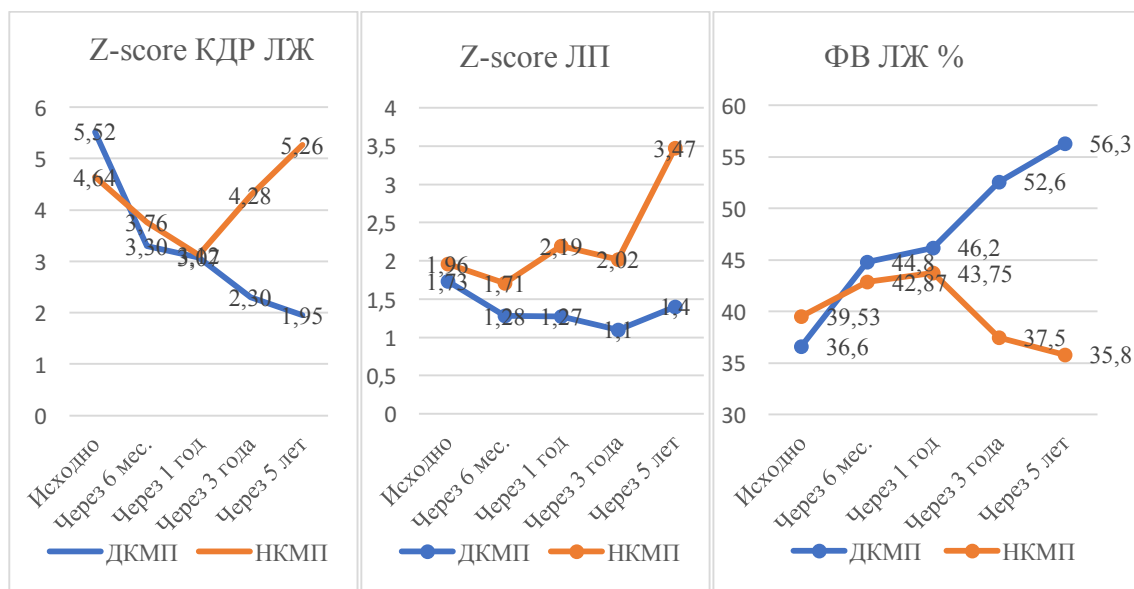


Рисунок 17. Основные показатели ЭхоКГ (среднее значение) при динамическом наблюдении в зависимости от заболевания

На фоне лечения по данным ЭхоКГ отмечено улучшение сократительной способности миокарда. У пациентов с дилатационным фенотипом КМП без признаков НМ ЛЖ через 6 месяцев наблюдения среднее значение ФВ увеличилось с 34,08% до 41,54%, далее так же зафиксировано улучшение сократительной способности миокарда, однако данный показатель в течение всего периода наблюдения оставался ниже нормы. У детей с НКМП в течение первого года наблюдения выявлено небольшое увеличение среднего значения ФВ ЛЖ с 39,53% до 43,75%, однако при наблюдении в течение последующих лет по данным ЭхоКГ регистрировалось снижение сократительной способности миокарда.

У пациентов с верифицированной молекулярно-генетическими методами обследования генетически детерминированной КМП течение заболевания было различным: от полной нормализации морфофункциональных параметров сердца до неблагоприятного течения с летальным исходом либо ТС. Так, 2 девочки с патогенными нуклеотидными вариантами в генах саркомера (*c.337C>G* в гене *TPM1* и *c.394G>C* в гене *TCAP*) демонстрировали тяжелое течение заболевания с сохраняющимся выраженным ремоделированием миокарда, несмотря на оптимальную

терапию. У детей с мутациями в 22 экзоне гена *MYH7* (с.2678C>T и с.2647G>A) с рождения наблюдалась клиника тяжелой застойной ХСН, по ЭхоКГ визуализировалась выраженная дилатация полости ЛЖ с резким снижением сократительной способности миокарда и развитием вторичной тотальной митральной недостаточности, в обоих случаях потребовавшей хирургической коррекции. Девочка с двумя патогенными нуклеотидными вариантами в гене *MYBPC3* (с.772G>A и с.3697C>T) наблюдается в клинике с возраста нескольких месяцев, весь период наблюдения у ребенка отмечается тяжелая систолическая дисфункция, начиная со школьного возраста с присоединением рестриктивного типа гемодинамики.

При коронарогенном генезе заболевания течение КМП также было различным и зависело от этиологии повреждения сосудов сердца. У детей с перенесенной болезнью Кавасаки, как правило, повреждение миокарда не прогрессировало, и на фоне медикаментозной терапии морфофункциональные показатели сердца улучшались либо были стабильны. У 2-х детей с идиопатической артериальной кальцификацией положительная динамика практически не отмечалась, но на фоне медикаментозной терапии удалось достичь стабилизации или уменьшения тяжести симптомов ХСН.

У детей с ремоделированием миокарда на фоне тяжелых НРС КМП имела быстрое обратное развитие, что безусловно свидетельствовало в пользу ее вторичного генеза.

При врожденных нарушениях обмена веществ течение КМП зависело от наличия специфической терапии основного заболевания. Так, у ребенка с МПС I типа на фоне специфической терапии и терапии ХСН признаки КМП регрессировали полностью. У 2-х детей с недостаточностью длинноцепочечной 3-гидроксил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот соблюдение диеты (с низким содержанием жиров, ограничение употребления жирных кислот с длинной цепью и замещением их жирными кислотами со средней цепью) отмечено быстрое обратное развитие ремоделирования

миокарда и восстановление систолической функции. У пациентов с синдромом Барта неблагоприятный исход часто обуславливают инфекционные заболевания на фоне тяжелой нейтропении, один из пациентов погиб в раннем возрасте на фоне пневмонии, другой мальчик продолжает наблюдаться в отделении, при этом на фоне терапии ХСН изменения со стороны сердца минимальны.

Пациенты с синдромом Альстрема, демонстрировавшие в грудном возрасте крайне тяжелое течение КМП, к возрасту 1 года в обоих случаях имели абсолютно нормальные показатели ЭхоКГ, что является характерным для данного синдрома. Тем не менее, им показано продолжение длительной терапии ХСН ввиду высокой вероятности рецидива КМП.

Таким образом, комбинированная терапия ХСН у детей с дебютом дилатационного фенотипа КМП в раннем возрасте продемонстрировала высокую эффективность в виде как улучшения клинического состояния пациентов, так и улучшения лабораторно-инструментальных параметров исследования. Наилучший результат терапии отмечен у детей с I и II ФК ХСН при 1-й госпитализации в наш центр, что связано как с менее тяжелым исходным состоянием пациентов, так и со своевременным начатым лечением. У детей с III и IV ФК ХСН также фиксировалось улучшение показателей, но крайне редко отмечалась их полная нормализация, возможно, это связано с более тяжелым течением заболевания и поздним началом адекватной медикаментозной терапии. Несомненно, эффективность лечения зависит от этиологии заболевания. У пациентов с НКМП при динамическом наблюдении чаще отмечена выраженная ХСН, а также усугубление ремоделирования сердца и прогрессирование систолической дисфункции, что может быть связано как с более тяжелым характером патологии, так и с ограничениями исследования.

Клинический случай №3. Благоприятное течение болезни на фоне эффективной медикаментозной терапии.

В качестве клинического примера приводим наблюдение больного Л.

Анамнез жизни: Ребенок от 2-й беременности, протекавшей без особенностей (1-я беременность – замершая), 1-х самостоятельных родов в срок. Вес при рождении 3820 г, длина 53 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов.

Анамнез болезни: в возрасте 5 месяцев экстренно госпитализирован по месту жительства с жалобами на отказ от еды, слабость, кряхтящее дыхание в течение 3 суток. Клинически отмечались тахикардия до 160 ЧСС в минуту, одышка, гепатомегалия +3+3,5 см из-под края правой реберной дуги. В течение 6 часов после поступления нарастание симптомов сердечной недостаточности: вялость, выросла одышка, тахикардия, акроцианоз. Рентгенограмма органов грудной клетки – КТИ 70%. ЭхоКГ: дилатация ЛП 30x24 мм (Z-score 5), дилатация ЛЖ с КДР 34 мм (Z-score 4,9), снижение сократительной способности миокарда с ФВ 33%, НМК +2, коронарные артерии отходят правильно, визуализируется свободная жидкость в плевральных полостях. Начата антибактериальная терапия, дигоксин, преднизолон 60 мг/сут, спиронолактон, каптоприл. ХМ ЭКГ: средняя ЧСС в течение суток в пределах нормальных значений, 12 одиночных желудочковых экстрасистол, 1 парная, периоды атриовентрикулярной-диссоциации, нарушение процессов реполяризации, 7 одиночных наджелудочковых экстрасистол.

Для верификации диагноза и коррекции терапии переведен в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на слабость, вялость, отказ от еды. На момент поступления получал: каптоприл 8 мг/сут, в/в преднизолон 60 мг/сут, в/в меронем 390 мг/сут, спиронолактон 12,5 мг/сут, в/в фуросемид 0,6 мг/сут. ЭхоКГ (рисунок 18): ЛП 16,4x20,5 мм (Z-score 1,72), ПЖ 7,98 мм, оттеснен

левым желудочком, ЛЖ 28,27 (Z- score 2,30) мм, КСР 24,67 мм, ФВ по Simpson 30%, миокард неоднородный, МЖП 4,7 мм (Z- score -0,86), интактна, парадоксальное движение, ЗСЛЖ 4,7 мм (Z- score 2,22), НМК 2 степени, недостаточность ТК 1 степени, листки перикарда уплотнены, утолщены до 3мм, незначительная сепарация листков перикарда, коронарные артерии отходят типично, просвет сохранен. ЭКГ: водитель ритма вблизи синусового узла, признаки перегрузки левого предсердия, некоторые признаки повышения электрической активности миокарда левого желудочка, незначительное нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса, минимальная дельта-волна в стандартных отведениях, умеренные нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков. ХМ ЭКГ: выраженная брадикардия в течение суток (ЧСС за сутки 86 уд/мин, днем 100 уд/мин, ночью 76 уд/мин), синусовый ритм с частыми эпизодами миграции водителя ритма по миокарду предсердий в покое и во сне, нарушение процесса реполяризации в течение суток: низковольтажные отрицательные, двухфазные или сглаженные зубцы Т по 1 и 3 каналам с депрессией сегмента ST до 1,5 мм по 3 каналу. Рентгенография органов грудной клетки: кардиомегалия с КТИ 67%. NTproBNP повышен до 7720 пг/мл. Подобрана терапия: дигоксин 0,03 мг 1 р/д, каптоприл 2 мг/кг/сут, карведилол 0,8 мг/кг/сут, фуросемид 1 мг/кг/сут, спиронолактон 0,65 мг/кг/сут, ацетилсалициловая кислота 3 мг/кг/сут для профилактики тромбообразования, снижена доза преднизолона до 5 мг х 1 р/д с рекомендацией его дальнейшей отмены.

За период наблюдения в отделении состояние ребенка с положительной динамикой как клинически (более активный, нет необходимости в чреззондовом питании), так и по результатам обследований (лучше сократительная способность миокарда, нормализовалась ЧСС). При обследовании спустя 3 месяца по данным рентгенограммы значительно уменьшился КТИ 57%, по ЭхоКГ нормализовались размеры всех камер сердца, КДР ЛЖ 28,89 (Z- score 0,97) мм, КСР 18,94 мм, нормализовалась

сократительная способность миокарда (ФВ 65% по Simpson), нет недостаточности на атриовентрикулярных клапанах (рисунок 18). Учитывая положительную динамику, терапия дигоксином отменена, отменен фуросемид.

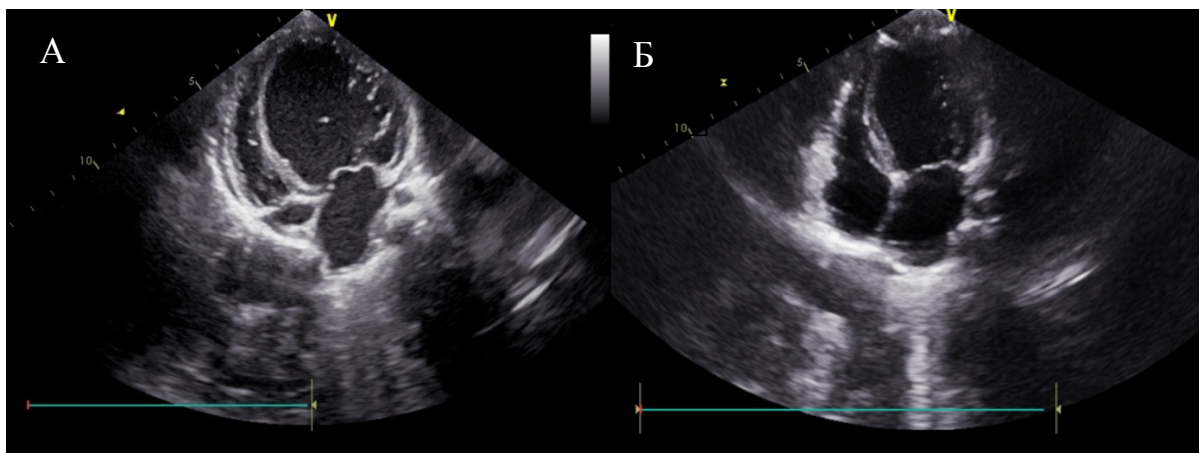


Рисунок 18. ЭхоКГ, апикальная четырехкамерная позиция. А – до лечения: дилатация и сферизация полости левого желудочка и левого предсердия, повышенная трабекулярность боковой стенки ЛЖ, правые отделы сердца поджаты увеличенными левыми. Б – в динамике спустя 6 мес. на фоне терапии: значительное уменьшение размера ЛЖ, тенденция к нормализации его геометрии

Данный клинический случай демонстрирует благоприятное течение болезни, когда стандартная медикаментозная терапия ХСН была эффективна. Тем не менее, требуется длительное пристальное наблюдение за больным, поскольку возможно ухудшение клинико-инструментальных данных на фоне отмены терапии, в том числе спустя длинный промежуток времени.

3.5. Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии.

В настоящее время существуют немедикаментозные методы лечения ХСН, в частности СРТ, проводимая путем постановки бивентрикулярного ЭКС. Данное вмешательство должно быть рассмотрено у детей с

дилатационным фенотипом КМП и широким комплексом QRS по ЭКГ, когда вследствие нарушения проведения по ножкам пучка Гиса выявляется асинхронное сокращение стенок ЛЖ, ухудшающее его функцию, сопровождаясь II-IV ФК ХСН, ФВ<35%, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

В нашем исследовании среди общего количества пациентов с дилатационным фенотипом КМП у 12 детей по данным эхокардиографии отмечалось асинхронное движение стенок левого желудочка различной степени выраженности. Далее будет представлена клиническая характеристика этих 12 пациентов при первой госпитализации в наш центр (таблица 22).

Возраст дебюта заболевания варьировал от 0 до 13 месяцев, на момент первой госпитализации в наш центр детям было от 2 до 24 месяцев. При сборе анамнеза родители во всех случаях предъявляли жалобы на утомляемость, снижение переносимости физической нагрузки, у 10 детей отмечена одышка, потливость, в 3-х случаях трудности вскармливания, 1 ребенок находился на чреззондовом питании. При клиническом осмотре у всех детей выявлены расширение границ относительной тупости сердца и систолический шум при аускультации, отставание в физическом развитии фиксировалось в половине случаев, одышка в покое у 6 пациентов, при нагрузке - у 4, в 6 случаях фиксировалось значительное повышение ЧСС, у 5 детей были увеличенными размеры печени.

В качестве лабораторного маркера тяжести сердечной недостаточности у 10 пациентов взят анализ крови для исследования сывороточного содержания NT-proBNP, уровень гормона был увеличен во всех случаях, медиана показателя составила 3765 (672;7720). По данным ЭКГ у всех 12 пациентов с момента начала заболевания были выявлены нарушения внутрижелудочковой проводимости разной степени выраженности, при этом в 4 случаях зарегистрирована полная блокада левой ножки пучка Гиса с

продолжительностью комплекса QRS более 120 мс. По данным рентгенографии у 11 детей данной группы визуализирована кардиомегалия, медиана КТИ составила 65 (59,5;68). При анализе эхокардиографических показателей выявлено, что во всех случаях имело место ремоделирование левого желудочка с выраженным снижением сократительной способности миокарда. У 3-х пациентов отмечена умеренная дилатация Z-score КДР ЛЖ, составив 3-4 стандартных отклонения от нормы, у 9 детей показатель Z-score КДР ЛЖ составил более 4 стандартных отклонений. Медиана Z-score КДР ЛЖ в этой группе составила 5,63 (4,26;9,19). Размеры левого предсердия были увеличены в 4-х случаях, медиана Z-score левого предсердия составила 1,59 (1,22;4,62). ФВ ЛЖ была значительно снижена у всех 12 пациентов, медиана показателя составила 30 (27;35), в половине случаев ФВ ЛЖ исходно составила менее 30%. У 7 детей исходно отмечалась НМК: в 2-х случаях соответствуя легкой степени, в 3-х случаях – средней, и в 2-х – тяжелой. У 6 пациентов имела место НТК, соответствуя легкой и средней степени в равном количестве случаев. У 5 детей выявлены эхокардиографические признаки легочной гипертензии. У 1 ребенка визуализирована эхокардиографическая картина НМ ЛЖ.

При первой госпитализации в наш центр у 3 пациентов по данным клинико-инструментального обследования диагностирован I ФК ХСН, у 3 детей клиническое состояние соответствовало II ФК ХСН, в половине случаев отмечались выраженные симптомы сердечной недостаточности, соответствующие III-IV ФК ХСН.

Всем детям при первой госпитализации была назначена комплексная терапия ХСН (иАПФ, БАБ, диуретики, АМКР, сердечные гликозиды). В 7 случаях на фоне медикаментозной терапии спустя полгода наблюдения отмечено уменьшение клинических симптомов ХСН, соответствуя 2А-1 стадии, обратное развитие ремоделирования миокарда и повышение ФВ ЛЖ,

уменьшение КТИ и снижение уровня NTproBNP, что свидетельствовало о снижении выраженности перегрузки миокарда.

У 5 пациентов на фоне медикаментозной терапии спустя 6 месяцев наблюдения сохранялись выраженные симптомы ХСН, соответствуя II-IV ФК ХСН по Ross, не отмечалось обратного ремоделирования полости левого желудочка либо, напротив, регистрировалось нарастание дилатации ЛЖ, сохранялось выраженное снижение сократительной способности миокарда с ФВ ЛЖ < 35-40%. По ЭКГ у 4-х из них отмечалась морфология ПБЛНПГ с широким комплексом QRS от 130 до 170 мс. У 1 ребенка ширина комплекса QRS составила 100 мс, однако в данном случае показанием к имплантации ЭКС являлся синдром слабости синусового узла с предсинкопальными состояниями. Сочетание этих критериев явилось показанием к проведению СРТ, которая была проведена детям в возрасте от 1 года 10 месяцев до 4 лет 11 месяцев, во всех случаях хирургическое вмешательство прошло без осложнений. После проведения СРТ у всех пациентов спустя 3-6 месяцев уменьшилась выраженность симптомов ХСН, соответствуя I-II ФК ХСН, отмечено значимое снижение уровня NT-proBNP, уменьшение показателя КТИ по данным рентгенографии, по данным ЭхоКГ уменьшение Z-score ЛЖ, Z-score ЛП, повышение ФВ ЛЖ, уменьшение регургитации на атриовентрикулярных клапанах, купирование легочной гипертензии (таблица 23, рисунок 19).

Имплантация кардиостимулятора была проведена пациентам 4, 5 и 7 в условиях Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), пациентам 11 и 12 в условиях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Таблица 22. Данные обследования пациентов с асинхронным сокращением миокарда левого желудочка

Пациент	Пол	Диагноз	Возраст дебюта заболевания, мес.	1-я госп., мес.	ФК		NT-proBNP, пг/мл		ЭКГ	КТИ, %		ЭхоКГ						СРТ, возраст проведения		
					ХСН		Исх.	В дин.		Исх.	В дин.	Исх.	В дин.	Z-score КДР ЛЖ		Z-score ЛП			ФВ, %	
					Исх.	В дин.								Исх.	В дин.	Исх.	В дин.		Исх.	В дин.
1	ж	ДКМП	3	35	II	I	527	212	Неполная блокада задней ветки ЛНПГ, полная блокада ПНПГ	68	64	5,78	4,57	0,82	1,65	24	33	Нет		
2	м	ДКМП	1	15	II	I	564	198	Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	69	63	3,97	3,69	1,36	0,67	29	52	Нет		
3	ж	ДКМП	1	24	III	II	6272	563	Полная блокада задней ветки ЛНПГ, неполная блокада ПНПГ	65	64	10,5	7,55	6,15	0,8	25	33	Нет		
4	м	ДКМП	13	15	III-IV	III	25000	3654	Полная блокада ЛНПГ	82	77	12,3	10,19	5,33	7,67	35	38	Да, 4г11мес.		
5	д	ДКМП	6	10	III	III	3756	2122	Полная блокада ЛНПГ	65	66	7,98	8,81	4,09	3,76	29	33	Да, 1г10 мес		
6	м	ДКМП	0	2	I	I	989	125	Неполная блокада ПНПГ	62	55	4,55	0,04	1,55	1,03	42	51	нет		
7	ж	ДКМП	1	2	III	II	35670	5673	Полная блокада ЛНПГ	57	65	5,63	7,85	0,57	2,45	21	30	Да, 2г8 мес		
8	м	ДКМП	6	11	II	I	587	167	Неполная блокада ПНПГ	51	52	4,3	1,8	1,08	0,78	33	37	Нет		
9	М	ДКМП	4	5	III	II	7720	369	Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	67	57	3,47	1,03	1,72	0,45	25	62	нет		
10	м	ДКМП	1	5	I	I	672	125	Неполная блокада ПНПГ	56	51	3,75	2,02	1,59	0,91	30	51	нет		
11	д	ДКМП	2	9	IV-III	IV-III	Нет данных	Нет данных	Полная блокада ЛНПГ	70	69	10,4	9,6	5,15	4,5	35	38	Да, 2г5 мес		
12	м	НКМП	3	11	II	III	Нет данных	Нет данных	Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	64	65	6,36	7,37	0,88	2,1	40	44	Да, 3г4 мес		

После проведения вмешательства все дети продолжали получать комплексную медикаментозную терапию ХСН, по мере улучшения параметров клинико-инструментального обследования стало возможным снизить медикаментозную нагрузку: спустя 6-12 месяцев во всех случаях отменены дигоксин и мочегонная терапия.

Таблица 23. Показатели обследования пациентов до и после проведения CRT

Пациент	ФК ХСН		NTproBNP, пг/мл		НМК, ст.		Давление в системе легочной артерии, мм рт.ст.		КТИ, %	
	До CRT	Спустя 1 год	До CRT	Спустя 1 год	До CRT	Спустя 1 год	До CRT	Спустя 1 год	До CRT	Спустя 1 год
4	III	I	3654	258	2	0	34	22	77	63
5	III	I	2122	52	3-4	1-2	43	20	66	53
7	II	I	5673	239	1	0-1	н/д	25	70	61
11	III-IV	I	Нет данных	Нет данных	2	0-1	48	20	70	54
12	III	II	Нет данных	Нет данных	2	1	28	25	65	58

Таким образом, при дилатационном фенотипе КМП, развившимся вследствие нарушения проведения в миокарде и сопутствующего этому состоянию асинхронному движению стенок левого желудочка, CRT продемонстрировала значительную эффективность за счет нормализации электромеханического паттерна активации миокарда, что приводит к обратному развитию ремоделирования миокарда и улучшению его контрактальной функции. В нашем исследовании наилучший эффект от проведения процедуры в виде нормализации размеров сердца и систолической функции достигнут у пациентов с ПБЛНПГ, что подтверждает необходимость проведения исследования на внутри- и межжелудочковую диссинхронию у пациентов с дилатационным фенотипом КМП при расширенном комплексе QRS.

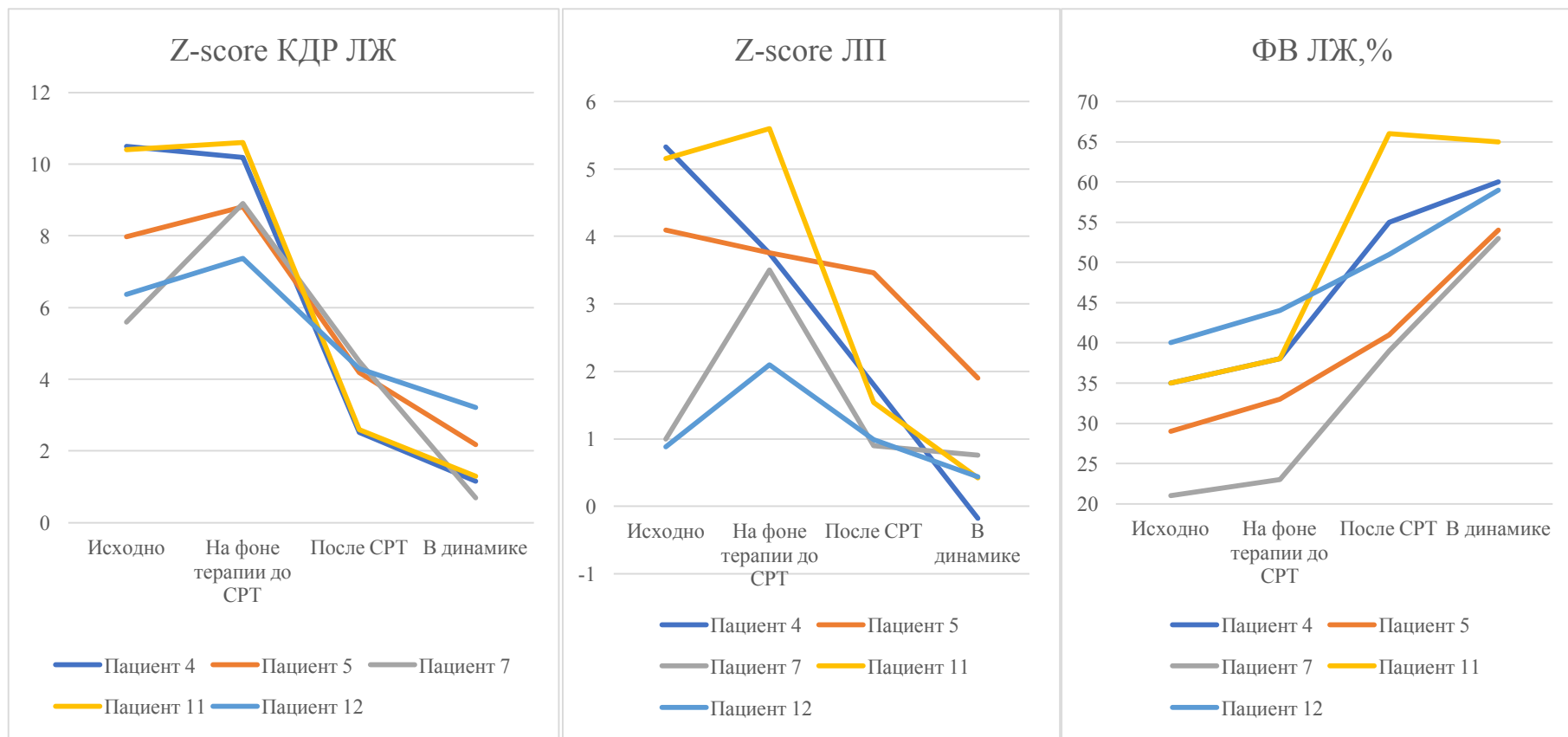


Рисунок 19. Основные показатели ЭхоКГ у пациентов, перенесших СРТ

Клинический случай №4. Пациентка с полной блокадой левой ножки пучка Гиса.

В качестве клинического примера приводим наблюдение девочки К.

Анамнез жизни: Ребенок от 1-ой беременности, протекавшей на фоне респираторной вирусной инфекции на сроке 24-25 недель, хронической фетоплацентарной недостаточности, физиологических родов в срок. Вес при рождении 3110г, длина тела 51 см, оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена, родители девочки обследованы (ЭКГ, ЭхоКГ – без патологии).

Анамнез болезни: В роддоме выслушан систолический шум, по ЭКГ выявлена блокада левой ножки пучка Гиса, по ЭхоКГ – открытый артериальный проток 1,6 мм, открытое овальное окно 2,5 мм, полости сердца нормальных размеров, сократительная способность левого желудочка в норме. Девочка наблюдалась кардиологом по месту жительства, получала курсы метаболической терапии. В возрасте 6 месяцев жизни проведен контроль ЭКГ, выявлена ПБЛНПГ, признаки перегрузки правого предсердия. Для обследования, уточнения диагноза госпитализирована в стационар по месту жительства. При поступлении обращали на себя внимание симптомы сердечной недостаточности: кожные покровы с сероватым оттенком, одышка в покое с ЧД до 60/мин, приглушенность тонов сердца, тахикардия с ЧСС до 160/мин, систоло-диастолический шум, гепатомегалия до +3 см из-под края правой реберной дуги. По данным ЭхоКГ выявлена выраженная дилатация левых отделов сердца, резкое снижение ФВ до 22%, расширение фиброзного кольца МК с недостаточностью 2-3 степени, легочная гипертензия (давление в легочной артерии 46 мм.рт.ст.). Выставлен диагноз «дилатационная кардиомиопатия», начат подбор терапии ХСН: сердечные гликозиды (дигоксин), ингибиторы АПФ (каптоприл), бета-блокаторы (карведилол), диуретическая терапия (спиронолактон, фуросемид), на фоне терапии существенной динамики в состоянии ребенка не отмечено. Для определения

тактики дальнейшего ведения девочка была направлена на госпитализацию в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (возраст ребенка на момент госпитализации 9 месяцев). При поступлении состояние расценивалось как тяжелое за счет выраженных симптомов ХСН: кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз, гипергидроз при беспокойстве, одышка в покое с втяжением уступчивых мест грудной клетки, выбухание области сердца с расширением границ относительной тупости сердца перкуторно влево до передней аксиллярной линии, приглушенность тонов сердца, дующий систолический шум над всей областью сердца, проводящийся в левую аксиллярную область и на спину, печень +1 из-под края правой реберной дуги. В биохимическом анализе крови повышение уровня NT-proBNP до 2471 пг/мл. ЭКГ: полная блокада левой ножки пучка Гиса (длительность комплекса QRS 160 мс), признаки гипертрофии левых камер сердца. ЭхоКГ: дилатация левых отделов сердца - ЛП 29x32 мм (Z-score 4,09), КДР ЛЖ 46 мм (Z-score 7,98), асинхрония апикальных и средних сегментов межжелудочковой перегородки, снижение ФВ до 29% по Simpson, НМК 2-3 степени, НТК 1-2 степени, легочная гипертензия с расчетным давлением в легочной артерии 43 мм.рт.ст. По данным рентгенограммы органов грудной клетки в прямой проекции кардиомегалия с КТИ 65%, усиление легочного рисунка по сосудистому типу. Показатели обследования соответствовали III ФК ХСН. Проведено исследование спектра аминокислот и ацилкарнитинов методом ТМС для исключения врожденных нарушений обмена: значения всех исследованных анализов в норме. Девочка продолжила получать комплексную терапию ХСН с коррекцией доз препаратов до оптимальных. Несмотря на проводимую медикаментозную терапию, состояние ребенка оставалось тяжелым, при повторном обследовании через 4 месяца по ЭхоКГ отрицательная динамика в виде нарастания размеров полостей сердца - ЛП 31,55x37,64 (Z-score 4,5), КДР ЛЖ 53 мм (Z-score 8,8), ФВ ЛЖ 26 % по Simpson, индекс сферичности ЛЖ 0,98, нарастание регургитации на МК до тотальной. Консультирована

аритмологом: показано проведение СРТ.

В возрасте 1 года 10 мес в НИИ Кардиологии г.Томск выполнена имплантация трехкамерного ЭКС St.Jude Medical ANTHEM PM SN2752907. После проведения вмешательства состояние с положительной динамикой: повысилась толерантность к физической нагрузке, меньше выражена потливость, купирована одышка. Спустя 4 месяца после проведения СРТ по ЭхоКГ уменьшение КДР ЛЖ до 40 мм (Z-score 4,19), улучшилась сократительная способность миокарда с ФВ 41% по Simpson, уменьшилась регургитация на атриовентрикулярных клапанах, легочной гипертензии нет. NT-proBNP снизился до 150 пг/мл. По данным рентгенограммы органов грудной клетки значительное уменьшение размеров сердца, КТИ 53% (рисунок 20).

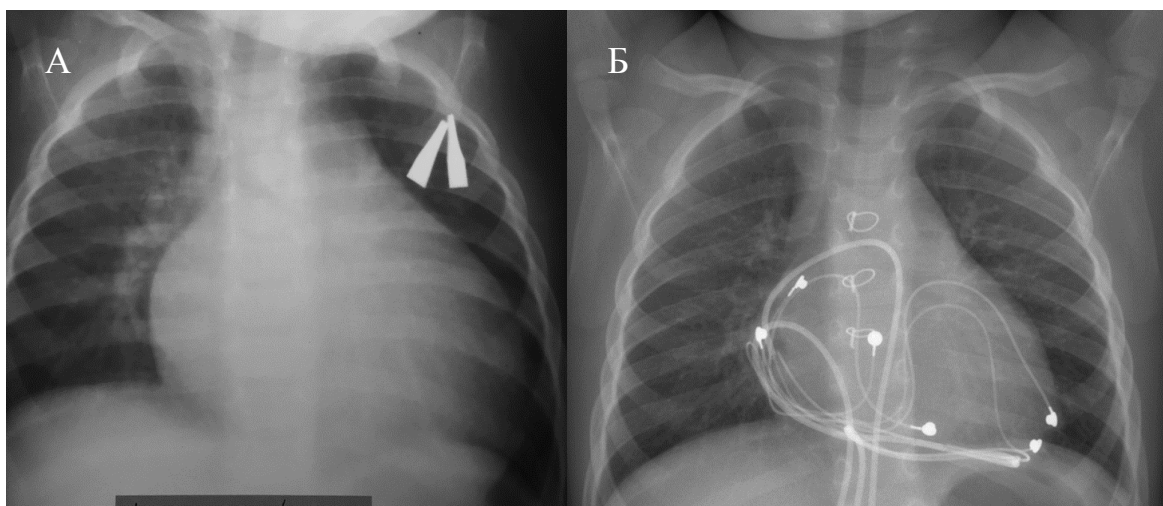


Рисунок 20. Рентгенограмма органов грудной клетки до (А) и после (Б) имплантации ЭКС

С учетом положительной динамики клинически и по данным лабораторно-инструментальных методов исследования, в терапии отменены сердечные гликозиды, минимизирована диуретическая терапия. Через 10 месяцев после проведения СРТ общее состояние ребенка удовлетворительное, девочка активная, толерантность к физической нагрузке не снижена, растет и прибавляет в весе, уровень NT-proBNP нормализовался, составив 52 пг/мл, по ЭхоКГ уменьшение КДР ЛЖ до 36 мм (Z-score 2,17),

нормализовались размеры предсердий и сократительная функция миокарда (ФВ 54% по Simpson), сохраняется умеренная НМК. Девочка продолжает получать комплексную терапию ХСН, включая иАПФ, БАБ, АМКР.

В приведенном клиническом примере представлено тяжелое течение дилатационного фенотипа КМП у ребенка раннего возраста, развившейся на фоне нарушения проведения в миокарде и сопутствующей ему асинхронии движения стенок левого желудочка. Сочетание ПБЛНПГ, асинхронное сокращение стенок ЛЖ, низкая сократительная способность ЛЖ, высокий ФК СН являлись показаниями к проведению СРТ, продемонстрировавшей высокую эффективность у ребенка в виде нормализации самочувствия, купирования симптомов ХСН, значительного уменьшения размеров полостей и восстановления систолической функции сердца.

3.6. Результаты хирургического лечения митральной недостаточности при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей раннего возраста.

Как известно, нередко при дилатационном фенотипе КМП развивается митральная недостаточность, обусловленная, как правило, аннулоэктазией фиброзного кольца МК на фоне дилатации ЛЖ, которая может в последующем привести к изменениям в строении аппарата МК. Выраженная митральная недостаточность значительно усугубляет течение заболевания, при этом медикаментозная терапия часто лишь ограниченно эффективна или неэффективна, и без хирургического лечения может привести к летальному исходу. Коррекция митральной недостаточности может снизить давление в ЛП и объемную перегрузку ЛЖ, способствуя обратному развитию ремоделирования миокарда и позволяя тем самым уменьшить выраженность симптомов ХСН.

Среди 106 пациентов у 12 детей исходно регистрировалась выраженная митральная недостаточность (3-4 степени). Далее представлена клиническая

характеристика этих 12 пациентов при первой госпитализации в наш центр (таблица 24).

Возраст появления симптомов варьировал от 0 до 6 месяцев, при первой госпитализации в наш центр детям было от 4 до 36 месяцев. Родители предъявляли жалобы на утомляемость и трудности вскармливания в 11 случаях, 2 ребенка на момент поступления находились на чрезназдовом питании, снижение активности отмечалось у 9 детей, также в 9 случаях отмечалась одышка, у 1 ребенка были эпизоды потери сознания. При клиническом осмотре у всех детей выявлялся систолический шум при аускультации, расширение границ относительной тупости сердца, в 8 случаях с формированием сердечного горба. Гипотрофия была зафиксирована у 11 детей, среди них у 2-х она была выражена вплоть до кахексии. Одышка отмечалась также у 11 пациентов (у 6 – в покое, при нагрузке - у 5), у 11 детей были увеличенными размеры печени, в 5 случаях отмечалась тахикардия.

Уровень NT-proBNP был значимо увеличен у всех пациентов, среднее значение показателя составило 6193 пг/мл. ЭКГ выявила перегрузку миокарда желудочков и выраженные нарушения процесса реполяризации у всех пациентов, в 11 случаях отмечалась перегрузка предсердий. По данным рентгенографии органов грудной клетки у всех детей зафиксирована выраженная кардиомегалия с КТИ от 62 до 78%. В соответствии с характером заболевания у всех детей при проведении ЭхоКГ визуализировалась дилатация полости ЛЖ, медиана Z-score КДР ЛЖ составила 6,8 (6,5;7,7), левая атриомегалия отмечена у 10 пациентов, медиана Z-score левого предсердия составила 3,9 (2,35;4,9). Медиана ФВ ЛЖ составила 29 (28;36). Эхокардиографические признаки легочной гипертензии выявлены у 10 детей. В 3-х случаях по данным ЭхоКГ диагностирован некомпактный миокард левого желудочка. Показатели клинико-инструментального обследования соответствовали чаще всего III ФК ХСН (n=7), IV ФК ХСН (n=4), у 1 пациента диагностирован I ФК ХСН.

Всем детям была назначена комбинированная медикаментозная терапия ХСН (иАПФ, БАБ, АМКР, диуретик, сердечный гликозид). На фоне лечения состояние детей стабилизировалось, в 8 случаях тяжесть НМК уменьшилась до легкой и средней, но у 4-х детей сохранялись выраженные симптомы ХСН, в 2 случаях при динамическом наблюдении отмечалось ухудшение состояния как клинически в виде нарастания симптомов СН, так и по данным лабораторно-инструментального обследования в виде нарастания уровня NT-proBNP, увеличения КТИ, нарастания дилатации сердечных камер и прогрессирования митральной недостаточности. Этим 4-м пациентам была проведена хирургическая коррекция митральной недостаточности (кардиохирургическое отделение ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России).

Таблица 24. Клиническая характеристика пациентов, которым была проведена хирургическая коррекция митральной недостаточности

Пациент	Возраст манифестации симптомов, мес.	Возраст при первой госпитализации, мес.	Возраст проведения хирургической коррекции, мес.	НМК перед операцией, ст.	НМК после операции, ст.	ФК по Ross перед операцией	ФК по Ross после операции
1	0	4	9	3-4	1	3	2
2	3	4	10	3	1	3	2
3	3	8	22	3	1	3	2
4	0	9	11	4	-	4	-

Пациенту 1 была проведена шовная аннулопластика МК, в остальных случаях выполнено протезирование МК механическим протезом. После проведения хирургической коррекции у 3 детей отмечалось выраженное улучшение как клинического статуса в виде уменьшения симптомов застойной ХСН и стабилизации состояния, так и лабораторно-инструментальных параметров, у пациента 4 сохранялись выраженные симптомы СН, в возрасте 12 месяцев наступил летальный исход.

После оперативного вмешательства у всех пациентов с благоприятным исходом отмечено снижение сывороточной концентрации NT-proBNP. По данным ЭхоКГ у детей с благоприятным исходом в динамике отмечено уменьшение Z-score КДР ЛЖ, уменьшение размеров ЛП, тем не менее, в

течение периода наблюдения данные показатели во всех случаях оставались увеличенными. ФВ ЛЖ после оперативного лечения увеличилась у одного ребенка, однако за период наблюдения у всех пациентов сохраняется выраженное снижение сократительной способности миокарда (рисунок 21).

Все дети продолжают получать терапию ХСН (иАПФ, БАБ, АМКР, мочегонные препараты, сердечные гликозиды).

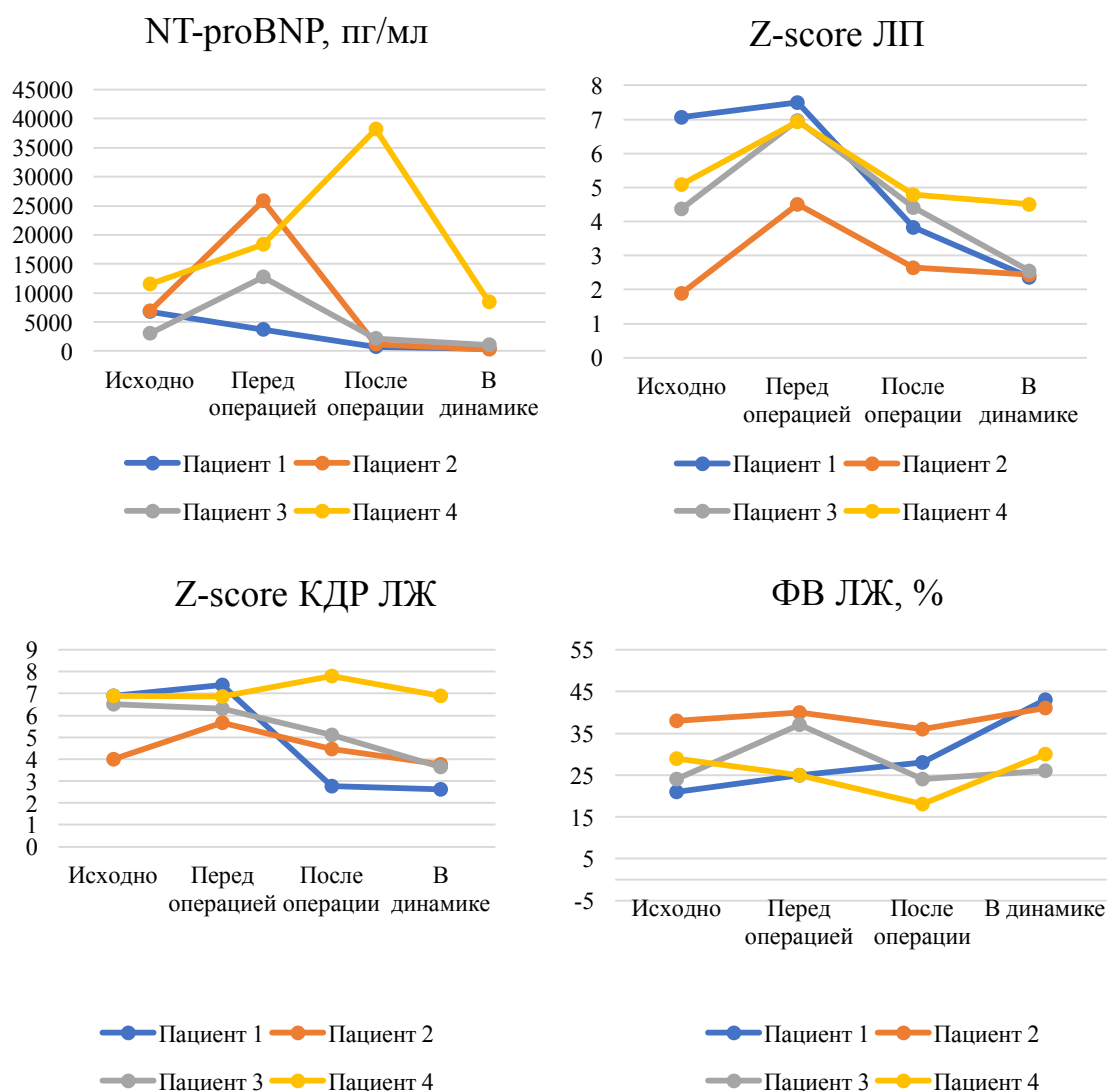


Рисунок 21. Показатели лабораторно-инструментального исследования пациентов в динамике до и после коррекции митральной недостаточности

Таким образом, хирургическая коррекция недостаточности митрального клапана у пациентов с дилатационным фенотипом КМП позволяет уменьшить степень ремоделирования левых отделов сердца, снизить выраженность застойных явлений в малом круге кровообращения, что сопровождается

улучшением клинического статуса и замедлением прогрессирования заболевания.

На основании результатов лечения детей раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП разработана схема лечения (рисунок 22).



Рисунок 22. Схема лечения детей раннего возраста при дилатационном фенотипе кардиомиопатии

Клинический случай №5. Пациент с митральной недостаточностью.

В качестве клинического примера приводим наблюдение больной В.

Анамнез жизни: девочка от 1-й беременности, протекавшей с повышением свертываемости крови на всем протяжении (в 1 триместре мать получала лечение низкомолекулярным гепарином, в 1,2 триместрах – дипиридамолом), 1-х самостоятельных родов на 38 неделе гестации. Масса тела

при рождении 2990 г, рост 49 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов.

Анамнез болезни: В возрасте 1,5 месяцев планово выполнено ЭхоКГ: небольшое расширение ЛЖ с КДР 26 мм (Z-score 2,8), ФВ 65 %, остальные полости сердца не расширены, стенки не утолщены, регургитация на МК 1 степени, остальные клапаны без особенностей, открытое овальное окно 3 мм, открытый артериальный проток 1,4 мм. Рекомендован контроль через 3 месяца. ЭхоКГ в возрасте 3 месяцев: динамика отрицательная – увеличение размера ЛП до 22 мм (Z-score 2,68), КДР ЛЖ до 31 мм (Z-score 4,3), снижение ФВ до 20% , регургитация на МК +1+2. Данных за аномальное отхождение левой коронарной артерии, патологию аорты не получено.

Для уточнения диагноза и подбора терапии направлена на госпитализацию в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При первом поступлении состояние средней тяжести, обращал на себя внимание дефицит массы тела 6 %, периорбитальный и периоральный цианоз, «мраморность кожи», дистальный гипергидроз, расширение границ относительной тупости сердца влево до + 1 см от левой среднеключичной линии, систолический шум над всей поверхностью сердца, проводящийся в левую подмышечную область и на спину. ЭхоКГ: дилатированы оба предсердия (ЛП 20x44 мм при норме <16 мм, ПП 22x29 мм при норме 16,6 мм) и ЛЖ (КДР 31 мм при норме < 24 мм), снижена сократимость ЛЖ (ФВ по Тейхольцу 44%, по Simpson 38%), повышена трабекулярность ЗСЛЖ, асинхронное движение МЖП, НМК +2 на фоне аннулоэктазии фиброзного кольца МК, давление в лёгочной артерии не повышено (22 мм рт.ст.). ЭКГ: правопредсердный ритм с ЧСС 150-159/мин, признаки гипертрофии ЛП, ЛЖ, нарушения процесса реполяризации. ХМ-ЭКГ: умеренная тахикардия в течение суток, синусовый ритм с эпизодами миграции в миокард ПП во сне, гемодинамически значимых нарушений ритма сердца не зафиксировано, выраженное нарушение процесса реполяризации. Рентгенография органов грудной клетки: расширение левой границы сердца на 1,5 см, КТИ 58%. Учитывая клиническую картину и

результаты обследования, проводился дифференциальный диагноз с течением миокардита, генетически детерминированной КМП, аритмогенным генезом ремоделирования левого желудочка (в связи с тахикардией). Выставлен диагноз: Кардиомиопатия, дилатационный фенотип. Повышение трабекулярности левого желудочка. Недостаточность митрального клапана. ХСН IIА ст. ФК II по NYHA. Подобрана терапия ХСН: иАПФ каптоприл, сердечный гликозид дигоксин, БАБ бисопролол, петлевой диуретик торасемид.

При контрольном обследовании через 2 месяца отрицательная динамика как клинически в виде тахикардии, так и по данным ЭхоКГ: увеличение размеров предсердий, нарастание НМК до 3 степени. В терапии увеличена доза бисопролола, добавлен фуросемид, на фоне чего отмечалась кратковременная стабилизация состояния, однако через 2 недели состояние ребенка вновь ухудшилось: тахикардия до 160 в минуту при бодрствовании, 130 в минуту во сне, нарастание одышки, сниженный эмоциональный фон. При госпитализации в возрасте 7 месяцев клинически отмечался серовато-цианотичный колорит кожи, «мраморный рисунок», периоральный и периорбитальный цианоз с усилением при беспокойстве, одышка с ЧД до 42 в минуту в покое, коробочный оттенок при перкуссии, в положении лёжа – эпизоды «кряхтящего» дыхания, ЧСС в покое 132-150 в минуту, гепатомегалия +2,0 см из-под края правой реберной дуги. ХМ ЭКГ: выраженная тахикардия в течение суток (средняя ЧСС за сутки 170 в минуту при норме 130+/-8), выраженное нарушение процесса реполяризации с признаками ишемии миокарда. ЭхоКГ: дилатация всех полостей сердца (ЛП 29x36 мм, ПП 26x30 мм, ПЖ 14 мм, КДР ЛЖ 37 мм), снижена сократительная функция (ФВ по Тейхольц от 33 до 22%, по Simpson 33%), нарастание аннулоэктазии фиброзного кольца МК 24 мм, краевое утолщение створок МК, НМК 3-4 степени, НТК 3 степени, повышено систолическое давление в системе легочной артерии до 64 мм рт.ст., нижняя полая вена

расширена, коллабирует на вдох. По данным рентгенограммы органов грудной клетки КТИ увеличился до 67%. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, паренхима печени гиперэхогенная, неоднородная, расширены печеночные вены. В терапии по тяжести состояния назначены глюкокортикостероиды (в/в дексаметазон по 2 мг x 3 р/д), переведена на парентеральное введение дигоксина, фуросемида, учитывая выраженную тахикардию с антиаритмической целью в терапию подключен амиодарон. На фоне коррекции лечения - положительная динамика в виде улучшения эмоционального тонуса (стала активнее в течение дня, улучшился аппетит, улыбалась маме, играла игрушками), уменьшения признаков недостаточности кровообращения (менее выражена одышка в покое и при нагрузке, тахикардия со снижением до 100-110/мин во сне и 120/мин при активном бодрствовании), по ЭхоКГ нормализовался размер ПЖ, улучшилась сократимость ЛЖ (ФВ до 55% по Тейхольцу, 54% по Simpson), уменьшение НТК до 1-2 степени, расчетное давление в ЛА снизилось до 34 мм рт.ст.), сохранялась регургитация на МК до 3-4 степени.

Через 2 месяца выраженное ухудшение состояния: нарастание бледности кожных покровов, выраженности «мраморности» рисунка, эпизоды «посинения» губ при плаче, тахикардия до 130/мин во сне, одышка с эпизодами «кряхтящего» дыхания; однократно необильная рвота, снижение аппетита. Планово обратились к кардиологу, в день консультации резкое ухудшение состояния: крупный «мраморный» рисунок, нарастание одышки. В кабинете врача стонущее дыхание, цианоз губ, кончика носа, ногтевых фаланг пальцев, состояние расценено как крайне тяжелое за счет симптомов сердечно-легочной недостаточности, ребенок экстренно госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. После купирования симптомов полиорганной недостаточности, стабилизации состояния и показателей гемодинамики, учитывая сохраняющуюся недостаточность митрального клапана 3-4 степени, не поддающуюся консервативному лечению и препятствующую уменьшению проявлений ХСН, принято

решение о хирургической коррекции порока. Проведена операция протезирования МК механическим протезом Sent Jude 17 мм. Послеоперационный период гладкий. За время наблюдения состояние ребенка с положительной динамикой: переведена на самостоятельное питание, восстановился аппетит, выросла моторная активность, улучшился эмоциональный фон, купирована одышка, тахикардия, нормализовались размеры печени. Девочка выписана из отделения с рекомендациями продолжения приема терапии ХСН. Спустя 3 месяца выросла на 9 см, в весе прибавила 1,2 кг, при контроле ЭхоКГ менее выражена дилатация ЛП 25x26 мм (Z-score 3,1), сохраняется дилатация ЛЖ с КДР ЛЖ 37 мм (Z-score 4,4), ФВ 47% по Teicholz, 36% по Simpson, протез митрального клапана функционирует удовлетворительно, регургитации нет, трикуспидальная регургитация уменьшилась до 1-2 степени, нормализовалось давление в системе легочной артерии. Девочка продолжает наблюдение в условиях кардиологического отделения Центра.

В данном клиническом примере продемонстрировано тяжелое течение дилатационного фенотипа кардиомиопатии с выраженной относительной недостаточностью митрального клапана, обусловившую недостаточную эффективность медикаментозной терапии. Хирургическая коррекция позволила стабилизировать состояние пациентки, уменьшить перегрузку левых отделов сердца и малого круга кровообращения, способствуя замедлению прогрессирования заболевания.

3.7. Анализ выживаемости и предикторов исходов при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей с дебютом в раннем возрасте..

До настоящего времени КМП считается заболеванием с неблагоприятным прогнозом, известно, что исход заболевания зависит от множества факторов. По данным статистического анализа однолетья выживаемость пациентов в нашем исследовании составила $93,08 \pm 2,75\%$,

пятилетняя выживаемость - $82,2 \pm 5,8\%$. Частота неблагоприятных исходов за весь период наблюдения составила 9,4% (n=10): 9 летальных исходов и 1 ТС.

Средний возраст детей на момент неблагоприятного исхода составил 33 месяца, среднее время наблюдения в нашем центре составило 22 месяца.

У 4-х среди умерших пациентов диагностирован дилатационный фенотип КМП идиопатического генеза, у 1-го – семейная форма КМП, 4-м детям выставлен диагноз НКМП. Одному из пациентов с НКМП диагностирован синдром Барта, что явилось отягчающим фоном в течении болезни. Пациент, которому в возрасте 6 лет была проведена ТС, наблюдался с 3-х месяцев с НКМП (рисунок 23).

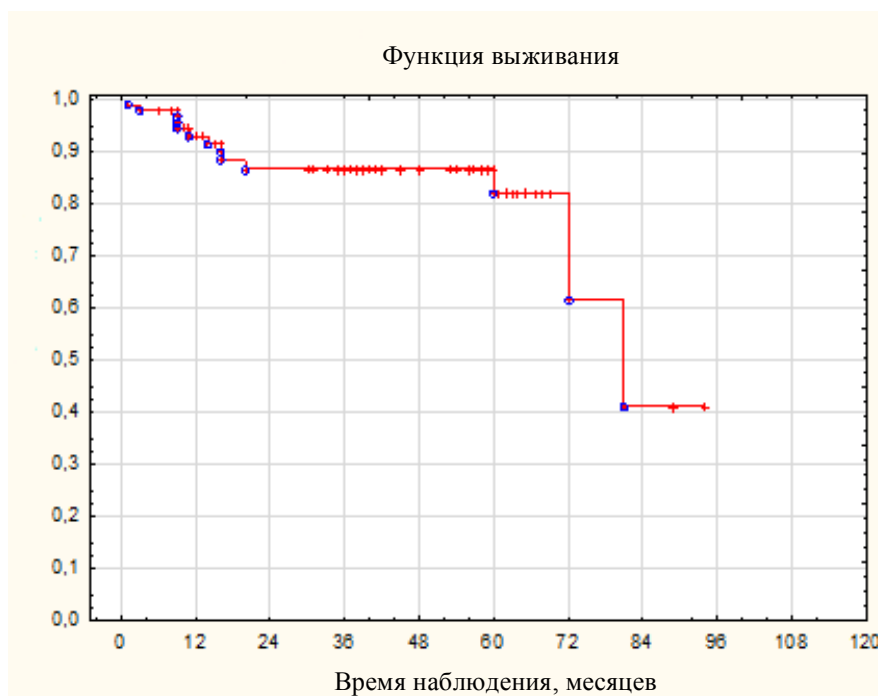


Рисунок 24. Кривая выживаемости пациентов с дилатационным фенотипом КМП с дебютом заболевания в раннем возрасте

Выживаемость пациентов зависела от исходной тяжести ХСН: наиболее часто неблагоприятные исходы отмечались у пациентов с исходно IV ФК ХСН, реже с III ФК ХСН. Среди пациентов с исходно I ФК ХСН в нашем исследовании не было зарегистрировано неблагоприятных исходов (рисунок 23).

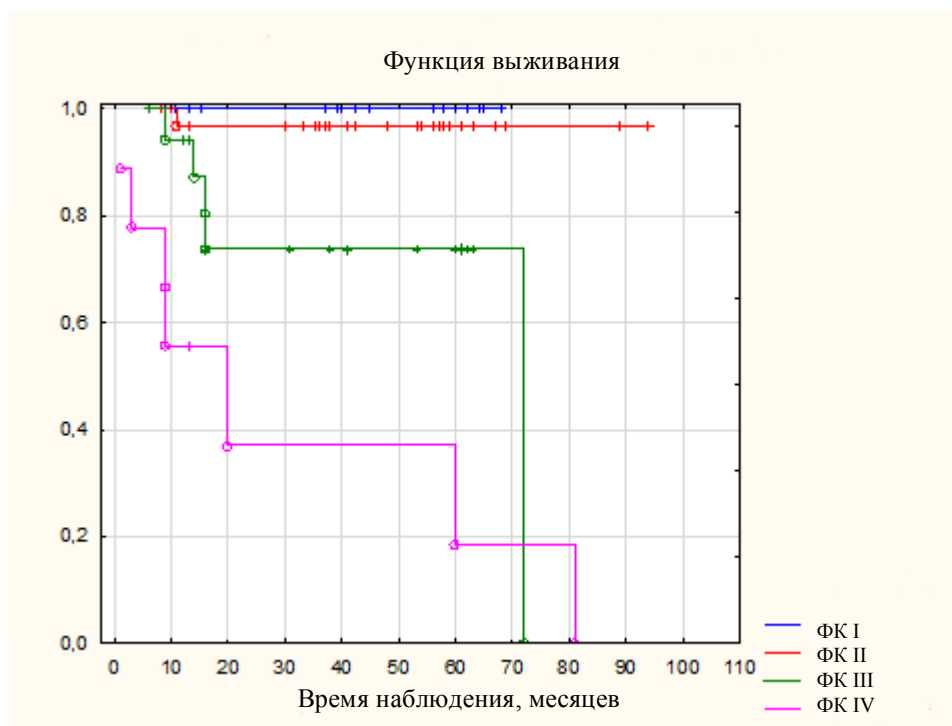


Рисунок 24. Кривая выживаемости пациентов с дебютом дилатационного фенотипа КМП в раннем возрасте в зависимости от исходной тяжести ХСН

При сравнении средних значений числовых характеристик пациентов из группы с благоприятным и неблагоприятным исходом выявлено, что при клиническом осмотре статистически значимо различались ЧД и ЧСС, что демонстрирует более неблагоприятное течение заболевания у пациентов с выраженными симптомами сердечной недостаточности. Среди параметров лабораторно-инструментального обследования пациентов в первую госпитализацию статистически значимо различался уровень NT-proBNP, величина КТИ, Z-score КДР ЛЖ и ФВ ЛЖ (таблица 25).

При проведении статистического анализа выявлены критерии неблагоприятного прогноза при дилатационном фенотипе КМП с дебютом заболевания в раннем возрасте. Среди клинико-anamnestических данных с неблагоприятным исходом были ассоциированы потребность в кардиотонической поддержке, необходимость чреззондового кормления, сниженная двигательная активность, одышка с втяжением межреберных промежутков, формирование сердечного горба в дебюте заболевания. Таким

образом, дети с наиболее выраженными симптомами недостаточности кровообращения уже на ранних стадиях заболевания представляют собой группу риска по летальному исходу.

Таблица 25. Среднее значение числовых параметров клинико-инструментального обследования пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания

Характеристика	Благоприятный исход (n=96)	Неблагоприятный исход (n=10)	p
ЧСС в мин в первую госпитализацию	128,23	146,89	<0,001
ЧД в мин в первую госпитализацию	36,82	53	<0,001
NT-proBNP пг/мл в первую госпитализацию	3206,91	11271,22	<0,001
КТИ в первую госпитализацию	62,06	68,00	0,01
ФВ (%) по Simpson в первую госпитализацию	38,92	23,11	<0,001
Z-score КДР ЛЖ в первую госпитализацию	4,58	6,80	0,01

Среди данных лабораторно-инструментального обследования выявлены следующие предикторы неблагоприятного исхода. Выявляемая по данным холтеровского мониторирования ЭКГ желудочковая аритмия 5 градации по Lown была ассоциирована с высоким риском неблагоприятного исхода, вероятно, за счет усугубления гемодинамических нарушений на фоне нарушения ритма сердца. Среди эхокардиографических особенностей основными неблагоприятными критериями являлись наличие НМ ЛЖ, тотальная митральная недостаточность и повышение давления в системе легочной артерии, выявляемые в дебюте заболевания (таблица 26).

Таким образом, выживаемость пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП зависит как от этиологии болезни, так и от исходной тяжести состояния, при этом степень выраженности ремоделирования миокарда и снижения его сократительной способности, наличие легочной гипертензии, тотальной митральной недостаточности и тяжелых желудочковых нарушений ритма могут указывать на высокую

вероятность неблагоприятного исхода и необходимость усиления терапии либо ранней постановки на лист ожидания ТС.

Таблица 26. Отношение шансов возможного неблагоприятного исхода при дилатационном фенотипе КМП с дебютом заболевания в раннем возрасте

Характеристика	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Потребность в кардиотониках в дебюте заболевания	4,35 (0,94-20,14)	0,04
Необходимость чреззондового питания в дебюте заболевания	4.4 (0,87-22,25)	0,05
Снижение двигательной активности в дебюте заболевания	5,46 (1,27-23,45)	0,01
Формирование сердечного горба в дебюте заболевания	7,82 (1,53-39,87)	<0,001
Одышка с втяжением межреберных промежутков в дебюте заболевания	5,56 (1,16-26,57)	0,01
НМ ЛЖ по данным ЭхоКГ	3,54 (0,83-15,05)	0,05
НМК 4 степени по данным ЭхоКГ в дебюте заболевания	4,89 (1,04-22,95)	0,02
Повышение давления в системе легочной артерии по ЭхоКГ в дебюте заболевания	4,52 (0,54-37,62)	0,03
Желудочковая аритмия 5 градации по Lowp в дебюте заболевания	4,37 (1,05-18,19)	0,03

Клинический случай №4. Неблагоприятное течение болезни.

В качестве клинического примера приводим наблюдение больного К.

Анамнез жизни: мальчик от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, 1-х самостоятельных родов в срок. Масса при рождении 4070г, длина 50 см, 3/6 баллов по шкале APGAR. Реанимационные мероприятия в родильном зале.

Анамнез болезни: болен с рождения, в роддоме выставлен диагноз ВПС (вторичный дефект межпредсердной перегородки). На вторые сутки направлен в кардиохирургическое отделение детской республиканской больницы по месту жительства в тяжелом состоянии на фоне нарушений ритма, артериальной гипоксемии, сердечно-дыхательной недостаточности. При поступлении кожные покровы цианотичные, в легких выслушиваются влажные хрипы по всем полям, тоны сердца глухие, ритмичные, выраженная

тахикардия, асцит, гепатомегалия до 3см. На ЭКГ ширококомплексная тахикардия. ЭхоКГ: дилатация ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ до 30%, ПЖ 20мм, ПП значительно расширено, НМК и НТК 3 степени, гиперэхогенность миокарда левого и правого желудочков. Назначена терапия: в/в допамин, дигоксин, амиодарон, фуросемид, преднизолон, неотон, внутривенные иммуноглобулины, антибактериальная терапия, per os дигоксин, спиронолактон, каптоприл. На фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось, продолжал принимать терапию каптоприлом, дигоксином, спиронолактоном. В дальнейшем наблюдался по месту жительства, сохранялась умеренная дилатация левых отделов сердца, снижение сократительной способности миокарда, НМК 1 степени.

С возраста 6 месяцев наблюдается в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. По данным обследования выявлено расширение всех полостей сердца (Z-score КДР ЛЖ 6,57, Z-score ЛП 4,8, Z-score ПП 3,21), НМК 2-3 степени, НТК 1 степени, НМ, снижение ФВ ЛЖ по Simpson до 40%. ХМ ЭКГ: желудочковая экстрасистолия 1 градации по Lown. Подобрена терапия ХСН: дигоксин, каптоприл, фуросемид, карведилол, спиронолактон. При обследовании через полгода - отрицательная динамика в виде нарастания размеров полости ЛЖ, снижения ФВ до 34%, нарастания давления в системе легочной артерии. Учитывая имевшиеся ранее эпизоды тахикардии, наличие парциального синдрома предвозбуждения, в терапию подключен амиодарон.

Несмотря на проводимую терапию по данным ЭхоКГ отмечалось усугубление сократительной способности миокарда, нарастание давления в системе легочной артерии.

При очередной госпитализации в возрасте 3-х лет состояние мальчика крайне тяжелое, жалобы на выраженную слабость, невозможность любой физической нагрузки, серый цвет кожных покровов, периодическую одышку во время сна и при физической нагрузке. При осмотре обращал на себя внимание землистый оттенок кожных покровов, цианоз губ, периферические

отеки, тахипноэ с ЧД 42-44 в минуту, жесткое дыхание над легкими, приглушенность тонов сердца, акцент 2 тона над легочной артерией, трехчленный ритм, гепатомегалия до +5 см из-под реберной дуги, увеличение селезенки до 1,5 см. На ЭхоКГ: увеличение размеров всех камер сердца ЛП 32x45 мм, КДР ЛЖ 50 мм, ПП 32x45 мм, ПЖ 21 мм. Резкое снижение сократительной способности миокарда с ФВ 24%. В области верхушки два гиперэхогенных образования (тромбы) 20x14x7 мм и 5x6 мм, нельзя исключить мелкие тромбы в лакунах и в области модераторного пучка ПЖ. Легочная гипертензия – давление в легочной артерии 50 мм.рт.ст. ЭКГ: резкая синусовая тахикардия, признаки перегрузки миокарда всех отделов сердца, выраженное нарушение процесса реполяризации в миокарде желудочков. На рентгенограмме органов грудной клетки нарастание КТИ до 80%, признаки легочной гипертензии. ХМ ЭКГ: ригидный ритм, тахикардия в течение суток, пробежка желудочковой тахикардии с ЧСС 242 уд/мин из 3 комплексов QRS, 15 парных желудочковых и 273 изолированных желудочковых экстрасистол, 4 предсердные экстрасистолы. Учитывая выявленные тромбы в полости левого желудочка, проводилась тромболитическая терапия низкомолекулярным гепарином, начат подбор дозы варфарина с постепенным повышением дозы под контролем МНО. Увеличена доза диуретиков, карведилол заменен на бисопролол. На фоне терапии отмечена относительная стабилизация состояния ребенка: мальчик стал более активным, самостоятельно ходить по палате, отмечено улучшение аппетита, отечный синдром купировался. Несмотря на клиническое улучшение, по данным ЭхоКГ отмечено снижение сократительной способности миокарда с ФВ 14%, полный лизис тромба достигнут лишь через 2 месяца. В дальнейшем весь период наблюдения за ребенком сохранялась выраженная дилатация левых отделов сердца, снижение сократительной способности миокарда, умеренная недостаточность на атриовентрикулярных клапанах. Сцинтиграфия миокарда: полость левого желудочка расширена, миокард визуально немного утолщен,

сцинтиграфические признаки увеличения правого желудочка, снижена сократимость миокарда ЛЖ, ФВ=31%, перфузия стенок левого желудочка неравномерная, с умеренным относительным снижением в области передней и частично нижней стенок.

В возрасте 8 лет, учитывая неэффективность проводимой терапии и дальнейшее усугубление симптомов ХСН, прогрессирующее течение болезни, мальчик был направлен на проведение ТС за границей, однако состояние ребенка резко ухудшилось, и на фоне нарастания симптомов недостаточности кровообращения наступил летальный исход.

Клиническое наблюдение демонстрирует неблагоприятное течение некомпактной КМП у ребенка с дебютом заболевания с рождения, осложненное формированием легочной гипертензии, желудочковыми нарушениями ритма высокой градации, тромбозом левого желудочка, когда медикаментозная терапия была лишь ограниченно эффективна, и единственным эффективным методом лечения могла стать ТС

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

КМП с дилатационным фенотипом – это заболевание сердечной мышцы, характеризующееся расширением полостей сердца и снижением систолической функции миокарда, основными клиническими проявлениями служат ХСН, нарушения ритма и проводимости сердца, заболевание нередко характеризуется тяжелым прогрессирующим течением, приводящим к инвалидизации и летальному исходу либо к ТС [2, 99, 108]. По данным Педиатрического Регистра Кардиомиопатий США дилатационный фенотип встречается в 51% всех случаев заболевания КМП [179]. Этиология заболевания у детей отличается от взрослых, КМП может иметь первичный (генетический, смешанный, приобретенный) или вторичный (воспалительный, аутоиммунный, токсический) характер. Изменения со стороны сердца у детей нередко входят в структуру метаболического, нейромышечного или хромосомного нарушения, что требует особого подхода к ведению пациента. Исследования последних лет показали, что дети раннего возраста могут демонстрировать увеличенную способность к регенерации тканей миокарда, при этом своевременное назначение адекватной медикаментозной терапии способствует купированию симптомов ХСН, обратному развитию ремоделирования миокарда и позволяет предотвратить неблагоприятный исход [148]. Помимо медикаментозной терапии, в настоящее время существует возможность проведения хирургического лечения ХСН при дилатационном фенотипе КМП. В современной литературе представлены немногочисленные исследования, посвященные дилатационному фенотипу КМП у детей, особенно раннего возраста. Накопленный в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России опыт ведения пациентов с данным заболеванием, выявленные многочисленные ошибки по диагностике и лечению обусловили необходимость более детального описания клинического профиля, современных методов обследования, терапевтических и хирургических мер, а также прогноза у детей с дебютом

заболевания в раннем возрасте. Целью исследования была разработка современной тактики дифференциальной диагностики и лечения при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей с дебютом заболевания в раннем возрасте.

В исследование было включено 106 пациентов, отобранных в соответствии с критериями включения: возраст пациентов в дебюте заболевания до 36 месяцев, выявляемая по данным ЭхоКГ дилатация левого желудочка с КДР ЛЖ > 2 Z-score, снижение сократительной способности миокарда с ФВ ЛЖ $< 55\%$ по Simpson. Критериями исключения из исследования были возраст старше 36 месяцев в дебюте и ремоделирование миокарда по дилатационному фенотипу в результате ВПС.

Диагностика выявленных заболеваний основывалась на анализе анамнестических данных, результатах лабораторно-инструментальных методов исследования, таких как исследование уровня NT-proBNP в крови, запись ЭКГ, 24-часовое мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, молекулярно-генетических методов обследования.

Среди всех пациентов средний возраст на момент включения в исследование составил $13,37 \pm 9,88$ месяцев, средняя продолжительность наблюдения - $31,06 \pm 24,02$ месяца. Заболевание дебютировало в среднем $3,99 \pm 4,56$ месяцев.

Этиология заболевания была различной. У 62 детей (58%) на момент написания работы диагностирована идиопатическая кардиомиопатия, что согласуется с данными большинства зарубежных исследований. Так, по данным Педиатрического Регистра Кардиомиопатий США идиопатическая этиология дилатационного фенотипа КМП встречалась в 66% случаев, по результатам анализа Регистра Кардиомиопатий в Нидерландах – почти в 50% [49, 179]. Генетически детерминированная КМП в нашем исследовании подтверждена у 25 детей, что составило 36% среди детей, которым было проведено обследование для определения этиологии кардиомиопатии (n=69). К сожалению, мы не имели возможности провести молекулярно-

генетическое исследование методом секвенирования нового поколения всем включенным детям, вероятно, при полном охвате пациентов данным методом обследования доля подтвержденных случаев генетически детерминированной КМП могла быть еще выше. До половины всех случаев КМП с дилатационным фенотипом обусловлены мутациями в генах, кодирующих белки миокарда, наследование, как правило, носит аутосомно-доминантный характер наследования. В настоящее время ученые связывают более 50 генов с патогенозом развития дилатационного фенотипа КМП, и, благодаря технологии секвенирования нового поколения, их количество неуклонно растет [104]. По результатам нашего исследования наиболее часто патогенные и вероятно патогенные нуклеотидные варианты выявлялись в генах саркомера, по данным имеющихся исследований мутации в гене титина (*TTN*) ответственны за 11-25% случаев КМП с дилатационным фенотипом [84, 132], а мутации в генах бета-миозина тяжелой цепи (*MYH7*), сердечного тропонина Т (*TNNT2*), тропомиозина (*TPM1*), миозинсвязывающего протеина С (*MYBPC3*) - за 5-10% [83]. Дальнейшие исследования генетических детерминант КМП представляются крайне важными для определения генотип-фенотипических корреляций, что может помочь в определении прогноза заболевания и тактики лечения [88, 121, 127].

При анализе анамнестических данных у 15% пациентов выявлению патологии сердца предшествовало инфекционное заболевание, что может свидетельствовать в пользу воспалительной природы заболевания. Согласно данным Педиатрического Регистра Кардиомиопатий и многочисленных исследований, вирусный миокардит является наиболее частой причиной развития КМП с дилатационным фенотипом, выявляясь в 35-48% случаев по данным эндомиокардиальной биопсии [66, 152]. Однако инвазивность и нередко недостаточная информативность эндомиокардиальной биопсии являются ограничивающими факторами для проведения исследования у детей раннего возраста, в связи с чем у детей поствоспалительная КМП часто

рассматривается как идиопатическая [85]. В нашем исследовании части пациентов с предположительным постмиокардитическим генезом ремоделирования миокарда (n=7) было выполнено молекулярно-генетическое обследование методом секвенирования нового поколения, позволившее выявить у них наличие патогенных или вероятно-патогенных нуклеотидных вариантов в генах, кодирующих белки миокарда. В исследовании Seidel с соавторами среди 42 детей с подтвержденным биопсией миокарда перенесенным миокардитом в 9 случаях был выявлен патогенный или вероятно-патогенный нуклеотидный вариант в генах, мутации в которых описаны у пациентов с дилатационным фенотипом КМП (*BAG3*, *DSP*, *LMNA*, *MYH7*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TTN*). 7 из 9 нуклеотидных вариантов были выявлены у детей, сформировавших после миокардита КМП. Также стоит отметить, что средний возраст пациентов с поствоспалительной КМП был существенно меньше, чем у пациентов с нормальными морфофункциональными параметрами сердца после перенесенного миокардита (1,4 года и 16,1 лет, соответственно, $p < 0.001$) [153]. Таким образом, можно думать о сочетанном генезе КМП, когда имеющийся генетический вариант повышает восприимчивость ребенка к миокардиту, либо о роли воспаления как триггера дебюта генетически детерминированного заболевания в раннем возрасте.

У 9 пациентов (8,5%) заболевание носило семейный характер, при этом в ряде случаев КМП у родителей выявляли при обследовании родственников после выявления болезни у ребенка. Результаты согласуются с данными Педиатрического Регистра Кардиомиопатий США, по данным которого у 12% пациентов с ДКМП подтвержден наследственный характер заболевания [179], и с данными национального исследования кардиомиопатий у детей в Австралии, где распространенность наследственной ДКМП составила 14,7% [117]. По мнению многих авторов истинная частота семейной формы КМП выше и может достигать 20-35% [132, 163]. Меньшая частота выявляемости семейных случаев КМП в нашем исследовании может быть связана с

неполным обследованием родственников при их нежелании проходить обследование или при неполной семье, а также в ряде случаев невозможностью проведения ЭхоКГ врачом-экспертом с использованием современного оборудования с хорошей визуализацией. Также стоит отметить, что для установления наследственной этиологии заболевания решающим является проведение молекулярно-генетического исследования генов, кодирующих белки миокарда [15]. К сожалению, этот метод не всегда доступен и только начинает применяться в диагностике болезней миокарда у детей.

У 11 пациентов отмечалась экстракардиальная симптоматика, мультисистемное поражение органов, которые потребовали углубленного диагностического поиска. Из них у 2 мальчиков выявлена мышечная гипотония, умеренная задержка моторного развития и глубокая нейтропения по данным общего анализа крови, в обоих случаях по результатам молекулярно-генетического анализа был подтвержден синдром Барта - выявлена мутация в гене *TAZ*, кодирующем синтез белка таффазина. Синдром Барта является митохондриальным заболеванием с X-сцепленным характером наследования, при этом примерно у 70% детей поражение сердца является ведущим, выявляясь в половине случаев уже в первый месяц жизни. При проведении эхокардиографии типична картина некомпактного миокарда, чаще в сочетании с дилатационным фенотипом ремоделирования миокарда, при этом фенотип КМП может измениться с течением времени. Болезнь характеризуется высокой смертностью в раннем возрасте, в основном в результате прогрессирующей ХСН, хотя отмечаются случаи внезапной сердечной смерти, а также смерти от инфекционных осложнений [77]. В нашем исследовании у обоих пациентов отмечались признаки НМ ЛЖ по данным ЭхоКГ, один ребенок умер в возрасте 1 года.

У 2 детей при клиническом осмотре обращали на себя внимание грубые черты лица, гипертрихоз, тугоподвижность суставов, у обоих пациентов диагностирован МПС I типа. У 2 детей с выраженной задержкой

моторного развития на основании результатов ТМС крови и мочи выявлены дефекты бета-окисления жирных кислот. Врожденные дефекты метаболизма могут вызывать поражение сердца различного характера, включая дилатационный, гипертрофический, рестриктивный либо смешанный фенотип КМП, предполагается, что у детей раннего возраста врожденные дефекты метаболизма могут встречаться до 5% случаев КМП, и их ранняя диагностика крайне важна ввиду того, что для многих болезней разработана эффективная патогенетическая терапия, позволяющая замедлить прогрессирование заболевания либо добиться обратного развития симптомов [122, 167].

Дилатационный фенотип КМП часто ассоциирован с хромосомными нарушениями, включая синдром делеции 1p36, делецию области 7p14.3-14.1, делецию 22q11.2, а также различные формы трисомий и другие аномалии количества и строения хромосом [168, 167, 14, 15]. В нашем исследовании у 3 пациентов с НКМП диагностирован синдром делеции 1p36, сочетаясь с лицевым дизморфизмом, задержкой психомоторного развития и в 2-х случаях с эпилепсией.

У 2 детей в процессе клинического наблюдения обращали на себя внимание прогрессирующее снижение зрения, светобоязнь, развитие ожирения, что позволило заподозрить синдром Альстрёма. Синдром Альстрёма – редкое моногенное заболевание из группы цилиопатий, характеризуется прогрессирующим поражением многих органов [114]. В обзоре, посвященном анализу симптомов заболевания у 182 пациентов с синдромом Альстрёма, отмечено, что КМП с дилатационным фенотипом возникает примерно у 60% пациентов, при этом в 43% случаев дебют патологии сердца приходится на младенческий возраст, а в 18% - на подростковый и старший. Стоит отметить, что у пациентов с ранним дебютом КМП, как правило, отмечалось восстановление сердечной функции в течение 3 лет, однако имеется риск рецидива КМП [43]. Дети с синдромом Альстрёма в нашем исследовании на момент дебюта заболевания

демонстрировали картину дилатационного фенотипа КМП с клиникой ХСН, при этом на фоне терапии отмечалось быстрое восстановление сердечной функции в течение первого года наблюдения, давая основания предположить течение миокардита. Однако появившиеся в возрасте года характерные офтальмологические симптомы и ожирение обусловили необходимость углубленного диагностического поиска, синдром Альстрема в обоих случаях был подтвержден по данным молекулярно-генетического исследования. Ранняя диагностика позволила своевременно начать наблюдение детей врачами-специалистами, включая офтальмолога, эндокринолога, диетолога.

Ведущим клиническим синдромом при дилатационном фенотипе КМП является ХСН. Основными субъективными симптомами, оцениваемыми со слов сопровождающего лица, были утомляемость, потливость, одышка, трудности вскармливания, отмеченные у половины пациентов.

Объективно при клиническом осмотре почти у всех пациентов отмечалось расширение границ относительной тупости сердца влево, систолический шум при аускультации, более чем в половине случаев отмечалась одышка различной степени выраженности, в 48% случаев отмечалась тахикардия, у 40% детей был увеличен размер печени на фоне застойных явлений по большому кругу кровообращения. У 25 пациентов (23%) зафиксирован дефицит массы тела.

По данным мировой литературы в среднем 71% детей с дилатационным фенотипом КМП имеют признаки СН в дебюте заболевания, при этом частота выявления признаков ХСН варьирует в зависимости от этиологии заболевания: наиболее часто симптоматика сердечной недостаточности встречается при миокардите (84%), при идиопатической ДКМП в 74%, при наследственном характере заболевания у 53%, при нейромышечных заболеваниях лишь в 35% [169].

В соответствии с современными подходами к диагностике и лечению детей с ХСН мы исследовали показатель NT-proBNP, как маркер тяжести сердечной недостаточности. Уровень гормона был повышен практически у

всех пациентов, выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение концентрации NT-proBNP при увеличении стадии ХСН. Результаты соответствуют данным многочисленных российских и зарубежных исследований [16, 149, 87, 180], продемонстрировавших клиническую значимость NT-proBNP в диагностике стадии ХСН и оценке эффективности проводимой терапии.

ЭКГ по-прежнему является одним из ключевых методов диагностики патологии сердечно-сосудистой системы. Наиболее часто по данным ЭКГ отмечались нарушения процесса реполяризации (100%), гипертрофия левого желудочка (80%), гипертрофия левого предсердия (42%). Нарушение внутрижелудочкового проведения различной степени выраженности встречалось у половины пациентов. Характер и частота выявления электрокардиографических симптомов соответствовали данным мировой литературы [132]. У 4 пациентов регистрировались признаки рубцовых изменений на ЭКГ, что потребовало проведения дополнительного обследования для уточнения анатомии коронарных сосудов. Из них у 2 детей выявлены аневризмы коронарных артерий, что в сочетании с анамнестическими данными (предшествующее заболевание с длительной лихорадкой, поражением кожи, слизистых, лимфатических узлов, тромбоцитозом в ОАК) позволило диагностировать перенесенный синдром Кавасаки и, как следствие, коронарогенный генез ремоделирования и дисфункции миокарда по типу дилатационного фенотипа КМП. В других 2-х случаях выявлена идиопатическая артериальная кальцификация с формированием окклюзии коронарных артерий. В отличие от взрослой популяции, коронарогенный генез поражения сердца у педиатрических пациентов выявляется очень редко, тем не менее, дилатационный фенотип КМП, особенно в сочетании с митральной недостаточностью, требует исключения аномалий коронарных сосудов [169].

При анализе показателей суточного мониторирования ЭКГ почти в одной трети случаев отмечалась тахикардия, как проявление гиперактивации

симпатоадреналовой системы при ХСН. В 10 случаях выявлялись эпизоды суправентрикулярной тахикардии, требовавшие назначения антиаритмической терапии. Желудочковые нарушения ритма встречались у 14% пациентов, при этом желудочковая аритмия высоких градаций по Lown регистрировалась у пациентов с более тяжелым течением заболевания. Современные исследования также демонстрируют, что желудочковые нарушения ритма сердца являются неблагоприятными в прогностическом отношении, указывая на тяжесть поражения миокарда и приводя к внезапной сердечной смерти [109]. У 4 детей на фоне антиаритмической терапии в течение нескольких месяцев зарегистрировано восстановление сердечной функции, что позволило диагностировать аритмогенный генез КМП, которую в настоящее время считают одной из форм приобретенных КМП [54, 99]. Индуцированная тахикардией КМП (или аритмогенная дисфункция миокарда) выявляется нечасто, нередко остается недиагностированной ввиду того, что нарушение ритма сердца часто рассматривается клиницистами как проявление КМП, а не как ее причина, в то время как купирование нарушения ритма сердца позволяет добиться обратного ремоделирования миокарда и нормализации сократительной способности миокарда [86]. К сожалению, не существует однозначных клинических критериев, которые позволяли бы поставить диагноз аритмогенной дисфункции миокарда уже в дебюте заболевания, данный диагноз может быть подтвержден лишь с течением времени при полной нормализации морфофункциональных параметров сердца на фоне лечения аритмии. Таким образом, при дилатационном фенотипе КМП, сопровождающейся выраженной тахикардией или тяжелыми желудочковыми аритмиями, резистентной к терапии ХСН, всегда необходимо проводить дифференциальный диагноз с аритмогенной дисфункцией миокарда.

Наиболее эффективным и доступным методом диагностики болезней сердца, в частности КМП, является ЭхоКГ, позволяя оценить размеры камер сердца, систоло-диастолическую функцию, толщину стенок желудочков,

наличие признаков легочной гипертензии, недостаточность клапанов [132]. У всех пациентов, включенных в исследование, в дебюте заболевания выявлялась дилатация левого желудочка разной степени выраженности. У 22,7% детей регистрировалась легкая степени дилатации с Z-score КДР ЛЖ 2-3, у 16% - умеренная дилатация с Z-score КДР ЛЖ 3-4, выраженная дилатация ЛЖ с Z-score КДР ЛЖ > 4 была отмечена у 61% детей. ФВ ЛЖ была снижена у всех пациентов. У части детей отмечалась левая атриомегалия, как правило, при выраженной митральной регургитации. В дебюте заболевания нередко встречалась недостаточность атриовентрикулярных клапанов, обусловленная аннулоэктазией фиброзных колец клапанов на фоне ремоделирования миокарда. У 30,2% среди общего числа пациентов НМК соответствовала легкой степени, у 34% - средней, тяжелая степень митральной недостаточности отмечена в 11,3% случаев. НТК отмечена у 52,8% пациентов, в большинстве случаев соответствуя легкой степени. Легочная гипертензия регистрировалась чуть более чем у трети пациентов. Полученные эхокардиографические данные коррелируют с результатами зарубежных исследований [24, 47, 58, 81, 105, 165].

Диагностика стадии и функционального класса ХСН является необходимым условием для определения тактики лечения и оценки его эффективности, однако ввиду неспецифичности клинической картины и трудностей оценки симптомов у детей маленького возраста объективная диагностика степени ХСН остается сложной задачей. При оценке стадии ХСН по Белоконь Н.А. у 20,8% пациентов выявлена ХСН 1 ст., в 46,2% ХСН 2А ст., у 23,6% детей выявлена ХСН 2Б ст., ХСН 3 ст. диагностирована в 9,43% случаев. При оценке ФК ХСН у детей с помощью шкалы балльной оценки тяжести ФК ХСН у детей по Ross R.D. (2012 г.) получено следующее распределение: у 35,9% диагностирован I ФК ХСН, у 31,1% - II ФК ХСН, у 28,3% - III ФК ХСН, у 4,72% - IV ФК ХСН. У пациентов с неблагоприятным исходом количество набранных баллов по шкале Ross R.D. (2012 г.) было статистически значимо больше ($p < 0,001$), чем у пациентов с благоприятным

исходом заболевания, медиана показателя составила 13 (12;16) баллов против 6 (3;11). У пациентов с ухудшением стадии ХСН через полгода медиана количества набранных баллов составила 11,5 (9;13) против 6 (3;10) у пациентов с улучшением стадии ХСН, что свидетельствует о прогностическом значении данной шкалы. Полученные результаты коррелируют с исследованием Агаццо с соавторами среди 57 детей с дилатационным фенотипом КМП, по результатам которого количество набранных баллов более 11 по шкале Ross R.D.(2012 г.) указывало на неблагоприятный прогноз заболевания [25].

Медикаментозная терапия при дилатационном фенотипе КМП у детей призвана уменьшить выраженность симптомов ХСН и профилактировать гемодинамические сдвиги, которые могут спровоцировать дальнейшее ухудшение симптоматики. В настоящее время рекомендации для лечения ХСН у детей основываются преимущественно на результатах клинических испытаний, проведенных среди взрослой популяции пациентов [177].

Для оценки эффективности медикаментозной терапии пациенты были поделены на 3 группы: 1-ю группу составили дети с I ФК ХСН (n=38), 2-ю группу – дети с II ФК ХСН (n=33), в 3-ю группу были включены дети с III и IV ФК ХСН (n=35).

До поступления в наш центр в 65% случаев были назначены сердечные гликозиды, в 63% калийсберегающие диуретики, в 39,6% петлевые диуретики, в единичных случаях – тиазидные (4,7%). Лечение иАПФ получали лишь 34% пациентов, как правило, в дозе ниже терапевтической, БАБ применялись у 16% детей, также в дозе, не соответствующей клиническим рекомендациям. Согласно данным Педиатрического регистра кардиомиопатий США среди детей с ХСН на фоне идиопатической КМП с дилатационным фенотипом, диагностированной между 2000 и 2006 годом, 87% пациентов получали терапию дигоксином и диуретиками и 70% пациентов была назначена терапия иАПФ, при этом БАБ применялись только в 18 процентах случаев [68]. Вероятно, неадекватность назначения терапии

обусловлена низкой информированностью педиатров и кардиологов о современных принципах лечения ХСН, отсутствием доказательной базы для применения иАПФ и БАБ в детской популяции и необходимостью назначать препараты из этих групп off label, а также несоблюдением правил титрования дозировки препаратов, что нередко приводит к появлению побочных эффектов в виде снижения ЧСС и АД и последующей отмене препарата.

При первой госпитализации в наш центр всем пациентам была назначена терапия ХСН в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями, в зависимости от степени тяжести поражения сердца, оцениваемой по совокупности клинических и лабораторно-инструментальных данных. Терапия включала иАПФ, БАБ, АМКР, диуретики, сердечный гликозид, титрование доз препаратов проводилось по разработанной нами схеме, позволяющей быстро достичь терапевтической дозировки и избежать побочных эффектов, таких как снижение ЧСС и АД.

ИАПФ были назначены всем пациентам в качестве базисной терапии сердечной недостаточности. БАБ применялись у 97,1% пациентов 3-й группы и более чем у 80% детей из 1-й и 2-й группы. В зависимости от выраженности застойных явлений и степени ХСН назначалась мочегонная терапия: пациентам 1-й группы, как правило, была продолжена терапия препаратом из группы тиазидных диуретиков (34,2%) либо торасемидом (13,1%), в 26,2% была продолжена терапия фуросемидом, дети из 2-й группы чаще нуждались в назначении или продолжении лечения петлевым диуретиком фуросемидом (75,6%), все пациенты 3-й группы получали фуросемид. Сердечный гликозид дигоксин был назначен всем пациентам 3-й группы, 75% и 42% детей 2-й и 1-й группы соответственно.

Комплексная медикаментозная терапия ХСН показала высокую эффективность у большинства пациентов как в виде улучшения клинического статуса и уменьшения выраженности симптомов ХСН, так и в виде улучшения показателей лабораторно-инструментального обследования,

включая статистически значимое снижение уровня NTproBNP, уменьшения КТИ, деремоделирование левого желудочка и улучшение его сократительной способности.

Через 6 месяцев после начала терапии увеличилась доля пациентов с I ФК ХСН с 35,9 до 70,8%, а доля детей с II ФК ХСН и III ФК ХСН уменьшилась с 31,1% до 15,7% и с 28,3% до 13,5%, соответственно. IV ФК ХСН спустя 6 месяцев от начала терапии не был диагностирован ни у одного ребенка. При дальнейшем наблюдении распределение пациентов в соответствии с ФК ХСН принципиально не отличалось. Спустя 3 года от начала наблюдения у 1 ребенка с НКМП отмечалось нарастание ФК класса ХСН до IV, в дальнейшем ему была проведена ТС за рубежом.

В 1-й и 3-й группах ФВ ЛЖ была статистически значимо ($p=0,001$ и $p<0,05$, соответственно) выше уже через 6 месяцев после начала терапии, во 2-й группе – через 1 год после начала лечения ($p<0,05$). Медиана Z-score КДР ЛЖ через 6 месяцев в 1-й группе снизилась с 2,9 (2,16;4,29) до 1,505 (0,72; 2,43), во 2-й группе с 4,24 (2,66;5,81) до 3,55 (1,25;4,58), у пациентов 3-й группы с 6,885 (5,63;8,74) до 6,52 (4,24;7,8). У пациентов 3-й группы через 3 года после начала терапии отмечено статистически значимое уменьшение медианы Z-score ЛП с 3,04 (1,28;4,09) до 2,22 (0,53;2,68) ($p<0,05$), однако при обследовании через 5 лет вновь отмечено нарастание данного показателя, что может быть обусловлено исходно более тяжелым характером поражения сердца и прогрессирующим течением болезни у пациентов 3-й группы. При динамическом наблюдении у 37 (34,9%) детей достигнута полная нормализация эхокардиографических показателей, наиболее часто среди пациентов с исходно I и II ФК ХСН. По данным педиатрического американского регистра КМП, восстановление сердечной функции у детей с дилатационным фенотипом КМП отмечается в 27-30% случаев [160], при идиопатической КМП по данным того же регистра – лишь 22%, в основном у детей в возрасте до 10 лет [58]. По данным австралийского популяционного

исследования нормализация эхокардиографических параметров зафиксирована у 33% детей с дилатационным фенотипом КМП [22].

Уменьшение КТИ отмечалось во всех группах: в 1-й группе уже через 1 год после начала терапии, у детей 2-й и 3-й группы спустя 3 года после начала терапии.

Статистически значимое снижение уровня лабораторного маркера сердечной недостаточности NT-proBNP регистрировалось через 6 месяцев от начала терапии в 1-й и 3-й группах ($p < 0,05$ и $p = 0,001$ соответственно), у пациентов 2-й группы – через 1 год после начала терапии ($p = 0,001$).

Полученные нами данные коррелируют с большинством зарубежных исследований, посвященных изучению дилатационного фенотипа КМП у детей.

В исследовании, включавшем 38 детей с дилатационным фенотипом КМП в возрасте от 0 до 3-х лет, продемонстрирована высокая эффективность комплексной терапии ХСН, включающей иАПФ, БАБ и АМКР. При поступлении в клинику 82% пациентов получали инотропную терапию, которая была впоследствии отменена всем пациентам, 95% пациентов получали диуретическую терапию фуросемидом, к моменту выписки из стационара 28% пациентов удалось отменить терапию петлевыми диуретиками. Выжившие пациенты продемонстрировали существенное улучшение ФВ ЛЖ (от $19 \pm 11\%$ до $46 \pm 16\%$), уменьшение КДР ЛЖ (Z -score КДР ЛЖ от $4,6 \pm 2,4$ до $1,4 \pm 1,6$), снижение содержания NT-proBNP в сыворотке крови (с 3330 ± 3840 до 171 ± 825 пг/мл) [147]. В нашем исследовании наиболее благоприятная динамика показателей лабораторно-инструментального обследования отмечена у пациентов с I и II ФК ХСН, что, вероятно, связано с менее тяжелым течением заболевания, своевременной диагностикой и более ранним началом терапии, в то время как пациенты с III и IV ФК ХСН могут иметь необратимые изменения миокарда, что ограничивает возможность восстановления сердечной функции.

В исследование Saxena с соавторами было включено 33 ребенка с дилатационным фенотипом КМП в возрасте от 7 до 138 месяцев, получающих комбинированную терапию ХСН, на момент включения у 51,5% пациентов показатели соответствовали II ФК ХСН, у 30,3% - III ФК ХСН, и у 18,2% - IV ФК ХСН. Спустя полгода после начала терапии у 23% детей диагностирован I ФК ХСН, у 46% пациентов II ФК ХСН, III и IV ФК ХСН диагностированы у 12% детей. По результатам ЭхоКГ зафиксировано статистически значимое уменьшение КДР ЛЖ с 43 ± 9 мм до 39 ± 7 мм ($p=0,003$) и повышение ФВ ЛЖ с $22 \pm 7\%$ до $42 \pm 15\%$ ($p<0,0001$) [150]. В нашем исследовании в конце периода наблюдения более часто (в 28% случаев) диагностирован II ФК ХСН, что может быть обусловлено большим числом пациентов, изначально включенных в исследование.

В исследовании среди 89 детей с дилатационным фенотипом КМП в возрасте от 1 месяца до 18 лет, через 6 месяцев после начала лечения отмечено снижение уровня NT-proBNP с $9,356.48 \pm 236.89$ до $6,539.46 \pm 365.42$ ($p<0,01$) и повышение ФВ ЛЖ с 38.7 ± 11.5 до 43.7 ± 13.1 ($p<0,05$) [73].

При анализе динамики результатов клинико-инструментального обследования в зависимости от этиологии заболевания, выявлено, что пациенты с НКМП имели худшие показатели. По данным ЭхоКГ отмечено, что у пациентов с дилатационным фенотипом КМП без признаков НМ ЛЖ среднее значение Z-score КДР ЛЖ снижалось в течение всего периода наблюдения, а у пациентов с НКМП в течение года отмечалось снижение среднего значения Z-score КДР ЛЖ с 4,64 до 3,12, однако при дальнейшем наблюдении зафиксировано нарастание дилатации ЛЖ. Среднее значение Z-score размера ЛП среди пациентов без НМ ЛЖ нормализовались в течение 6 месяцев наблюдения и при дальнейшем наблюдении оставалось нормальным, в то время как у пациентов с НКМП показатель нарастал. Наиболее вероятно, что атриомегалия обусловлена у пациентов с НКМП выраженной

диастолической дисфункцией на фоне повышенной жесткости некомпактного слоя миокарда и развития его фиброза с течением времени.

Сократительная способность миокарда так же была ниже у пациентов с НКМП: в течение первого года наблюдения отмечено небольшое увеличение среднего значения ФВ ЛЖ с 39,53% до 43,75%, однако далее ФВ ЛЖ снижалась. Зарубежные исследования демонстрируют, что 90% пациентов с некомпактным миокардом в течение 10 лет наблюдения после постановки диагноза демонстрируют систолическую дисфункцию [168]. У пациентов с дилатационным фенотипом КМП без НМ ЛЖ через 6 месяцев наблюдения среднее значение ФВ увеличилось с 34,08% до 41,54%, при дальнейшем наблюдении отмечалось увеличение показателя.

Таким образом, пациенты с НКМП в нашем исследовании продемонстрировали более неблагоприятное течение заболевания. Схожие результаты получены в исследовании Pignatelli с соавторами среди 36 детей с некомпактной КМП, в возрасте от 1 дня до 17 лет жизни (медиана возраста на момент начала наблюдения составила 90 дней), медиана продолжительности наблюдения 3,2 года (от 0,5 до 12 лет): систолическая функция левого желудочка была снижена у 83% пациентов, медиана ФВ ЛЖ составила 30% (от 15 до 66%), у 9 пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, дебютировавших на первом году жизни, отмечалось транзиторное восстановление сократительной способности миокарда, в дальнейшем однако вновь отмечено снижение ФВ ЛЖ [129]. В то же время в исследовании, проведенном среди 51 пациента с НКМП, средний возраст которых составил $11,5 \pm 11,8$ лет, а среднее время наблюдения $2,4 \pm 2,3$ года, выявлено, что у 88% пациентов на фоне терапии ХСН отмечено улучшение сократительной функции ЛЖ, в 12% ФВ ЛЖ не изменилась, при этом лучшие результаты были получены у пациентов с более ранней постановкой диагноза и началом терапии [123]. Возможно, разные результаты связаны с небольшим количеством пациентов и с разными сроками наблюдения детей, для

установления более точных закономерностей течения болезни необходимы многоцентровые регистры пациентов и более длительные сроки наблюдения.

Среди общего количества пациентов у 12 детей по данным ЭхоКГ отмечалось асинхронное движение стенок ЛЖ различной степени выраженности. У всех 12 пациентов отмечались нарушения внутрижелудочковой проводимости разной степени выраженности, у 4 детей регистрировалась ПБЛНПГ с продолжительностью комплекса QRS более 120 мс. По данным ЭхоКГ имело место ремоделирование ЛЖ по дилатационному фенотипу с выраженным снижением сократительной способности миокарда (у 50% пациентов ФВ ЛЖ была менее 30%), у 4 пациентов было увеличено ЛП были увеличены у 4 пациентов. У 7 пациентов исходно отмечалась недостаточность митрального клапана, в 2-х случаях соответствующая тяжелой степени. В 5 случаях отмечены эхокардиографические признаки легочной гипертензии. На фоне медикаментозной терапии у 7 пациентов отмечено уменьшение клинических симптомов ХСН, соответствующая 2А-1 стадии, обратное развитие ремоделирования миокарда и повышение ФВ ЛЖ, уменьшение КТИ и снижение уровня NTproBNP, свидетельствующее о снижении выраженности перегрузки миокарда.

В 5 случаях, несмотря на адекватную медикаментозную терапию, сохранялись выраженные симптомы ХСН, дилатация ЛЖ, снижение сократительной способности миокарда с ФВ ЛЖ < 35-40%. По ЭКГ у 4 пациентов отмечалась морфология ПБЛНПГ с широким комплексом QRS от 130 до 170 мс, в 1 случае ширина комплекса QRS составила 100 мс, однако у данного пациента показанием к имплантации ЭКС являлся синдром слабости синусового узла с предсинкопальными состояниями. Сочетание этих критериев явилось показанием к проведению СРТ, успешно проведенной 4-м детям. СРТ имела максимальный эффект у 3-х пациентов с КМП на фоне ПБЛНПГ, у которых были купированы симптомы ХСН, зарегистрирована нормализация размеров полостей сердца и сократительной функции миокарда. В соответствии с результатами зарубежных исследований, у

данных пациентов выявленный широкий комплекс QRS, асинхронное сокращение стенок ЛЖ, низкая сократительная способность ЛЖ, высокий функциональный класс сердечной недостаточности являлись показанием к проведению СРТ и обусловили ее эффективность [70, 51, 79]. Все пациенты после имплантации ЭКС проходили регулярное обследование, продолжая получать медикаментозную терапию, на фоне восстановления морфо-функциональных параметров сердца проводилась постепенная отмена лечения. По данным зарубежных ретроспективных исследований среди детской популяции до 40% пациентов, стоящих в листе ожидания на трансплантацию сердца, после проведения СРТ были удалены из листа ожидания ТС вследствие хорошего эффекта данного вида лечения [80]. По данным исследования Friedberg с соавторами установлено, что 66% пациентов с дилатационным фенотипом КМП с внутрижелудочковой диссинхронией имеют нормальную продолжительность комплекса QRS [65], при этом проведение СРТ не показано и не будет сопровождаться клиническим эффектом. Тем не менее, у пациента с НМ ЛЖ, сопровождающейся неспецифической внутрижелудочковой блокадой, после имплантации ЭКС отмечена положительная динамика как клинически, так и по данным инструментальных методов обследования в виде уменьшения степени ремоделирования ЛЖ и улучшения его сократительной способности. Таким образом, всем детям с дилатационным фенотипом КМП, сопровождающимся ХСН, у которых по данным ЭКГ отмечается нарушение проводимости с широким комплексом QRS, требуется проведение исследования на наличие электромеханической диссинхронии для решения вопроса о возможности проведения СРТ [19].

В нашем исследовании у 12 пациентов исходно регистрировалась тяжелая степень недостаточности МК. У 4-х детей на фоне оптимальной медикаментозной терапии сохранялись выраженные симптомы ХСН, соответствуя III-IV ФК по модифицированной шкале Ross (2012), высокий уровень NT-proBNP (от 3709 до 25789 пг/мл), нарастала кардиомегалия по

данным рентгена ОГК (КТИ перед операцией составил от 66 до 81%), регистрировалась выраженная дилатация ЛЖ с Z-score от 5,66 до 7,4, левая атриомегалия с Z-score от 4,5 до 7,5, что потребовало проведения хирургического лечения митральной недостаточности. В 1 случае была проведена шовная аннулопластика МК, у 3 детей выполнено протезирование МК механическим протезом. После проведения хирургической коррекции у 1 пациента сохранялись выраженные симптомы сердечной недостаточности, в возрасте 11 месяцев наступил летальный исход. У 3 детей на фоне уменьшения степени митральной недостаточности до легкой отмечалось выраженное улучшение как клинического статуса в виде уменьшения симптомов застойной ХСН, так и лабораторно-инструментальных параметров в виде снижения сывороточной концентрации NT-proBNP, по данным ЭхоКГ отмечено уменьшение Z-score КДР ЛЖ, уменьшение размеров ЛП. ФВ ЛЖ после оперативного лечения увеличилась в 2-х случаях, однако за период наблюдения у всех пациентов сохраняется снижение сократительной способности миокарда. Все дети продолжают получать терапию ХСН, однако при динамическом наблюдении по мере купирования симптомов ХСН и улучшения показателей лабораторно-инструментального обследования им удалось минимизировать диуретическую терапию, в 2-х случаях спустя 2 года после вмешательства был отменен дигоксин.

При дилатационном фенотипе КМП развитие митральной недостаточности является вторичным на фоне дилатации ЛЖ и ФК МК, приводя к неполной коаптации створок МК. Выраженная митральная недостаточность ассоциирована с более тяжелым течением дилатационного фенотипа КМП и является независимым фактором риска необходимости проведения ТС [60]. У пациентов в нашем исследовании хирургическое восстановление запирающей функции МК в 3-х случаях способствовало уменьшению степени ремоделирования левого желудочка и объема левого предсердия, что позволило снизить выраженность симптомов ХСН и

предотвратить неблагоприятный исход, однако не привело к полной нормализации морфофункциональных параметров сердца. В исследовании среди 5 детей с дилатационным фенотипом КМП идиопатической этиологии с митральной регургитацией от средней до тяжелой степени, 4-м пациентам была успешно проведена пластика МК, после коррекции отмечено уменьшение выраженности симптомов ХСН, уменьшение степени митральной регургитации до 1 степени, уменьшение размеров левого предсердия, при этом все 4 пациента после операции продолжают получать медикаментозную терапию ХСН иАПФ и диуретиками, 3 из 4 пациентов получают БАБ [175]. Хирургическое лечение митральной недостаточности при дилатационном фенотипе КМП у детей раннего возраста может быть рассмотрено при сохраняющихся выраженных проявлениях ХСН, для уменьшения перегрузки ЛП, улучшения гемодинамики в малом круге кровообращения, что позволит улучшить прогноз пациента [176].

Общая выживаемость пациентов составила 93% в течение 1 года наблюдения и 82 % в течение 5-летнего периода. По данным зарубежных регистров детей с КМП у детей с дилатационным фенотипом КМП выявлена большая частота неблагоприятных исходов, 1-летняя выживаемость составляет от 65 до 72%, 5-летняя – от 51 до 63% [28, 47, 169]. Вероятно, меньшая выживаемость пациентов обусловлена включением в регистр пациентов с дебютом заболевания в более позднем возрасте, а также большей частотой ТС, проводимых за рубежом. Тем не менее, по данным педиатрического регистра КМП США выживаемость детей с дилатационным фенотипом КМП улучшилась: при анализе историй болезни пациентов с дилатационным фенотипом КМП, диагностированной в период с 1990 по 1999 гг. и в период с 2000 по 2009 гг. смертность составила 18% и 9% соответственно ($p=0,04$), несмотря на то, что частота ТС осталась прежней. Исследователи связывают такую динамику с улучшением диагностических возможностей, ранним назначением терапии иАПФ и БАБ на длительный срок, использованием систем длительного вспомогательного

кровообращения в качестве «моста к выздоровлению», а также с мультидисциплинарным подходом к лечению ХСН у данной категории пациентов [160]. Полученные нами результаты согласуются с результатами исследования Rupp с соавторами, проведенного в период с 2006 по 2012 год среди детей раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП, где выживаемость в течение одного года после постановки диагноза составила 97%, 5-летняя выживаемость составила 86%. Столь обнадеживающие цифры были связаны исследователями с увеличенной регенераторной способностью кардиомиоцитов в раннем возрасте и стратегией интенсивной медикаментозной терапии, включающей иАПФ и БАБ, что позволяет избежать неблагоприятный исход в критический период после дебюта заболевания [147].

Среди умерших детей у 4-х пациентов диагностирована идиопатическая КМП, у 1-го пациента наследственная КМП, 4 детей имели диагноз НКМП, среди них у одного пациента диагностирован синдром Барта. Пациент, которому была проведена ТС, наблюдался по поводу НКМП.

Выживаемость пациентов зависела от исходной тяжести ХСН: наиболее часто неблагоприятные исходы отмечались у пациентов с исходно IV ФК ХСН, реже с III ФК ХСН. Выраженные симптомы ХСН (высокая ЧСС, выраженная одышка, необходимость чреззондового кормления, потребность в кардиотонической поддержке в дебюте заболевания) были ассоциированы с неблагоприятным исходом. Среди пациентов с исходно I ФК ХСН в нашем исследовании не было зарегистрировано неблагоприятных исходов. По результатам зарубежных исследований более выраженные симптомы ХСН в дебюте заболевания также ассоциированы с более высокой смертностью [30, 109].

Выявляемая по данным холтеровского мониторирования ЭКГ желудочковая экстрасистолия 5 градации по Lown была ассоциирована с высоким риском неблагоприятного исхода, что согласуется с результатами

большинства зарубежных исследований, определяющими желудочковые аритмии как фактор риска [109].

Среди эхокардиографических особенностей основными неблагоприятными критериями являлись наличие НМ ЛЖ, тотальная митральная недостаточность и повышение давления в системе легочной артерии, выявляемые в дебюте заболевания. По данным зарубежных публикаций, выраженная митральная недостаточность связана с более выраженными симптомами ХСН и риском ТС или летального исхода [30, 124, 165].

Согласно результатам большинства исследований, возраст дебюта заболевания является важным предиктором исхода при дилатационном фенотипе КМП у детей, демонстрируя более злокачественное течение болезни у детей старшего школьного возраста [172, 39, 95, 171]. Некоторыми исследователями отмечено, что также дебют заболевания внутриутробно и в неонатальном возрасте является неблагоприятным в прогностическом отношении [22, 47]. Мы также отметили, что дети, имевшие кардиомегалию уже внутриутробно и признаки сердечной недостаточности сразу после рождения, демонстрировали более тяжелое течение заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Установлены причины ремоделирования миокарда по дилатационному фенотипу у детей раннего возраста: генетически детерминированная кардиомиопатия (36%), врожденные нарушения обмена веществ (5,7%), поражение коронарных артерий (3,8%), аритмогенная дисфункция миокарда (3,8%), хромосомные аномалии (2,8%) и моногенные синдромы (1,9%), что позволило разработать алгоритм дифференциальной диагностики.
2. Выявлен 41 нуклеотидный вариант у 32 пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии, 15 из которых классифицированы как патогенные, 10 - как вероятно патогенные, 16 - как варианты с неизвестным клиническим значением, большинство нуклеотидных вариантов идентифицировано в генах саркомера (63%).
3. Включение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов по разработанной нами схеме в комплексное лечение детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии, не вызывает побочных явлений, через полгода повышает долю пациентов с I функциональным классом хронической сердечной недостаточности с 35,9 до 70,8%, уменьшает долю пациентов с II и III функциональным классом хронической сердечной недостаточности с 31,1% и 28,3% до 15,7% и 13,5%, соответственно.
4. При лечении в соответствии с разработанной схемой нормализация размеров полостей сердца и сократительной способности миокарда при дилатационном фенотипе кардиомиопатии с дебютом заболевания в раннем возрасте наблюдается у 35% к пятому году наблюдения.
5. У детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии, получающих оптимальную медикаментозную терапию, при сохраняющихся выраженных симптомах хронической сердечной недостаточности оправдано применение немедикаментозных методов лечения хронической сердечной недостаточности (сердечная ресинхронизирующая терапия, пластика и протезирование митрального клапана).

6. Предикторами неблагоприятного исхода при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей раннего возраста являются анамнестические указания на потребность в кардиотониках, необходимость зондового питания, клинически формирование сердечного горба и выраженная одышка с втяжением межреберных промежутков в дебюте заболевания, электрокардиографические признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, желудочковая аритмия 5 градации по Lown, некомпактный миокард левого желудочка, тотальная недостаточность митрального клапана, повышение давления в системе легочной артерии по данным эхокардиографии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано проведение обследования в соответствии с разработанным диагностическим алгоритмом, что позволит своевременно выявлять патологию, нуждающуюся в специфической коррекции. Мультисистемность поражения, фенотипические особенности, неврологические проявления требуют исключения генетических синдромов, хромосомных аномалий.
2. При выявлении у детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии хронической суправентрикулярной тахикардии, желудочковых нарушениях ритма высоких градаций необходимо назначение адекватной антиаритмической терапии. При восстановлении сократительной способности миокарда в течение полугода высоковероятен аритмогенный генез ремоделирования миокарда.
3. Рекомендовано назначение терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторами в соответствии с представленной схемой титрования, что позволяет в краткие сроки подобрать пациенту оптимальные дозы терапии, без формирования побочных эффектов в виде снижения частоты сердечных сокращений и артериального давления. Своевременное назначение комбинированной медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности предупреждает развитие тяжелых гемодинамических нарушений, позволяет добиться обратного развития ремоделирования миокарда, восстановления его сократительной способности и улучшения прогноза пациента.
4. Пациентам раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии и нарушением проведения по ножкам пучка Гиса с продолжительностью комплекса QRS по данным электрокардиограммы 120 мс и более при неэффективности медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности, а также у пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии и показаниями к

имплантации электрокардиостимулятора, необходимо рассмотрение вопроса о проведении сердечной ресинхронизирующей терапии.

5. У пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии и сформировавшейся тотальной и субтотальной вторичной относительной недостаточностью митрального клапана, при неэффективности медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности, показано решение вопроса о проведении пластики или протезирования митрального клапана, что позволит улучшить гемодинамику и уменьшить выраженность симптомов перегрузки малого круга кровообращения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балыкова Л. А., Науменко Е. И., Ивянская Н. В., Петрушкина Ю. А., Власова Е. А., Урзьева Н. Н., Леонтьева И. В., Урзьева А. Н. Трансплантация сердца как метод лечения рефрактерной сердечной недостаточности вследствие постмиокардитической дилатационной кардиомиопатии: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (2): 125–133. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2015.
2. Басаргина Е. Н. Течение и исходы дилатационной кардиомиопатии у детей. Детские болезни сердца и сосудов. 2005; 5: 39-42.
3. Басаргина Е.Н., Шарыкин А.С., Ковалев И.А., Котлукова Н.П., Леонтьева И.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей: Методические рекомендации. Ассоциация детских кардиологов России. 2010: 1-80.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. , Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. [и др.] Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН: утверждены съездом кардиологов РФ в окт.2003 г. Сердечная недостаточность. 2003; 4(6): 276–297.
5. Васичкина Е. С., Вершинина Т. Л., Ковальчук Т. С., Блинова Е. Н., Малкина Е. В., Первунина Т. М. Поражение сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозе I типа: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18(5): 346–353. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2058.
6. Дегтярева А.В., Никитина И.В., Орловская И.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В., Ионов О.В., Амирханова Д.Ю., Левадная А.В. Дефицит ацил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 59(4): 41-47.
7. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность у детей, Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России, 2016 г.
8. Леонтьева И.В. Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(2): 7–15. doi: 10.21508/1027–4065–2018–63–2–7–15.
9. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Кардиомиопатии при врожденных нарушениях метаболизма у детей. Российский вестник перинатологии

- и педиатрии . 2016; 61(2): 17–27. doi: [http: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-17-27](http://10.21508/1027-4065-2016-61-2-17-27).
10. Леонтьева И.В., Николаева Е.А., Калачанова Е.П. Поражение сердца при синдроме Барта. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(1):64-70. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-1-64-70.
 11. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. [и др.]. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Сердечная недостаточность. 2013; 81(7): С. 379-472.
 12. Намазова-Баранова Л.С., Гинтер О.В., Полунина Т.А., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Пушкив А.А., Журкова Н.В., Мосьпан Т. Я. Алгоритм ранней диагностики и лечения синдрома делеции 22-й хромосомы (22q11.2). Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (5): 392-398. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1803.
 13. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019; 18(2): 3–23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
 14. Савостьянов К.В. Оптимизация молекулярной диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. 2020: 48 с.
 15. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Пушкив А.А., Жанин И.С., Сдвигова Н.А., Луканина В.Ю., Никитин А.Г. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017; 72(4): 242-253. doi: 10.15690/vgramn872.
 16. Саидова ВТ. Диагностическое значение натрийуретических пептидов в педиатрии. Казанский медицинский журнал. 2013;94(3):350-354. doi: 10.17816/KMJ2183.

17. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21(1): 117-127.
18. Школьникова М.А., Алексеева Е.И. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. 2011; 242- 274.
19. Янушек Я., Ковалёв И.А., Кубус П., Чернышёв А.А., Кривощёков Е.В., Криволапов С.Н., Соколов А.А. Кардиоресинхронизирующая терапия в лечении сердечной недостаточности у детей. Кардиология. 2015; 2: 87-95.
20. Abumayyaleh M, El-Battrawy I, Behnes M, Borggrefe M, Akin I. Current evidence of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Future Cardiol.* 2020; 16(4): 227-236. doi: 10.2217/fca-2020-0002.
21. Ahmed AM, Mohamed NAE, Abdelhamid EM, Taha RI, Abo-Hashish MMA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker for differentiating cardiac and pulmonary disease in term neonates with respiratory distress. *J Saudi Heart Assoc.* 2020; 32(1): 65-70. doi: 10.37616/2212-5043.1011.
22. Alexander PM, Daubeney PE, Nugent AW, Lee KJ, Turner C, Colan SD, Robertson T, Davis AM, Ramsay J, Justo R, Sholler GF, King I, Weintraub RG; National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation.* 2013; 128(18): 2039-46.
23. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, Turrentine MW, Imamura M, Massicotte MP, Jordan LC, Devaney EJ, Ravishankar C, Kanter KR, Holman W, Kroschwitz R, Tjossem C, Thuita L, Cohen GA, Buchholz H, St Louis JD, Nguyen K, Niebler RA, Walters HL 3rd, Reemtsen B, Wearden PD, Reinhartz O, Guleserian KJ, Mitchell MB, Bleiweis MS, Canter CE, Humpl T. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation.* 2013; 127(16): 1702-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000685.
24. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M; British Congenital Cardiac Association. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United kingdom and Ireland. *Circulation.* 2008; 117(1): 79-84.
25. Araújo FDR, Silva RMFL, Tonelli HAF, Guimarães AFM, Castilho SRT, Meira ZMA. Prognosis of Dilated Cardiomyopathy with Severe Heart

- Failure according to Functional Classification Scales in Childhood. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2018; 31(1): 12-21.
26. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, Bellazzi R, Tajik JA, Bonow RO, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(3): 304-18. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.027.
 27. 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; 64(17): 1840-50. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.030.
 28. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela AL, Tikanoja T, Paavilainen T, Simell O. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol.* 1997; 146(5): 385-93.
 29. Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C, Alcides Bocchi E. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(11): 2034-8. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02570-6.
 30. Azevedo VM, Santos MA, Albanesi Filho FM, Castier MB, Tura BR, Amino JG. Outcome factors of idiopathic dilated cardiomyopathy in children - a long-term follow-up review. *Cardiol Young.* 2007; 17(2): 175-84. doi: 10.1017/S1047951107000170.
 31. Badertscher A, Bauersfeld U, Arbenz U, Baumgartner MR, Schinzel A, Balmer C. Cardiomyopathy in newborns and infants: a broad spectrum of aetiologies and poor prognosis. *Acta Paediatr.* 2008; 97(11): 1523-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00957.x.
 32. Bao J, Kan R, Chen J, Xuan H, Wang C, Li D, Xu T. Combination pharmacotherapies for cardiac reverse remodeling in heart failure patients with reduced ejection fraction: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Res.* 2021 Jul; 169: 105573. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105573.
 33. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J.* 1987; 57(1): 17-22. doi: 10.1136/hrt.57.1.17.
 34. Boriani G, Nesti M, Ziacchi M, Padeletti L. Cardiac Resynchronization Therapy: An Overview on Guidelines. *Heart Fail Clin.* 2017; 13(1): 117-137. doi: 10.1016/j.hfc.2016.07.010.
 35. Brandenburg RO, Chazov E, Cherian G, False AO, Grosogeat Y, Kawai C, Loogen F, Marin Judez V, Orinius E, Goodwin JF, Olsen J, Oakley CM, Pisa

- Z. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1980; 44: 672–673.
36. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. *Circ Res*. 2017 ; 121(7): 711-721. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311812. PMID: 28912178.
37. Bress AP, King JB, Brixner D, Kielhorn A, Patel HK, Maya J, Lee VC, Biskupiak J, Munger M. Pharmacotherapy Treatment Patterns, Outcomes, and Health Resource Utilization Among Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction at a U.S. Academic Medical Center. *Pharmacotherapy*. 2016; 36(2):174-86. doi: 10.1002/phar.1701.
38. Bridgen W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet*. 1957; 273(7007): 1179-84. doi: 10.1016/s0140-6736(57)90159-9.
39. Burch M, Siddiqi SA, Celermajer DS, Scott C, Bull C, Deanfield JE. Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome. *Br Heart J*. 1994 Sep;72(3):246-50. doi: 10.1136/hrt.72.3.246. PMID: 7946775
40. Byers SL, Ficicioglu C. Infant with cardiomyopathy: When to suspect inborn errors of metabolism? *World J Cardiol*. 2014 Nov 26;6(11):1149-55. doi: 10.4330/wjc.v6.i11.1149. PMID: 25429327.
41. Chavey WE, Hogikyan RV, Van Harrison R, Nicklas JM. Heart Failure Due to Reduced Ejection Fraction: Medical Management. *Am Fam Physician*. 2017 Jan 1;95(1):13-20. PMID: 28075105.
42. Chen CA, Wang SS, Chiu SN, Wu ET, Lin MT, Wang JK, Wu MH. Left ventricular reverse remodeling after successful cardiac resynchronization therapy in a 3-year-old girl with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2007; 117(1): e7-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.07.035.
43. Choudhury AR, Munonye I, Sanu KP, Islam N, Gadaga C. A review of Alström syndrome: a rare monogenic ciliopathy. *Intractable Rare Dis Res*. 2021; 10(4): 257-262. doi:10.5582/irdr.2021.01113.
44. Cohen JA, Almodovar MC. Dilated cardiomyopathy in children: moving beyond traditional pharmacologic therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2020; 35(1): 52-57. doi: 10.1097/HCO.0000000000000692.
45. Conway J, Cantor R, Koehl D, Spicer R, Gupta D, McCulloch M, Asante-Korang A, Eulrich DT, Kirklin JK, Pahl E. Survival After Heart Transplant Listing for Infants on Mechanical Circulatory Support. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(21): e011890. doi: 10.1161/JAHA.118.011890.
46. D'Addese L, Joong A, Burch M, Pahl E. Pediatric heart transplantation in the current era. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 31(5): 583-591. doi: 10.1097/MOP.0000000000000805.

47. Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, Davis AM, Chow CW, Weintraub RG; National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation*. 2006; 114(24): 2671-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635128.
48. Del Castillo S, Shaddy RE, Kantor PF. Update on pediatric heart failure. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 31(5): 598-603.
49. den Boer SL, Lennie van Osch-Gevers M, van Ingen G, du Marchie Sarvaas GJ, van Iperen GG, Tanke RB, Backx AP, Ten Harkel AD, Helbing WA, Delhaas T, Bogers AJ, Rammeloo LA, Dalinghaus M. Management of children with dilated cardiomyopathy in The Netherlands: Implications of a low early transplantation rate. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(7): 963-9. doi: 10.1016/j.healun.2015.01.980.
50. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, Bogale N, Cleland JG, Gitt AK, Stellbrink C, Anker SD, Filippatos G, Gasparini M, Hindricks G, Blomström Lundqvist C, Ponikowski P, Ruschitzka F, Botto GL, Bulava A, Duray G, Israel C, Leclercq C, Margitfalvi P, Cano Ó, Plummer C, Sarigul NU, Sterlinski M, Linde C. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11 088 patients-who is doing what to whom and how? *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(6): 1039-1051. doi: 10.1002/ejhf.1142.
51. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, Shannon KM, Temple J, Rosenthal E, Zimmerman FJ, Davis A, Karpawich PP, Al Ahmad A, Vetter VL, Kertesz NJ, Shah M, Snyder C, Stephenson E, Emmel M, Sanatani S, Kanter R, Batra A, Collins KK. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(12): 2277-83. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.096.
52. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(6): 855-7. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.078.
53. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol*. 1996; 78(8): 902-7. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00465-1.
54. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit 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 Heart J*. 2008; 29(2): 270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
55. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017; 377(20): 1964-1975. doi: 10.1056/NEJMra1703100.
56. Erdoğan I, Ozer S, Karagöz T, Celiker A, Ozkutlu S, Alehan D. Treatment of dilated cardiomyopathy with carvedilol in children. *Turk J Pediatr*. 2009; 51(4): 354-60.
57. Evans W. Familial cardiomegaly. *Br Heart J*. 1949; 11(1): 68-82. doi: 10.1136/hrt.11.1.68.
58. Everitt MD, Sleeper LA, Lu M, Canter CE, Pahl E, Wilkinson JD, Addonizio LJ, Towbin JA, Rossano J, Singh RK, Lamour J, Webber SA, Colan SD, Margossian R, Kantor PF, Jefferies JL, Lipshultz SE; Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(14): 1405-13. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.059.
59. Fadl S, Wåhlander H, Fall K, Cao Y, Sunnegårdh J. The highest mortality rates in childhood dilated cardiomyopathy occur during the first year after diagnosis. *Acta Paediatr*. 2018; 107(4): 672-677. doi: 10.1111/apa.14183.
60. Fernandes FP, Manlhiot C, McCrindle BW, Mertens L, Kantor PF, Friedberg MK. Usefulness of mitral regurgitation as a marker of increased risk for death or cardiac transplantation in idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol*. 2011; 107(10): 1517-21. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.030.
61. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis*. 2017; 2(1-2): 1-71. doi: 10.3233/TRD-160005.
62. Finocchiaro G, Merlo M, Sheikh N, De Angelis G, Papadakis M, Olivotto I, Rapezzi C, Carr-White G, Sharma S, Mestroni L, Sinagra G. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(7): 1097-1107. doi: 10.1002/ejhf.1815.
63. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, Sleeper LA, Webber SA, Pahl E, Kantor PF, Alvarez JA, Colan SD, Jefferies JL, Lamour JM, Margossian R, Messere JE, Rusconi PG, Shaddy RE, Towbin JA, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from

- the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail.* 2010; 3(6): 689-97. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.902833.
64. Frantz S, Falcao-Pires I, Balligand JL, Bauersachs J, Brutsaert D, Ciccarelli M, Dawson D, de Windt LJ, Giacca M, Hamdani N, Hilfiker-Kleiner D, Hirsch E, Leite-Moreira A, Mayr M, Thum T, Tocchetti CG, van der Velden J, Varricchi G, Heymans S. The innate immune system in chronic cardiomyopathy: a European Society of Cardiology (ESC) scientific statement from the Working Group on Myocardial Function of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(3): 445-459. doi: 10.1002/ejhf.1138.
 65. Friedberg MK, Roche SL, Balasingam M, Stephenson E, Slorach C, Fackoury C, Kantor PF. Evaluation of mechanical dyssynchrony in children with idiopathic dilated cardiomyopathy and associated clinical outcomes. *Am J Cardiol.* 2008; 101(8): 1191-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.12.017.
 66. Gagliardi MG, Fierabracci A, Pilati M, Chinali M, Bassano C, Saura F, Giovannoni I, Francalanci P. The Impact of Specific Viruses on Clinical Outcome in Children Presenting with Acute Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(4): 486. doi: 10.3390/ijms17040486.
 67. Gheorghiade M, St Clair J, St Clair C, Beller GA. Hemodynamic effects of intravenous digoxin in patients with severe heart failure initially treated with diuretics and vasodilators. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9(4): 849-57. doi: 10.1016/s0735-1097(87)80241-3.
 68. Harmon WG, Sleeper LA, Cuniberti L, Messere J, Colan SD, Orav EJ, Towbin JA, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Treating children with idiopathic dilated cardiomyopathy (from the Pediatric Cardiomyopathy Registry). *Am J Cardiol.* 2009; 104(2): 281-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.033.
 69. Hauser J, Michel-Behnke I, Khazen C, Laufer G, Pees C. Successful cardiac resynchronization therapy in a 1.5-year-old girl with dilated cardiomyopathy and functional mitral regurgitation. *Int J Cardiol.* 2013; 167(4): e83-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.161.
 70. Hill AC, Silka MJ, Bar-Cohen Y. Cardiac Resynchronization Therapy in Pediatrics. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2018; 9(8): 3256-3264. doi: 10.19102/icrm.2018.090804.
 71. Hsu RB, Chen RJ, Wu MH, Wang JK, Wang SS, Chu SH. Non-transplant cardiac surgery for end-stage dilated cardiomyopathy in small children. *J Heart Lung Transplant.* 2003 Jan;22(1):94-7. doi: 10.1016/s1053-2498(02)00486-2. PMID: 12531419.

72. Hu J, Lee APW, Wei X, Cheng ZY, Ho AMH, Wan S. Update on surgical repair in functional mitral regurgitation. *J Card Surg.* 2021 Jun 24. doi: 10.1111/jocs.15771.
73. Huang M, Zhang X, Chen S, Sun Y, Xiao Y, Sun J, Huang M, Chen S, Liu F. The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, randomized-controlled study. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34(3): 680-5. doi: 10.1007/s00246-012-0527-x.
74. Human Gene Mutation Database (HGMD) -<http://www.hgmd.cf.ac.uk>
75. Hussey AD, Weintraub RG. Drug Treatment of Heart Failure in Children: Focus on Recent Recommendations from the ISHLT Guidelines for the Management of Pediatric Heart Failure. *Paediatr Drugs.* 2016; 18(2): 89-99. doi: 10.1007/s40272-016-0166-4.
76. Ibezim C, Sarvestani AL, Knight JH, Qayum O, Alshami N, Turk E, St Louis J, McCracken C, Moller JH, Kochilas L, Raghuv eer G. Outcomes of Mechanical Mitral Valve Replacement in Children. *Ann Thorac Surg.* 2019; 107(1): 143-150. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.07.069.
77. Ikon N, Ryan RO. Barth Syndrome: Connecting Cardiolipin to Cardiomyopathy. *Lipids.* 2017; 52(2): 99-108. doi: 10.1007/s11745-016-4229-7.
78. Isah IA, Sadoh WE, Iduoriyekemwen NJ. Usefulness of amino terminal pro-B-type natriuretic peptide in evaluating children with cardiac failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017; 7(4): 380-388. doi: 10.21037/cdt.2017.05.08.
79. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O, Rosenthal E, Villain E, Früh A, Paul T, Blom NA, Happonen JM, Bauersfeld U, Jacobsen JR, van den Heuvel F, Delhaas T, Papagiannis J, Trigo C; Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Paediatric Cardiology. Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart.* 2009; 95(14): 1165-71. doi: 10.1136/hrt.2008.160465.
80. Janousek J, Gebauer RA. Cardiac resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31 Suppl 1: 21-3. doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.00949.x.
81. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, Colan SD, Lu M, Pahl E, Kantor PF, Everitt MD, Webber SA, Kaufman BD, Lamour JM, Canter CE, Hsu DT, Addonizio LJ, Lipshultz SE, Towbin JA; 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; 21(11): 877-84. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.06.381.
82. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, Huth RG, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart.* 2000; 83(6): 667-72. doi: 10.1136/heart.83.6.667.
83. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, Lai A, Haas J, Holzer DB, Frese KS, Keller A, Jensen K, Katus HA, Meder B. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106(2): 127-139. doi: 10.1007/s00392-016-1033-6.
84. Kellermayer D, Smith JE 3rd, Granzier H. Titin mutations and muscle disease. *Pflugers Arch.* 2019; 471(5): 673-682. doi: 10.1007/s00424-019-02272-5..
85. Kiamanesh O, Toma M. The State of the Heart Biopsy: A Clinical Review. *CJC Open.* 2020; 3(4): 524-531. doi: 10.1016/j.cjco.2020.11.017.
86. Kim DY, Kim SH, Ryu KH. Tachycardia induced Cardiomyopathy. *Korean Circ J.* 2019; 49(9): 808-817. doi: 10.4070/kcj.2019.0199.
87. Kim HS, Choi HJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in children: comparison in cardiac and non-cardiac diseases. *Cardiol Young.* 2020; 30(4): 500-504. doi: 10.1017/S1047951120000402.
88. Kim KH, Pereira NL. Genetics of Cardiomyopathy: Clinical and Mechanistic Implications for Heart Failure. *Korean Circ J.* 2021;51(10):797-836. doi:10.4070/kcj.2021.0154.
89. Kindel SJ, Miller EM, Gupta R, Cripe LH, Hinton RB, Spicer RL, Towbin JA, Ware SM. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail.* 2012; 18(5) :396-403. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.01.017.
90. Kirk JA, Kass DA. Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. *Circ Res.* 2013; 113(6): 765-76. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300270.
91. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, Dubin A, Everitt M, Gajarski R, Mertens L, Miyamoto S, Morales D, Pahl E, Shaddy R, Towbin J, Weintraub R. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33(9): 888-909. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.002.

92. Lamounier Júnior A, Ferrari F, Max R, Ritt LEF, Stein R. Importance of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy: Applications and Challenges in Clinical Practice. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(2): 274-281. doi: 10.5935/abc.20190144.
93. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, Chung WK, Jefferies JL, Rossano JW, Castleberry CD, Addonizio LJ, Lal AK, Lamour JM, Miller EM, Thrush PT, Czachor JD, Razoky H, Hill A, Lipshultz SE. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017; 121(7): 855-873. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309386.
94. Lewis AB, Chabot M. The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 1993; 14(1): 9-12.
95. Lewis AB. Late recovery of ventricular function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1999; 138(2 Pt 1): 334-8. doi: 10.1016/s0002-8703(99)70121-3.
96. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre VC 2nd, Shaikh SL, Mone SM, Gelber RD, Colan SD. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(23):4517-22. doi: 10.1200/JCO.2002.12.102.
97. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, Lurie PR, McCoy KL, McDonald MA, Messere JE, Colan SD. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med.* 2003; 348(17):1647-55. doi: 10.1056/NEJMoa021715.
98. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S. Inflammatorische Kardiomyopathie und Myokarditis [Inflammatory cardiomyopathy and myocarditis]. *Herz.* 2017; 42(4): 425-438. doi: 10.1007/s00059-017-4569-y.
99. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. 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; 113(14): 1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.

100. Marques LC, Liguori GR, Amarante Souza AC, Aiello VD. Left Ventricular Noncompaction Is More Prevalent in Ventricular Septal Defect Than Other Congenital Heart Defects: A Morphological Study. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2020; 7(4): 39. doi: 10.3390/jcdd7040039.
101. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, Russo MG, Pacileo G, Limongelli G. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol.* 2017; 58(4): 303-312. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.01.001.
102. Mashali MH, Badawi N, Galal MO. Mitral valve replacement in dilated cardiomyopathy: A valid option? *J Saudi Heart Assoc.* 2020; 32(1): 103-105. doi: 10.37616/2212-5043.1017.
103. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D, Finder JD, Groh WJ, Hoffman EP, Judge DP, Kertesz N, Kinnett K, Kirsch R, Metzger JM, Pearson GD, Rafael-Fortney JA, Raman SV, Spurney CF, Targum SL, Wagner KR, Markham LW; Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute; Parent Project Muscular Dystrophy. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation.* 2015; 131(18): 1590-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015151.
104. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res.* 2017; 121(7): 731-748. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.
105. Miranda JO, Costa L, Rodrigues E, Teles EL, Baptista MJ, Areias JC. Paediatric dilated cardiomyopathy: clinical profile and outcome. The experience of a tertiary centre for paediatric cardiology. *Cardiol Young.* 2015; 25(2): 333-7. doi: 10.1017/S1047951113002369.
106. Molina KM, Shrader P, Colan SD, Mital S, Margossian R, Sleeper LA, Shirali G, Barker P, Canter CE, Altmann K, Radojewski E, Tierney ES, Rychik J, Tani LY; Pediatric Heart Network Investigators. Predictors of disease progression in pediatric dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(6): 1214-22. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000125.
107. Momma K. ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure. *Paediatr Drugs.* 2006; 8(1): 55-69. doi: 10.2165/00148581-200608010-00005.
108. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino

- ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4): e29-322.
109. Muser D, Nucifora G, Gianfagna E, Pavoni D, Rebellato L, Facchin D, Daleffe E, Proclemer A. Clinical spectrum of isolated left ventricular noncompaction: thromboembolic events, malignant left ventricular arrhythmias, and refractory heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(16): e39. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.063.
110. Muthialu N. Orthotopic heart transplantation in children. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018; 26(4): 277-284.
111. Nabati M, Tabiban S, Khani A, Yazdani J, Vafainezhad H. The Effects of Spironolactone and Eplerenone on Left Ventricular Function Using Echocardiography in Symptomatic Patients With New-Onset Systolic Heart Failure: A Comparative Randomised Controlled Trial. *Heart Lung Circ*. 2021; 30(9): 1292-1301. doi: 10.1016/j.hlc.2021.02.005.
112. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019; 111: 18-25. doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012.
113. Negri F, De Luca A, Fabris E, Korcova R, Cernetti C, Grigoratos C, Aquaro GD, Nucifora G, Camici PG, Sinagra G. Left ventricular noncompaction, morphological, and clinical features for an integrated diagnosis. *Heart Fail Rev*. 2019; 24(3): 315-323. doi: 10.1007/s10741-018-9763-3.
114. Nerakh G, Ranganath P. Alström Syndrome Presenting as Isolated Dilated Cardiomyopathy. *Indian J Pediatr*. 2019; 86(3): 296-298. doi: 10.1007/s12098-018-2807-9.
115. Nguyễn UC, Verzaal NJ, van Nieuwenhoven FA, Vernooij K, Prinzen FW. Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy. *Europace*. 2018; 20(12): 1898-1909. doi: 10.1093/europace/euy035.
116. Nishiyama M, Park IS, Yoshikawa T, Hatai Y, Ando M, Takahashi Y, Mori K, Murakami Y. Efficacy and safety of carvedilol for heart failure in children and patients with congenital heart disease. *Heart Vessels*. 2009; 24(3): 187-92. doi: 10.1007/s00380-008-1102-5.
117. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, Davis AM, Kahler SG, Chow CW, Wilkinson JL, Weintraub RG; National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. The epidemiology of

- childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003; 348(17): 1639-46. doi: 10.1056/NEJMoa021737.
- 118.O'Brien T, Park MS, Youn JC, Chung ES. The Past, Present and Future of Cardiac Resynchronization Therapy. *Korean Circ J.* 2019; 49(5): 384-399. doi: 10.4070/kcj.2019.0114.
- 119.O'Connor M, McDaniel N, Brady WJ. The pediatric electrocardiogram part III: Congenital heart disease and other cardiac syndromes. *Am J Emerg Med.* 2008; 26(4): 497-503. doi: 10.1016/j.ajem.2007.08.004.
- 120.Okamoto T, Nakano T, Goda M, Oda S, Kado H. Outcomes of mitral valve replacement with bileaflet mechanical prosthetic valve in children. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 68(6): 571-577. doi: 10.1007/s11748-019-01236-x.
- 121.Paldino A, De Angelis G, Merlo M, Gigli M, Dal Ferro M, Severini GM, Mestroni L, Sinagra G. Genetics of Dilated Cardiomyopathy: Clinical Implications. *Curr Cardiol Rep.* 2018; 20(10): 83. doi: 10.1007/s11886-018-1030-7.
- 122.Papadopoulou-Legbelou K, Gogou M, Evangeliou A. Cardiac Manifestations in Children with Inborn Errors of Metabolism. *Indian Pediatr.* 2017; 54(8): 667-673. doi: 10.1007/s13312-017-1131-1.
- 123.Parent JJ, Towbin JA, Jefferies JL. Medical Therapy Leads to Favorable Remodeling in Left Ventricular Non-compaction Cardiomyopathy: Dilated Phenotype. *Pediatr Cardiol.* 2016; 37(4): 674-7. doi: 10.1007/s00246-015-1330-2.
- 124.Patange A, Thomas R, Ross RD. Severity of mitral regurgitation predicts risk of death or cardiac transplantation in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 2014; 35(2): 232-8. doi: 10.1007/s00246-013-0764-7.
- 125.Peña-Peña ML, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Cicerchia M, Palomino-Doza J, Salazar-Mendiguchia J, Lamounier A, Trujillo JP, Garcia-Giustiniani D, Fernandez X, Ortiz-Genga M, Monserrat L, Crespo-Leiro MG. Clinical utility of genetic testing in patients with dilated cardiomyopathy. *Med Clin (Barc).* 2021; 156(10): 485-495. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.067.
- 126.Peters S, Johnson R, Birch S, Zentner D, Hershberger RE, Fatkin D. Familial Dilated Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2020; 29(4): 566-574. doi: 10.1016/j.hlc.2019.11.018.
- 127.Peters S, Johnson R, Birch S, Zentner D, Hershberger RE, Fatkin D. Familial Dilated Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2020; 29(4): 566-574. doi: 10.1016/j.hlc.2019.11.018.

128. Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2012; 98(23): 1693-700. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302178.
129. Pignatelli RH, McMahan CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, Craigen WJ, Wu J, El Said H, Bezold LI, Clunie S, Fernbach S, Bowles NE, Towbin JA. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation*. 2003; 108(21): 2672-8.
130. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8): 891-975. doi: 10.1002/ejhf.592.
131. Porcari A, De Angelis G, Romani S, Paldino A, Artico J, Cannatà A, Gentile P, Pinamonti B, Merlo M, Sinagra G. Current diagnostic strategies for dilated cardiomyopathy: a comparison of imaging techniques. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019; 17(1):53-63. doi: 10.1080/14779072.2019.1550719..
132. Price JF, Jeewa A, Denfield SW. Clinical Characteristics and Treatment of Cardiomyopathies in Children. *Curr Cardiol Rev*. 2016; 12(2): 85-98. doi: 10.2174/1573403x12666160301115543.
133. Price JF. Congestive Heart Failure in Children. *Pediatr Rev*. 2019; 40(2): 60-70. doi: 10.1542/pir.2016-0168.
134. Puggia I, Merlo M, Barbati G, Rowland TJ, Stolfo D, Gigli M, Ramani F, Di Lenarda A, Mestroni L, Sinagra G. Natural History of Dilated Cardiomyopathy in Children. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(7): e003450. doi: 10.1161/JAHA.116.003450.
135. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, Bowser M, Harrison B, Aaron D, Mahanta LM, Lakdawala NK, McDermott G, White ET, Rehm HL, Lebo M, Funke BH. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014; 16(8): 601-8. doi: 10.1038/gim.2013.204.

- 136.Putschoegl A, Auerbach S. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Myocarditis in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2020 Oct;67(5):855-874. doi: 10.1016/j.pcl.2020.06.013.
- 137.Qamer SZ, Malik A, Bayoumi E, Lam PH, Singh S, Packer M, Kanonidis IE, Morgan CJ, Abdelmawgoud A, Allman RM, Fonarow GC, Ahmed A. Digoxin Use and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Med.* 2019; 132(11): 1311-1319. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.05.012.
- 138.Ramoğlu MG, Uçar T, Ceylaner S, Atalay S, Tutar E. A novel mutation in the desmoplakin gene in two female siblings with a rare form of dilated cardiomyopathy: Carvajal syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2017; 18(6): 435-436. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7867.
- 139.Rasmussen TB, Hansen J, Nissen PH, Palmfeldt J, Dalager S, Jensen UB, Kim WY, Heickendorff L, Mølgaard H, Jensen HK, Sørensen KE, Baandrup UT, Bross P, Mogensen J. Protein expression studies of desmoplakin mutations in cardiomyopathy patients reveal different molecular disease mechanisms. *Clin Genet.* 2013; 84(1): 20-30. doi: 10.1111/cge.12056.
- 140.Reinhardt Z. Paediatric heart transplantation: an update. *Arch Dis Child.* 2019; 104(12): 1216-1222. doi: 10.1136/archdischild-2018-315682.
- 141.Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, 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(5): 841-2.
- 142.Rickers C, Lær S, Diller G-P, Janousek J , Hoppe U, Mir TS, Weil J. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE Leitlinien, Publisher: AWMF online
- 143.Roche SL, Timberlake K, Manlhiot C, Balasingam M, Wilson J, George K, McCrindle BW, Kantor PF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Initiation and Dose Uptitration in Children With Cardiovascular Disease: A Retrospective Review of Standard Clinical Practice and a Prospective Randomized Clinical Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(5): e003230. doi: 10.1161/JAHA.116.003230.
- 144.Romer AJ, Rajagopal SK, Kameny RJ. Initial presentation and management of pediatric heart failure. *Curr Opin Pediatr.* 2018; 30(3): 319-325. doi: 10.1097/MOP.0000000000000624.

145. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol.* 2012; 33(8): 1295-300. doi: 10.1007/s00246-012-0306-8.
146. Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey Rn BJ, Lund LH, Meiser B, Yusef RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35(10): 1185-1195. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.018.
147. Rupp S, Apitz C, Tholen L, Latus H, Ostermayer SH, Schmidt D, Bauer J, Schranz D. Upgraded heart failure therapy leads to an improved outcome of dilated cardiomyopathy in infants and toddlers. *Cardiol Young.* 2015; 25(7): 1300-5. doi: 10.1017/S1047951114002406.
148. Rupp S, Schranz D. Cardiac regeneration in children. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36(4): 713-8. doi: 10.1007/s00246-015-1120-x.
149. Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, Mas R, Harmon WG, Colan SD, Lipshultz SE. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. *Am Heart J.* 2010; 160(4): 776-83. doi: 10.1016/j.ahj.2010.07.012.
150. Saxena A, Anil OM, Juneja R. Clinical and echocardiographic outcome in patients receiving carvedilol for treatment of dilated cardiomyopathy. *Indian J Pediatr.* 2013; 80(7): 549-54. doi: 10.1007/s12098-012-0954-y.
151. Scammell AM, Arnold R, Wilkinson JL. Captopril in treatment of infant heart failure: a preliminary report. *Int J Cardiol.* 1987; 16(3):295-301. doi: 10.1016/0167-5273(87)90153-7.
152. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(11): 1001-9. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60670-8.
153. Seidel F, Holtgrewe M, Al-Wakeel-Marquard N, Opgen-Rhein B, Dartsch J, Herbst C, Beule D, Pickardt T, Klingel K, Messroghli D, Berger F, Schubert S, Kühnisch J, Klaassen S. Pathogenic Variants Associated with Dilated Cardiomyopathy Predict Outcome in Pediatric Myocarditis. *Circ Genom Precis Med.* 2021; 14(4): e003250.
154. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, Ross RD, Pahl E, Blume ED, Dodd DA, Rosenthal DN, Burr J, LaSalle B, Holubkov R, Lukas MA, Tani LY; Pediatric Carvedilol Study Group. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized

- controlled trial. *JAMA*. 2007; 298(10): 1171-9. doi: 10.1001/jama.298.10.1171.
155. Shaddy RE, Teitel DF, Brett C. Short-term hemodynamic effects of captopril in infants with congestive heart failure. *Am J Dis Child*. 1988; 142(1): 100-5. doi: 10.1001/archpedi.1988.02150010110036.
156. Shah MJ, Silka MJ, Silva JNA, Balaji S, Beach CM, Benjamin MN, Berul CI, Cannon B, Cecchin F, Cohen MI, Dalal AS, Dechert BE, Foster A, Gebauer R, Gonzalez Corcia MC, Kannankeril PJ, Karpawich PP, Kim JJ, Krishna MR, Kubuš P, LaPage MJ, Mah DY, Malloy-Walton L, Miyazaki A, Motonaga KS, Niu MC, Olen M, Paul T, Rosenthal E, Saarel EV, Silveti MS, Stephenson EA, Tan RB, Triedman J, Von Bergen NH, Wackel PL; Document Reviewers: Philip M. Chang, Fabrizio Drago, Anne M. Dubin, Susan P. Etheridge, Apichai Kongpatanayothin, Jose Manuel Moltedo, Ashish A. Nabar and George F. Van Hare. 2021 PACES expert consensus statement on the indications and management of cardiovascular implantable electronic devices in pediatric patients. *Cardiol Young*. 2021 Nov; 31(11): 1738-1769. doi: 10.1017/S1047951121003413..
157. Shaw NJ, Wilson N, Dickinson DF. Captopril in heart failure secondary to a left to right shunt. *Arch Dis Child*. 1988; 63(4): 360-3. doi: 10.1136/adc.63.4.360.
158. Shugh SB, Riggs KW, Morales DLS. Mechanical circulatory support in children: past, present and future. *Transl Pediatr*. 2019; 8(4): 269-277. doi: 10.21037/tp.2019.07.14.
159. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, Hogarty AN, Cohen MI, Barber G, Rutkowski M, Kimball TR, Delaat C, Steinherz LJ, Zhao H. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2004; 22(5): 820-8. doi: 10.1200/JCO.2004.06.022.
160. Singh RK, Canter CE, Shi L, Colan SD, Dodd DA, Everitt MD, Hsu DT, Jefferies JL, Kantor PF, Pahl E, Rossano JW, Towbin JA, Wilkinson JD, Lipshultz SE; Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Survival Without Cardiac Transplantation Among Children With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(21): 2663-2673. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1089.
161. Singh TP, Profita EL, Rycus P, Thiagarajan R, Gauvreau K. Risk Factors for Severe Primary Graft Dysfunction in Infants Following Heart Transplant. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(13): e021082. doi: 10.1161/JAHA.121.021082.

162. Stern H, Weil J, Genz T, Vogt W, Bühlmeier K. Captopril in children with dilated cardiomyopathy: acute and long-term effects in a prospective study of hemodynamic and hormonal effects. *Pediatr Cardiol.* 1990; 11(1): 22-8. doi: 10.1007/BF02239543.
163. Sweet M, Taylor MR, Mestroni L. Diagnosis, prevalence, and screening of familial dilated cardiomyopathy. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2015; 3(8): 869-876. doi: 10.1517/21678707.2015.1057498.
164. Szymańska E, Józwiak-Dzięciolewska DA, Gronek J, Niewczas M, Czarny W, Rokicki D, Gronek P. Hepatic glycogen storage diseases: pathogenesis, clinical symptoms and therapeutic management. *Arch Med Sci.* 2019; 17(2): 304-313. doi: 10.5114/aoms.2019.83063.
165. Taliercio CP, Seward JB, Driscoll DJ, Fisher LD, Gersh BJ, Tajik AJ. Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young: clinical profile and natural history. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 6(5): 1126-31. doi: 10.1016/s0735-1097(85)80319-3.
166. Tharp CA, Haywood ME, Sbaizero O, Taylor MRG, Mestroni L. The Giant Protein Titin's Role in Cardiomyopathy: Genetic, Transcriptional, and Post-translational Modifications of TTN and Their Contribution to Cardiac Disease. *Front Physiol.* 2019; 10: 1436. doi: 10.3389/fphys.2019.01436.
167. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases, and Inborn Errors of Metabolism. *Circ Res.* 2017; 121(7): 838-854.
168. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet.* 2015; 386(9995): 813-25. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
169. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Hsu D, Canter C, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA.* 2006; 296(15): 1867-76. doi: 10.1001/jama.296.15.1867.
170. Towbin JA. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010; 6(4): 453-69. doi: 10.1016/j.hfc.2010.06.005.
171. Tsirka AE, Trinkaus K, Chen SC, Lipshultz SE, Towbin JA, Colan SD, Exil V, Strauss AW, Canter CE. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(2): 391-7. doi: 10.1016/j.jacc.2004.04.035.
172. van der Meulen M, den Boer S, du Marchie Sarvaas GJ, Blom N, Ten Harkel ADJ, Breur HMPJ, Rammeloo LAJ, Tanke R, Bogers AJJC, Helbing WA, Boersma E, Dalinghaus M. Predicting outcome in children with dilated

- cardiomyopathy: the use of repeated measurements of risk factors for outcome. *ESC Heart Fail.* 202; 8(2): 1472-1481.
- 173.Vida VL, Zanutto L, Carrozzini M, Padalino MA, Stellin G. Repair Techniques for Mitral Valve Insufficiency in Children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2018; 21: 41-45. doi: 10.1053/j.pcsu.2017.11.004.
- 174.Vogler J, Keelani A, Traub A, Tilz RR. ESC guidelines 2021 on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy : What's new? *Herz.* 2022; 47(1):31-40. doi: 10.1007/s00059-021-05089-0.
- 175.Walsh MA, Benson LN, Dipchand AI, Redington AN, Caldarone CA, Van Arsdell GS, Kantor PF. Surgical repair of the mitral valve in children with dilated cardiomyopathy and mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.*; 85(6): 2085-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.01.047.
- 176.Wang PY, Tseng WC, Fu CM, Wu MH, Wang JK, Chen YS, Chou NK, Wang SS, Chiu SN, Lin MT, Lu CW, Chen CA. Long-Term Outcomes and Prognosticators of Pediatric Primary Dilated Cardiomyopathy in an Asian Cohort. *Front Pediatr.* 2021; 9: 771283. doi: 10.3389/fped.2021.771283.
- 177.Watanabe K, Shih R. Update of Pediatric Heart Failure. *Pediatr Clin North Am.* 2020; 67(5): 889-901. doi: 10.1016/j.pcl.2020.06.004.
- 178.Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2017; 390(10092): 400-414. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5.
- 179.Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, Towbin JA, Sleeper LA, Orav EJ, Cox GF, Canter CE, Hsu DT, Webber SA, Lipshultz SE. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin.* 2010; 6(4): 401-13. doi: 10.1016/j.hfc.2010.05.002.
- 180.Wong DT, George K, Wilson J, Manlihot C, McCrindle BW, Adeli K, Kantor PF. Effectiveness of serial increases in amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels to indicate the need for mechanical circulatory support in children with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011; 107(4): 573-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.015.
- 181.Wu A. Heart Failure. *Ann Intern Med.* 2018; 168(11): 81-96. doi: 10.7326/AITC201806050.
- 182.Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, Mitsuhashi T, Shimizu A. Cardiac resynchronization therapy in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *J Arrhythm.* 2017; 33(5): 410-416.
- 183.Young MJ, Kanki M, Karthigan N, Konstandopoulos P. The Role of the Mineralocorticoid Receptor and Mineralocorticoid Receptor-Directed

Therapies in Heart Failure. *Endocrinology*. 2021; 162(11): bqab105. doi: 10.1210/endo/bqab105.

184. Zaklyazminskaya E, Mikhailov V, Bukaeva A, Kotlukova N, Povolotskaya I, Kaimonov V, Dombrovskaya A, Dzemeshevich S. Low mutation rate in the TTN gene in paediatric patients with dilated cardiomyopathy - a pilot study. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 16409. doi: 10.1038/s41598-019-52911-1.