

На правах рукописи

ЖАРОВА ОЛЬГА ПАВЛОВНА

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
КАРДИОМИОПАТИИ С ДИЛАТАЦИОННЫМ ФЕНОТИПОМ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

14.01.08 - Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Басаргина Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Котлукова Наталья Павловна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Садыкова Динара Ильгизаровна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » «_____» 2022 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1 и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан «__» «_____» 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Кардиомиопатия (КМП) с дилатационным фенотипом представляет собой гетерогенную группу заболеваний, связанных между собой общим вариантом ремоделирования миокарда, включая генетическую этиологию, поствоспалительную, вторичную в структуре различных генетических заболеваний (Weintraub R., 2017). Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и является одной из основных причин хронической сердечной недостаточности у детей (Myers P., 2019).

Дети раннего возраста могут демонстрировать увеличенную способность к регенерации тканей миокарда, требуя особого подхода к лечению данной категории пациентов, позволяющего избежать неблагоприятный исход в критический период после дебюта заболевания (Rupp S., 2015). 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. Медикаментозная терапия ХСН позволяет предотвратить ухудшение симптомов, однако до сих пор применяется недостаточно в нашей стране вследствие отсутствия информации об алгоритмах ее назначения у детей.

Также в настоящее время доступны новые лечебные опции в детской популяции пациентов с дилатационным фенотипом КМП, включая сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ), пластику и протезирование митрального клапана (МК), они широко используются во взрослой популяции пациентов с дилатационным фенотипом КМП (Dickstein K., 2018, Hu J., 2021), однако их применение у детей описано лишь на небольшом количестве клинических наблюдений и требует дальнейшего изучения. Данные о предикторах риска при дилатационном фенотипе КМП неоднозначны, их изучение крайне важно для выявления детей, угрожаемых по летальному исходу, и последующей оптимизации их обследования, времени и типа проводимых лечебных мероприятий.

Степень разработанности темы

Этиология дилатационного фенотипа КМП у детей раннего возраста изучалась в ряде исследований в нашей стране и за рубежом (Леонтьева И., 2018, den Boer S., 2015), 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 (Леонтьева И., 2018, Rupp S., 2015), 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 (Янушек Я., 2015, Cohen J., 2020, Hsu R., 2003, Wang P., 2021).

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 Lowp, 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 результатов исследования.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования

Диссертационная 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).

В соответствии с дизайном исследования (Рисунок 1) было обследовано 106 пациентов (43 мальчика (39,8%) и 65 девочек (60,2%)), направленных на лечение в отделение кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с сентября 2012 по сентябрь 2018 года.

Обследование пациентов состояло из анализа анамнеза, истории развития настоящего заболевания, лечения, проводимого до поступления пациента в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,

жалоб, данных клинического осмотра с оценкой антропометрических данных, лабораторного и инструментального обследования.

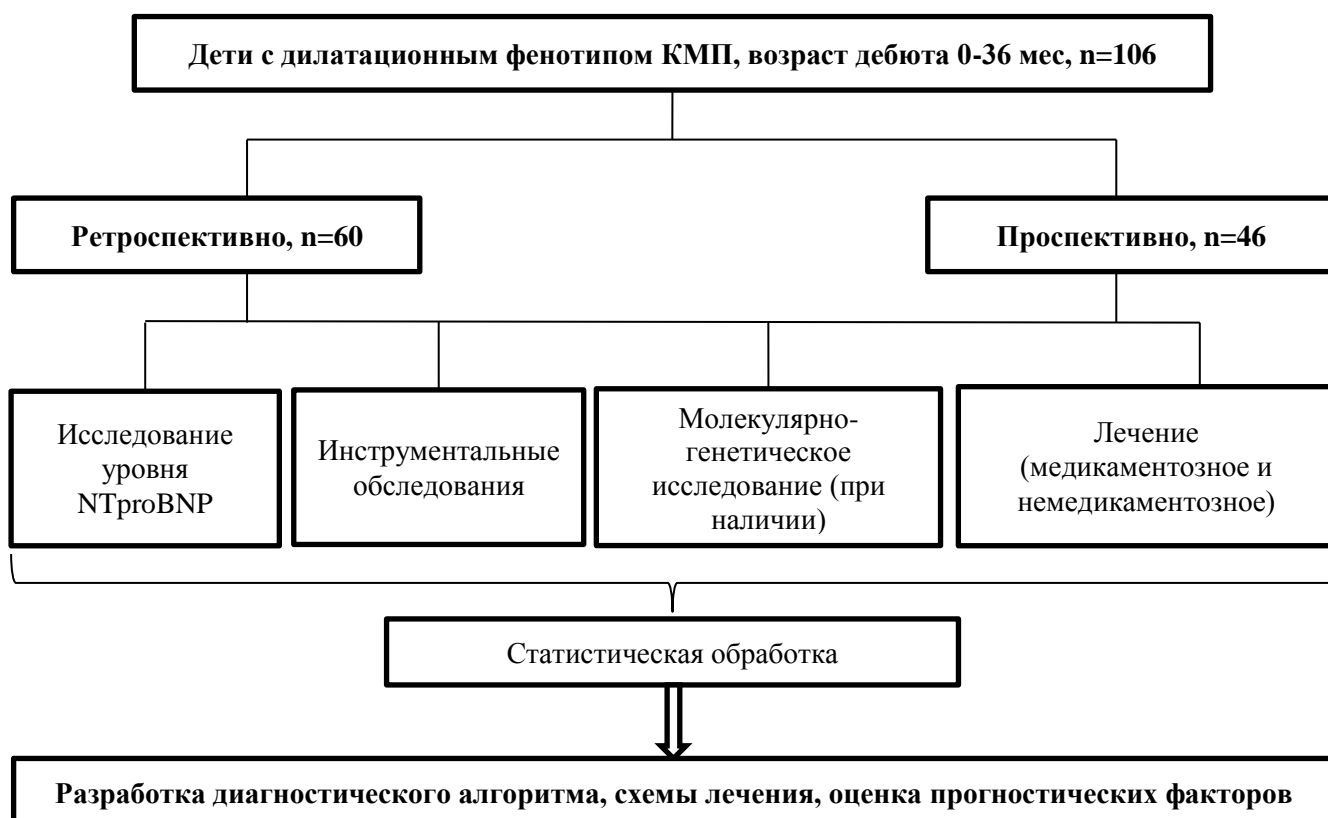


Рисунок 1. Дизайн исследования

Лабораторно-инструментальные методы исследования включали: определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови, анализ электрокардиограммы (ЭКГ), записанной в 12 отведениях, анализ суточного мониторирования ЭКГ по методу Holter, описание обзорной рентгенография органов грудной полости с измерением кардиоторакального индекса, выполнение эхокардиографии (ЭхоКГ) по принятым отечественным и зарубежным руководствам, при наличии показаний проводилась компьютерная томография для уточнения анатомии магистральных сосудов, исключения патологии коронарных артерий. По показаниям проводились молекулярно-генетические исследования: исследование методом массового параллельного секвенирования с применением панели генов, разработанной в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с последующей валидацией выявленных вариантов методом секвенирования по Сэнгеру, исследования методом мультиплексной лигазозависимой амплификации проб для поиска протяженных делеций и дупликаций хромосом, измерение активности лизосомных ферментов в сухих пятнах крови и измерение концентрации сукцинилацетона и спектра аминокислот методом tandemной масс-спектрометрии.

Степень недостаточности кровообращения у детей раннего возраста оценивалась в соответствии с классификацией, предложенной Н.А. Белоконь (1987 г.), функциональный класс (ФК) недостаточности кровообращения - в соответствии с балльной шкалой оценки тяжести хронической сердечной недостаточности у детей по

Ross R.D. (2012 г.), включающей 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. 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%).

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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология дилатационного фенотипа кардиомиопатии у детей раннего возраста

Нами были верифицированы следующие причины развития ремоделирования миокарда по дилатационному фенотипу: идиопатическая, генетически детерминированная КМП (в том числе семейная форма), 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 комплексного обследования не было получено однозначных данных за генез КМП. У 23 (21,7%) детей по данным ЭхоКГ визуализированы признаки некомпактного миокарда левого желудочка (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 некомпактной КМП. Из всех выявленных нуклеотидных вариантов 19 описаны в международных базах данных, 22 мутаций ранее не описано.

Из 19 ранее описанных в международных базах данных мутаций 13 нуклеотидных вариантов классифицированы как патогенные, 1 - как варианты с неизвестной клинической значимостью, 5 – как вероятно патогенный.

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*, *CACNA1C*, *RYR2* обнаружено по 1 нуклеотидному варианту (Рисунок 2).

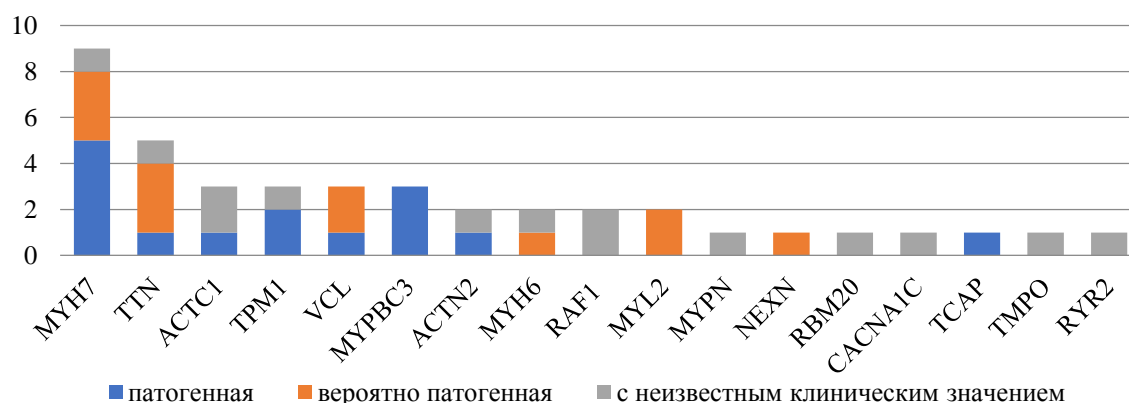


Рисунок 2. Спектр генов и характер патогенности выявленных нуклеотидных вариантов у пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП

В зависимости от функционального вклада продуктов генов в различные компоненты кардиомиоцитов, абсолютное большинство мутаций выявлено в генах, кодирующих саркомерные белки (n=26), что согласуется с результатами большинства зарубежных исследований. Реже выявлялись нуклеотидные варианты в генах, кодирующих белки цитоскелета (n=7), в генах, продукты которых отвечают за формирование ядра (n=2), в генах, кодирующих белки Z-диска (n=2), белки клеточной мембраны (n=1), белки ядерной мембраны (n=1) и белки ионных каналов (n=1) (Рисунок 3). У 9 детей болезнь носила семейный характер, из них 3 пациента с некомпактной КМП. Стоит отметить, что в ряде случаев заболевание у родителей выявляли при обследовании после выявления случая заболевания у ребенка.

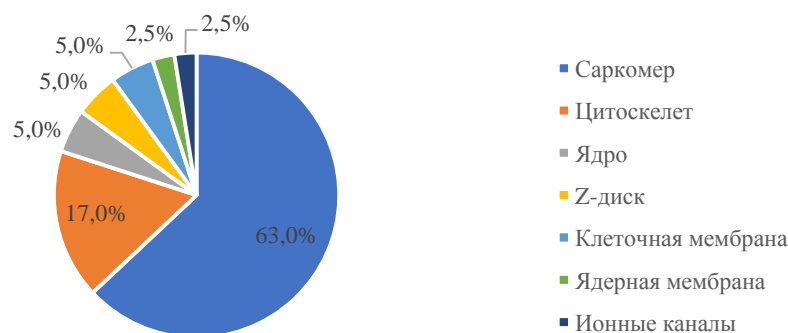


Рисунок 3. Распределение процентного соотношения выявленных нуклеотидных вариантов у пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП в зависимости от функционального типа продуктов генов в различные компоненты кардиомиоцита

Несмотря на редкость ишемической этиологии КМП в детской популяции, коронарогенный генез заболевания был подтвержден данными мультиспиральной компьютерной томографии у 4 пациентов: в 2-х случаях имелись анамнестические указания на болезнь Кавасаки, а также аневризмы коронарных артерий по данным ЭхоКГ, у 2-х детей выявлена идиопатическая артериальная кальцификация с формированием окклюзии коронарных артерий. У всех детей на ЭКГ выявлялись ишемические и/или инфарктоподобные изменения, таким образом, их выявление требует проведения углубленного обследования.

У 4 детей выявлено 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 ритмогенную дисфункцию миокарда.

У 11 пациентов отмечалось сочетание дилатационного фенотипа КМП с внесердечными проявлениями (фенотипические особенности, мультисистемность поражения). Из них в 6 случаях нами были диагностированы врожденные нарушения обмена веществ: у 2-х пациентов - синдром Барта, у 2-х детей - мукополисахаридоз I типа, у 2-х пациентов - недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот. У 3-х детей с некомпактной КМП в сочетании с задержкой развития и эпилепсией диагностирован синдром делеции 1p36. У 2-х пациентов на основании клинической картины (сочетание КМП с прогрессирующим снижением зрения, ожирением) и по результатам молекулярно-генетического исследования диагностирован синдром Альстрема. Зарубежными исследователями также отмечена высокая частота КМП в структуре редкого заболевания у детей раннего возраста, таким образом, при наличии особенностей фенотипа, поражения других органов и систем, неврологической симптоматики, крайне важно исключение наследственных болезней обмена, хромосомных аномалий и генетических синдромов. На основании результатов исследования был разработан алгоритм дифференциальной диагностики при дилатационном фенотипе КМП, представленный на рисунке 4.

Эффективность комбинированной медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности при дилатационном фенотипе кардиомиопатии у детей раннего возраста

Основным клиническим проявлением дилатационного фенотипа КМП является синдром ХСН. При оценке стадии ХСН по Белоконов Н.А. у 20,8% пациентов выявлена ХСН I 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.



Рисунок 4. Алгоритм дифференциальной диагностики при дилатационном фенотипе КМП у детей раннего возраста

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 1).

Таблица 1. 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	Me(25;75)	Среднее значение $M \pm \sigma$ (95% ДИ)	p
Благоприятный исход (n=96)	6 (3;11)	7,10 \pm 4,37 (6,22-7,98)	<0,001
Неблагоприятный исход (n=10)	13 (12;16)	14,11 \pm 2,76 (11,99-16,23)	
Улучшение стадии ХСН (n=78)	6 (3;10)	6,68 \pm 4,33 (5,7-7,65)	<0,001
Ухудшение стадии ХСН (n=18)	11,5(9;13)	10,6 \pm 4,09 (8,57-12,64)	

Согласно современным рекомендациям, при ХСН медикаментозная терапия обязательно включает в себя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бетаадрено-блокаторы (БАБ), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР), по показаниям - диуретики, сердечные гликозиды. Следует отметить, что при анализе назначения терапии по месту жительства были выявлены отклонения от рекомендованного перечня обязательных препаратов, не соблюдались терапевтические дозы, кратность приема. 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. Терапия включала иАПФ, БАБ, АМКР, диуретики, сердечный гликозид. Титрование доз иАПФ и БАБ проводилось по разработанной нами схеме (Таблица 2), позволившей быстро достичь терапевтической дозы 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.

Таблица 2. 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	

Комплексная медикаментозная терапия ХСН продемонстрировала высокую эффективность у большинства пациентов как в виде улучшения клинического статуса, уменьшения проявлений ХСН и улучшения ФК ХСН (Таблица 3), так и в виде улучшения показателей лабораторно-инструментального обследования.

Таблица 3. 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

На фоне терапии во всех группах отмечалось улучшение сократительной способности левого желудочка, обратное развитие ремоделирования левых полостей сердца по данным эхокардиографии (Таблица 4). Стоит отметить, что в 1-й и 2-й группах фракция выброса (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. Статистически значимое уменьшение Z-score конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ отмечено во всех группах через 6 месяцев после первой госпитализации, однако в 3-й группе показатель оставался увеличенным на протяжении всего периода наблюдения, как и Z-score размера левого предсердия (ЛП). Данные результаты могут быть обусловлены 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, как правило, в течение 1-го года лечения (Таблица 5).

Таблица 4. Показатели ЭхоКГ Me (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 размер ов 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) ***

Таблица 5. 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

Полученные нами данные согласуются с результатами педиатрического американского регистра КМП (Singh R., 2017) и с результатами австралийского популяционного исследования среди детей с КМП (Alexander P., 2013).

Стоит отметить, что в части случаев после нормализации размера ЛЖ и его сократительной способности вновь отмечалось ремоделирование ЛЖ, свидетельствуя о необходимости длительного диспансерного наблюдения. Уменьшение кардиоторального индекса (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.

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

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 полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) с продолжительностью комплекса QRS более 120 мс. По данным ЭхоКГ имело место ремоделирование ЛЖ с выраженным снижением сократительной способности миокарда, в половине случаев ФВ ЛЖ составила менее 30%.

Всем детям при первой госпитализации была назначена комплексная терапия ХСН, 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 NT-proBNP.

У 5 пациентов на фоне медикаментозной терапии сохранялись выраженные симптомы ХСН, соответствуя II-IV ФК ХСН по Ross, не отмечалось обратного ремоделирования полости ЛЖ либо, напротив, регистрировалось нарастание дилатации ЛЖ, выраженное сохранялось снижение сократительной способности миокарда с ФВ ЛЖ $< 35-40\%$ (Таблица 6).

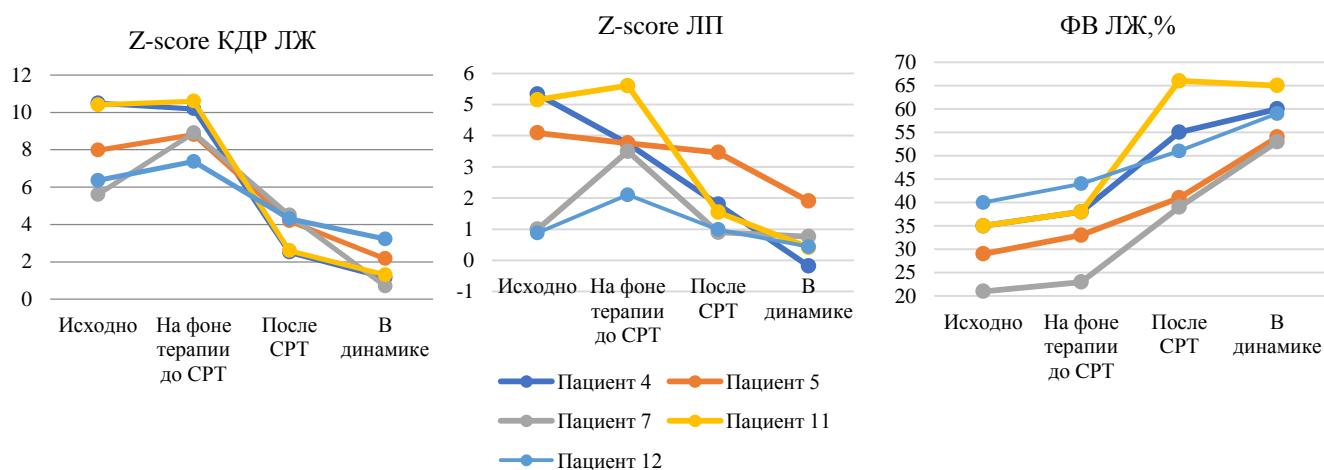
По ЭКГ у 4-х из них отмечалась морфология ПБЛНПГ с широким комплексом QRS от 130 до 170 мс. У 1 ребенка ширина комплекса QRS составила 100 мс, однако в данном случае показанием к имплантации элеткрокардиостимулятора являлся синдром слабости синусового узла с предсинкопальными состояниями. Сочетание этих 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.

Таблица 6. Показатели обследования пациентов до и после проведения СРТ

Пациент	ФК ХСН		NT-proBNP, пг/мл		Недостаточность МК, ст.		Давление в системе ЛА, мм рт.ст.		КТИ, %	
	До СРТ	Спустя 1 год	До СРТ	Спустя 1 год	До СРТ	Спустя 1 год	До СРТ	Спустя 1 год	До СРТ	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

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 (Рисунок 5), уменьшение регургитации на атриовентрикулярных клапанах, купирование легочной гипертензии.

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

**Рисунок 5.** Основные показатели ЭхоКГ у пациентов, перенесших СРТ

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 ФК ХСН являлись показанием к проведению СРТ и обусловили ее эффективность.

Таким образом, при дилатационном фенотипе КМП, развившимся вследствие нарушения проведения в миокарде и сопутствующего этому состоянию асинхронному движению стенок ЛЖ, СРТ продемонстрировала значительную эффективность за счет

нормализации электромеханического паттерна активации миокарда, что приводит к обратному развитию ремоделирования миокарда и улучшению его контрактильной функции.

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

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.

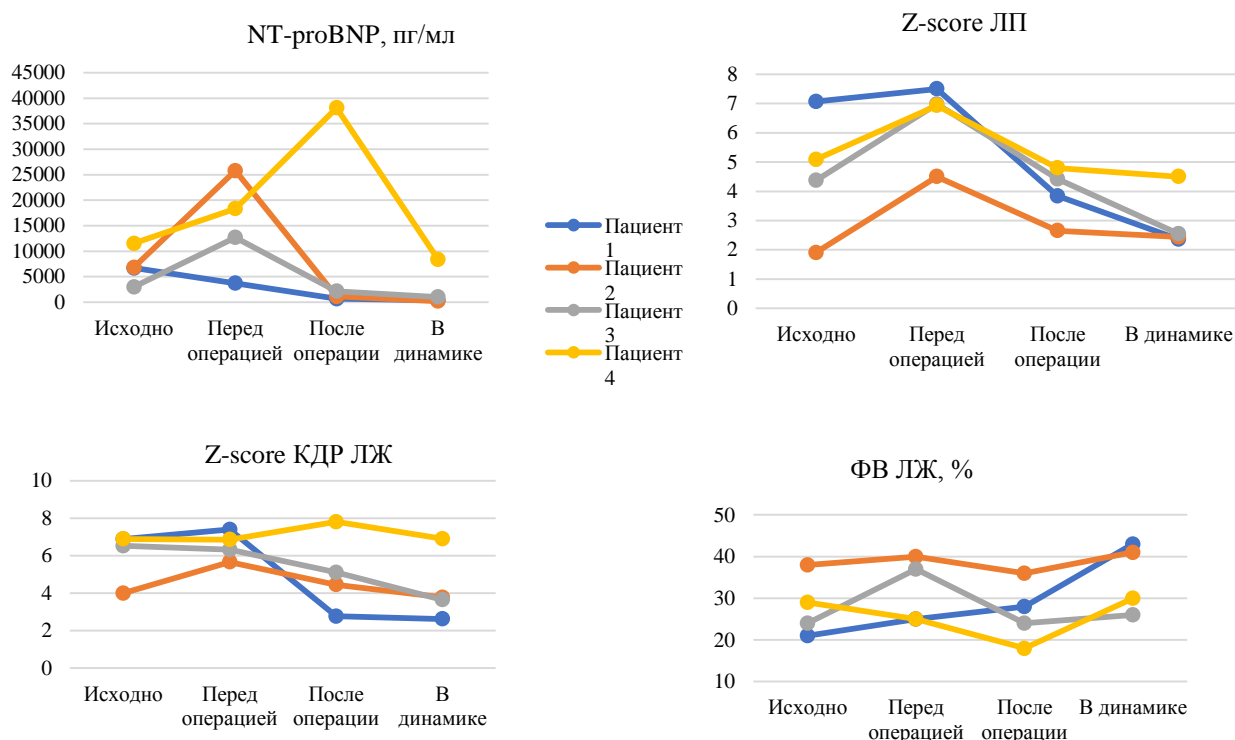


Рисунок 6. Показатели лабораторно-инструментального исследования пациентов в динамике до и после коррекции митральной недостаточности

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 (Рисунок 6). 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.

Таким образом, хирургическая коррекция недостаточности МК 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. У пациентов в нашем исследовании хирургическое восстановление запирающей функции МК в 3-х случаях способствовало уменьшению степени ремоделирования ЛЖ и объема ЛП, что позволило снизить выраженность симптомов ХСН и предотвратить неблагоприятный исход, однако не привело к полной нормализации морфофункциональных параметров сердца. Зарубежные авторы также предлагают рассматривать хирургическое лечение митральной недостаточности при дилатационном фенотипе КМП в качестве паллиативной процедуры, позволяющей замедлить прогрессирование заболевания.

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

По данным статистического анализа однолетняя 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 трансплантация сердца. Выживаемость пациентов зависела от исходной тяжести ХСН: наиболее часто неблагоприятные исходы отмечались у пациентов с исходно IV ФК ХСН, реже с III ФК ХСН.

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 некомпактной КМП. Одному из пациентов с некомпактной КМП диагностирован синдром Барта, что явилосьотягчающим фоном в течении болезни. Пациент, которому в возрасте 6 лет была проведена ТС, наблюдался с 3-х месяцев с некомпактной КМП.

При сравнении средних значений числовых характеристик пациентов из группы с благоприятным и неблагоприятным исходом (Таблица 7) 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. При проведении статистического анализа выявлены критерии неблагоприятного прогноза при дилатационном фенотипе КМП с дебютом заболевания в раннем возрасте (Таблица 8).

Таблица 7. 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 (%) в первую госпитализацию	38,92	23,11	<0,001
Z-score КДР ЛЖ в первую госпитализацию	4,58	6,80	0,01

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 8. 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 ЛА по ЭхоКГ в дебюте заболевания	4,52 (0,54-37,62)	0,03
Желудочковая аритмия 5 градации по Lown в дебюте заболевания	4,37 (1,05-18,19)	0,03

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 некомпактного миокарда ЛЖ, тотальная митральная недостаточность и повышение давления в системе легочной артерии, выявляемые в дебюте заболевания. Схожие результаты получены в большинстве зарубежных исследований.

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 трансплантации сердца.

На основании результатов проведенного исследования разработана схема лечения детей раннего возраста с дилатационным фенотипом КМП, представленная на рисунке 7.



Рисунок 7. Схема лечения детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии

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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

1. Жарова О.П., Басаргина Е.Н., Фисенко А.П., Гандаева Л.А., Деревнина Ю.В. Эффективность медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии. Российский педиатрический журнал. 2019; 22(4): 219-225.
2. Басаргина Е.Н., Фисенко А.П., Жарова О.П., Гандаева Л.А. Опыт применения ресинхронизирующей терапии дилатационной кардиомиопатии у детей раннего возраста. Российский педиатрический журнал. 2019; 22(4): 212-218.
3. Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Рябцев Д.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Ревуненков Г.В., Жарова О.П. Актуальность генетической верификации некомпактной кардиомиопатии у детей: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(2): 157-165.
4. Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Жарова О.П. Значимость генетической верификации диагноза для детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью. Российский педиатрический журнал. 2021; 24(3): 168-173.

5. Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Гандаева Л.А. Способ лечения хронической сердечной недостаточности у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии. Патент на изобретение RU 2768596, 24.03.2022. Заявка № 2021114887 от 26.05.2021.

Иные публикации по теме диссертации:

1. Жарова О.П., Басаргина Е.Н. Оценка тяжести хронической сердечной недостаточности у детей на фоне терапии. XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», сборник тезисов. 2018: 105.
2. Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Гандаева Л.А., Жарова О.П., Деревнина Ю.В., Савостьянов К.В., Журкова Н.В. Современные возможности диагностики неклассифицируемой кардиомиопатии у детей. Детская медицина Северо-Запада. 2018; 7(1): 293.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМКР – антагонист минералкортикоидных рецепторов
 БАБ – бета-адреноблокаторы
 ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 КДР – конечно-диастолический размер
 КМП – кардиомиопатия
 КТИ – кардиоторакальный индекс
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 ЛА – легочная артерия
 МК – митральный клапан
 НМ – некомпактный миокард
 НМК – недостаточность митрального клапана
 ПБЛНПГ- полная блокада левой ножки пучка Гиса
 СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
 ФВ – фракция выброса
 ФК - функциональный класс
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ – эхокардиография
 Z-score – Z-критерий, количество стандартных отклонений, на которое результат измерения отличается от средней величины для данного возраста и пола
 NT-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида