

- of Contemporary Clinical Medicine]. 2015; 1 (8): 62—69.
4. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005; 9500 (366): 1875—1881.
 5. Buist SA, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370: 741—750.
 6. Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 963—974.
 7. Gambaryan MG, Kalinin AM, SHal'nova SA, Smirnova MI, Deev AD. Izuchenie ehpidemiologicheskikh osobennostej hronicheskikh respiratornykh zabolevanij v zavisimosti ot regiona prozhivaniya v Rossii [The study of the epidemiological features of chronic respiratory diseases, depending on the region of residence in Russia]. *Profilakticheskaya medicina [Preventive medicine]*. 2015; 1: 14—20.
 8. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kozlov A, Kuznetsova O, Degryse J-M. The RESPECT study: RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related etiology: a study protocol. *BMC Public Health*. 2015; doi:10.1186/s12889-015-2161-z.
 9. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kozlov A, Kuznetsova O, Degryse J-M. The prevalence of airflow limitation in North-West Russia according to different cut-off values. *Respiration*. 2016; 91: 43—55.
 10. Bridevaux PO, Probst-Hensch NM, Schindler C, Curjuric I, Felber Dierich D et al. Prevalence of airflow obstruction in smokers and never smokers in Switzerland. *European Respiratory Journal*. 2010; 36: 1259—1269.
 11. Koval'kova NA, Logvinenko NI, Voevoda MI, Malyutina SK. Rasprostranennost' bronhoobstruktivnogo sindroma v otkrytoj populyacii goroda Novosibirsk [The prevalence of bronchial obstruction syndrome in the open population of Novosibirsk]. *Yakutskij medicinskij zhurnal [Yakut Medical Journal]*. 2013; 4: 22—24.
 12. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M et al. Not 15 but 50% of smokers developed COPD?: Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respir Med*. 2003; 97: 115—122.

© М.К. Умарова, Е.Н. Басаргина, А.В. Шулаев, Д.И. Марапов, 2016

УДК 616.127-053.2-036.88-037

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).40-48

ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ ДИЛАТАЦИОННОМ ФЕНОТИПЕ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА У ДЕТЕЙ (результаты исследования)

УМАРОВА МАЛИКА КУБАТОВНА, аспирант кардиологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1, тел. +7(499)134-04-90, e-mail: u.malika@gmail.com

БАСАРГИНА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА, докт. мед. наук, профессор, руководитель кардиологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1, тел. +7(499)134-04-90, e-mail: basargina@nczd.ru

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, проректор по клинической работе ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(843)299-42-34, e-mail: shulaev8@gmail.com

МАРАПОВ ДАМИР ИЛЬДАРОВИЧ, ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(987)288-00-20, e-mail: damirov@list.ru

Реферат. Цель исследования — установить предикторы летального исхода при некомпактном миокарде левого желудочка с дилатационным фенотипом. **Материал и методы.** Обследованы 48 детей с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда, в возрасте от 2 мес до 17 лет 7 мес, из них 20 (41,7%) девочек. Использован клиничко-анамнестический подход, данные эхокардиографии, холтеровского мониторирования электрокардиограммы. **Результаты и их обсуждение.** Согласно полученной модели, риск летального исхода при дилатационном фенотипе некомпактного миокарда увеличивается на 1,9% при увеличении возраста дебюта заболевания на 1 мес. Неизолированная форма сопровождается большим риском летального исхода — на 302,5% по сравнению с изолированной. При анализе данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы получены два кластера, второй из которых характеризовался большей частотой желудочковых нарушений ритма. Принадлежность ко второму кластеру увеличивала риск летального исхода на 143,6%. Наличие тромбоза в анамнезе пациента увеличивало риск смерти на 173,3%. При построении регрессионной модели следующие факторы были исключены как незначимые: пол пациента, характер обнаружения болезни (случайное/на основании признаков сердечной недостаточности), возраст на момент первой госпитализации в нашу клинику, максимальное соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда, количество некомпактных сегментов миокарда, эхокардиографические параметры сердца. **Заключение.** Выявлены факторы, влияющие на вероятность летального исхода при дилатационном фенотипе некомпактного миокарда у детей: 1) возраст на момент дебюта заболевания; 2) наличие сочетанных врожденных пороков сердца; 3) наличие желудочковых нарушений ритма сердца; 4) наличие тромботических осложнений в анамнезе.

Ключевые слова: некомпактный миокард, дилатационный фенотип, предикторы летального исхода.

Для ссылки: Предикторы летального исхода при дилатационном фенотипе некомпактного миокарда у детей (результаты исследования) / М.К. Умарова, Е.Н. Басаргина, А.В. Шулаев, Д.И. Марапов // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.40—48.

PREDICTORS OF MORTALITY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH DILATED INCOMPACT MYOCARDIUM PHENOTYPE

UMAROVA MALIKA K., graduate student of the Department of cardiology of Scientific Center of Children's Health, Russia, 119991, Moscow, Lomonosovsky ave., 2, b. 1, tel. +7(499)134-04-90, e-mail: u.malika@gmail.com

BASARGINA ELENA N., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of cardiology of Scientific Center of Children's Health, Russia, 119991, Moscow, Lomonosovsky ave., 2, b. 1, tel. +7(499)134-04-90, e-mail: basargina@nczd.ru

SHULAEV ALEKSEY V., D. Med. Sci., professor, vice-rector for clinical work of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(843)299-42-34, e-mail: shulaev8@gmail.com

MARAPOV DAMIR I., assistant of professor of the Department of public health and health management of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(987)288-00-20, e-mail: damirov@list.ru

Abstract. Aim. To determine the predictors of mortality in pediatric patients with left ventricle incompact myocardium dilated phenotype. **Material and methods.** 48 children (20 — female, 41,7%) with dilated incompact myocardium phenotype aged 2 months — 17 years 7 months were surveyed. Clinical history was taken. Heart ultrasound and Holter electrocardiogram data were used in clinical trial. **Results and discussion.** According to the resulting model the risk of mortality in pediatric patients with dilated incompact myocardium phenotype increases by 1.9% at the older age of the onset of the disease with each month. Nonisolated form is accompanied by a risk of mortality 302,5% higher in comparison to the isolated form. Holter electrocardiogram data analysis revealed 2 clusters. 2nd cluster was characterized by a higher prevalence of ventricular arrhythmia. The cluster presented the increased risk of mortality by 143,6%. Thrombosis in patient history increased the risk of mortality by 173,3%. The factors excluded in regression model construction as insignificant were the following: gender, the origin of the disease (casual / heart failure), the age of the 1st hospitalization, the ratio of the thickness of non-compact and compact myocardial layers, the number of non-compact myocardial segments and heart ultrasound parameters. **Conclusion.** The factors affecting the possibility of mortality in pediatric patients with dilated incompact myocardium phenotype were revealed. Those are the age of the onset of the disease; associated congenital heart defects; ventricular arrhythmia and thrombotic complications in patient history.

Key words: incompact myocardium, dilated phenotype, predictors of mortality.

For reference: Umarova MK, Basargina EN, Shulaev AV, Marapov DI. Predictors of mortality in pediatric patients with dilated incompact myocardium phenotype. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 40—48.

Актуальность. Некомпактный миокард характеризуется наличием выступающих трабекул, межтрабекулярных карманов и двуслойного миокарда, состоящего из компактного и некомпактного слоев [1]. Заболевание неоднородно по многим признакам: по возрасту дебюта болезни, диапазону клинической симптоматики, характеру ремоделирования миокарда, а также непосредственно морфологической структуре некомпактного слоя миокарда. Клинически выраженная форма заболевания сопровождается высоким уровнем летальности [2, 3, 4], в том числе и при дилатационном фенотипе некомпактного миокарда [1, 5]. Основные проявления болезни включают в себя сердечную недостаточность, разнообразные нарушения ритма и проводимости сердца, тромбоэмболию, а также внезапную смерть [2, 5, 6]. В настоящее время данных о естественном течении некомпактного миокарда, прогнозе, предикторах неблагоприятного исхода все еще недостаточно. Одни и те же признаки демонстрируют неодинаковую прогностическую значимость в работах разных авторов. Так, в исследовании Brescia et al. [5] манифестация болезни на первом году жизни являлась неблагоприятным прогностическим фактором, при этом в работе McMahon et al. [7], посвященной подробной ультразвуковой характеристике некомпактного миокарда, а также в клиническом исследовании Jefferies et al. [1] возраст манифестации не коррелировал с исходом болезни. Прогностическая роль характеристики непосредственно некомпактного слоя миокарда также обнаружена в одних исследованиях [8, 9] и опровергается другими [10, 11]. При наблюдении

детей с различными типами ремоделирования наиболее тяжелый исход был характерен для детей с ремоделированием по дилатационному или по смешанному типу, с признаками дилатации и гипертрофии [1, 5]. Кроме того, в единичных работах обнаружена прогностическая роль следующих факторов: изменение скорости раннего расслабления миокарда в области латеральной части митрального кольца, согласно данным ультразвукового обследования [3], наличие сопутствующих врожденных пороков сердца [8], желудочковой тахикардии [5], нарушение реполяризации на ЭКГ в виде инверсии зубца Т и нарушения в сегменте ST [5, 12], удлинение интервалов P–Q и Q–T [12].

Цель — установить предикторы летального исхода при некомпактном миокарде левого желудочка с дилатационным фенотипом.

Материал и методы. Проведено когортное исследование на базе кардиологического отделения Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва). Критерии включения в исследование: возраст пациентов младше 18 лет; соответствие ультразвуковым критериям некомпактного миокарда: двуслойная структура миокарда левого желудочка (ЛЖ), состоящая из выстланного эндотелием некомпактного слоя — множества трабекул, разделенных лакунами и сообщающихся с полостью ЛЖ, и подлежащего компактного слоя миокарда, однородной структуры; отношение толщины некомпактного слоя к компактному более 2 (измерения в конце диастолы по короткой оси ЛЖ или в четырехкамерной позиции); заполнение межтрабекулярных пространств кровью из полости ЛЖ и визуализация кровотока по персистирующим синусоидам в режиме цветового

доплеровского картирования; ремоделирование миокарда по дилатационному фенотипу.

В исследование не включали больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, приводящей к увеличению постнагрузки на миокард ЛЖ, с сопутствующими болезнями накопления, занимавшихся в прошлом профессиональным спортом.

Набор материала и наблюдение за пациентами проходили в период с октября 2011 г. по май 2015 г. Была также проведена обработка предшествующих историй болезни (январь 2005 г. — сентябрь 2011 г.). В течение периода наблюдения все пациенты получали комплексную симптоматическую терапию хронической сердечной недостаточности. Лечение подбирали в период первой госпитализации с корректировкой в последующие госпитализации с учетом состояния, веса пациента, новых данных обследований и ответа на ранее подобранную терапию.

Первичной конечной точкой исследования являлся летальный исход. Сведения о каждом пациенте на момент окончания исследования были уточнены с целью регистрации всех случаев смерти, в том числе произошедших в межгоспитальный период. В случае отсутствия информации о состоянии пациента мы связывались с педиатром, наблюдавшим ребенка по месту жительства, а также отправляли запрос данных медицинской документации в лечебное учреждение, где ребенок был обследован.

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование в каждую госпитализацию. Для анализа были использованы следующие эхокардиографические показатели: конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ соответственно), толщина задней стенки левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, индекс массы миокарда ЛЖ, фракция выброса, систолическое давление в легочной артерии. Фракцию выброса измеряли по методике Симпсона и Тейхольца, однако с учетом архивных данных, содержащих преимущественно второй показатель, при корреляционном анализе были использованы значения фракции выброса по Тейхольцу. Было измерено число некомпактных сегментов миокарда ЛЖ. Сегмент миокарда ЛЖ с наибольшей толщиной стенки был использован для измерения соотношения толщины некомпактного и компактного слоев (НК/К).

Для выявления клинически значимых нарушений ритма сердца и проводимости пациенты проходили суточное мониторирование ЭКГ.

Регистрировали случаи тромбообразования, произошедшие во время наблюдения в НЦЗД, а также в период между поступлениями в клинику, зафиксированные в медицинской документации.

Расчет необходимого объема выборки предварительно не проводился. Статистический анализ выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 20 (IBM, США). Проверка нормальности распределения значений количественных признаков проведена с использованием критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении значений указаны средние арифметические величины и

стандартное отклонение, в случае отсутствия нормального распределения — медиана и интерквартильный размах (ИКР). При анализе данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы для объединения пациентов по группам, исходя из их сходства по измеренным признакам, применяли иерархический кластерный анализ. После формирования кластеров для каждого из них с помощью методов описательной статистики рассчитывали средние или относительные показатели, соответствующие анализируемым признакам, которые затем сравнивались друг с другом. Для оценки влияния факторов на функцию выживаемости применяли метод регрессии Кокса.

Результаты и их обсуждение. За указанный период мы наблюдали 48 пациентов с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда в возрасте от 2 мес до 17 лет 7 мес, из них 20 (41,7%) девочек. Впервые изменения со стороны сердца (дебют заболевания) были обнаружены в среднем на 13-м мес жизни (ИКР — от 3,25 до 69,5 мес). 27 (56,2%) пациентов поступили в стационар с клинической симптоматикой сердечной недостаточности. У 21 (43,7%) пациента при обнаружении патологии со стороны сердца не было клинических проявлений болезни, т.е. изменения были выявлены случайным образом при выполнении эхокардиографии (ЭхоКГ). В этом случае следующие причины послужили поводом к назначению ЭхоКГ в двух группах: пренатальное обнаружение множественных пороков развития на ультразвуковом исследовании ($n=1$; 2,1%), кардиомегалия на рентгене ($n=1$; 2,1%), обследование членов семьи пациента с некомпактным миокардом ($n=1$; 2,1%), обследование перед оперативным лечением по поводу косоглазия ($n=1$; 2,1%), скрининговое обследование в родильном доме ($n=2$; 4,2%), нарушения по данным ЭКГ ($n=5$; 10,4%), систолический шум при профилактическом осмотре педиатром или осмотре по причине острого респираторного заболевания ($n=9$; 18,8%), причина неизвестна ($n=1$; 2,1%). Госпитализация в НЦЗД происходила в среднем через 7 мес (ИКР — 3,0—35,8) в возрасте 57 мес (ИКР — 12,3—118,0).

Большинство пациентов ($n=28$; 58,3%) поступили в нашу клинику с направляющим диагнозом «дилатационная кардиомиопатия», 12 (25%) пациентов — с подозрением на некомпактный миокард, остальные дети были направлены с указанием следующих диагнозов: «кардит» ($n=3$; 6,25%), «дивертикул левого желудочка/рабдомиома?» ($n=1$; 2,1%), «состояние после перенесенного инфаркта миокарда» ($n=1$; 2,1%), «врожденный порок сердца» ($n=2$; 4,2%).

Наибольшую долю среди пациентов с некомпактным миокардом составили случаи с поражением только ЛЖ ($n=39$, 81,3%), у 9 (18,7%) детей отмечалась выраженная трабекулярность также и правого желудочка. Среднее значение максимального соотношения толщины НК/К составило $4,85 \pm 0,19$, диапазон значений составлял от 2,8 до 7,7.

У 36 (75,0%) детей не было обнаружено сопутствующих врожденных пороков сердца, таким образом, они страдали изолированной формой некомпактного миокарда. У 12 (25,0%) детей была

установлена неизоллированная форма некомпактно-го миокарда. В числе сопутствующих врожденных пороков сердца диагностированы (по 1 случаю) аномалия Эбштейна, недостаточность митрального клапана, аномальная аркада митрального клапана и «парашютный» митральный клапан, гипоплазия ЛЖ, межпредсердное сообщение, открытый аортальный проток ($n=3$, из них у 1 пациента выявлена коронаро-левожелудочковая фистула), дефект межжелудоч-ковой перегородки ($n=4$).

В группе детей с некомпактным миокардом у 4 (8,3%) из них отмечена синдромальная патология, у 1 ребенка диагностирован синдром делеции короткого плеча — хромосомы 5 (синдром «кошачьего крика») и болезнь Гиршпрунга, ректальная форма. Второй ребенок страдал синдромальной формой множественных врожденных пороков развития, в том числе имел врожденный порок головного мозга в виде шизэнцефалии и аномалии развития средин-ных структур. У третьего пациента диагностирована врожденная окклюзионная гидроцефалия с чертами VATER-ассоциации, а также другие множественные врожденные пороки развития. Клиническая картина четвертого пациента позволила диагностировать микроделеционный синдром. Все 4 пациента стра-дали грубой задержкой психомоторного развития. У 2 (4,2%) детей обнаружены лицевой дисморфизм и множественные стигмы дизэмбриогенеза. Кроме того, 2 (4,2%) детей имели врожденные пороки раз-вития: двустороннюю полную расщелину верхней губы и нёба ($n=1$) и эктродактилию большого пальца правой кисти ($n=1$).

В группе пациентов с некомпактным миокардом мы наблюдали 1 (2,1%) ребенка с митохондриаль-ной кардиомиоэнцефалопатией. У пациента обнаружены точковые мутации в митохондриальном геноме T1191C в гене 12SPHK, миссенс-мутация G9056A в гене ATP6 синтазы Ala177Thr, мутация G12309A в гене tRNA^{Leu}. Ребенок умер в хирур-гическом стационаре при подготовке к операции по установке электрокардиостимулятора. Еще у 1 (2,1%) пациента была заподозрена первичная митохондриальная недостаточность, не подтверж-денная генетическим анализом. 1 (2,1%) ребенку при осмотре психоневрологом было рекомендо-вано проведение электромиографии в связи с вы-раженной мышечной гипотонией, однако пациент погиб в межгоспитальный период до проведения исследования.

У 2 (4,2%) детей с некомпактным миокардом диагностирована эпилепсия, в 1 случае, вероятно, посттравматического происхождения.

В группе наблюдения мы обнаружили 3 семей-ных случая некомпактного миокарда, в 1 из них оба сибса вошли в исследование. У 3 детей родствен-ники страдали дилатационной кардиомиопатией. Другие состояния, отягощающие наследственный анамнез: нарушения ритма сердца ($n=3$; 6,25%), острый мозговой инсульт ($n=6$; 12,5%), врожденные пороки сердца ($n=7$; 14,6%), неуточненные болезни сердечно-сосудистой системы ($n=6$; 12,5%), смерть родственника в результате неуточненного состояния здоровья ($n=6$; 12,5%).

За период наблюдения летальный исход при некомпактном миокарде был зарегистрирован в 11 (22,9%) случаях. Патоморфологическое исследова-ние было доступно в 3 случаях с подтверждением диагноза «некомпактный миокард».

При поиске факторов, обладающих прогностиче-ской значимостью, мы использовали клинико-анам-нестические данные выборки: пол пациента, возраст дебюта, характер обнаружения заболевания (слу-чайное/на основании клинической симптоматики), возраст на момент первой госпитализации в нашу клинику, а также данные исследований: эхокардио-графии и холтеровского мониторирования. Ниже мы приводим результаты указанных исследований.

По данным эхокардиографии на момент первой госпитализации среднее значение фракции выброса было равно $37,4 \pm 1,7$, среднее значение КДР ЛЖ со-ставило $144,9 \pm 3,9$, а КСР ЛЖ — $187,1 \pm 6,6$.

По данным холтеровского мониторирования зарегистрированы следующие нарушения ритма сердца и проводимости: феномен предвозбуждения ($n=25$; 52,1%), атриовентрикулярная блокада 1—2-й степени ($n=13$; 27,1%) атриовентрикулярная дис-социация ($n=4$; 8,3%), нарушения деполяризации желудочков ($n=8$; 16,7%), суправентрикулярные экстрасистолы ($n=40$; 83,3%), желудочковые экс-трасистолы ($n=33$; 68,8%), парные желудочковые экстрасистолы ($n=20$; 41,6%), политопные желудоч-ковые экстрасистолы ($n=18$; 37,5%), аллоритмия ($n=12$; 25%), пароксизмы желудочковой тахикардии ($n=13$; 27,1%), ускоренный идиовентрикулярный ритм ($n=7$; 14,6%), парасистолия ($n=3$; 6,25%), удлинение интервала Q-T ($n=21$; 43,75%).

С целью изучения взаимосвязи между различны-ми нарушениями ритма сердца и проводимости и по-следующего анализа выживаемости был проведен кластерный анализ с использованием (в качестве меры расстояния) лог-правдоподобия. В результате получены 2 кластера, характеризующиеся следующи-ми значениями частоты признаков (таблица).

Из таблицы следует, что второй кластер пациен-тов отличался более высокой частотой таких при-знаков, как желудочковая экстрасистолия ($p<0,001$), аллоритмия ($p<0,001$), желудочковая тахикардия ($p<0,001$) и ускоренный идиовентрикулярный ритм ($p=0,002$). Силуэтная мера связности и разделе-ния кластеров составила 0,4, что соответствовало среднему качеству кластеров. Распределение ана-лизируемых предикторов по важности для разделе-ния пациентов на кластеры представлено на рис. 1.

Согласно представленной диаграмме, самыми важными критериями разделения пациентов на кла-стеры явились наличие желудочковой экстрасисто-лии и пароксизмальная желудочковая тахикардия. Показатели важности для указанных предикторов принимали значения от 0,5 и выше. Информация о принадлежности пациентов к одному из кластеров использовалась для последующего анализа выжива-емости наряду с другими факторами. Второй кластер считался нами менее благополучным, чем первый.

Летальный исход произошел в 11 (22,9%) слу-чаях в группе детей с некомпактным миокардом. Патоморфологическое исследование произведено

Частота аритмий и нарушений проводимости в кластерах

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

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



Рис. 1. Распределение предикторов разделения пациентов основной группы на кластеры по важности

в трех случаях, в двух из которых основной диагноз подтвержден. При изучении факторов, обладающих прогностической значимостью, анализ выживаемости пациентов с некомпактным миокардом проводился с использованием метода регрессии Кокса. Полученная в результате исключения незначимых факторов регрессионная модель включала в себя 4 независимые переменные: возраст пациента на момент начала заболевания, форму некомпактного миокарда (изолированная или неизолированная), принадлежность к кластеру по данным холтеровского мониторирования ЭКГ и наличие тромбоза в периоде наблюдения/в анамнезе. Статистическая значимость полученной

регрессионной модели была оценена при помощи критерия χ^2 , значение которого составило 12,182, что соответствует уровню значимости $p=0,016$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что риск летального исхода увеличивается на 1,9% при увеличении возраста дебюта заболевания на 1 мес. Неизолированная форма основного заболевания отличалась более чем в 4 раза большим риском наступления летального исхода по сравнению с изолированной (риск выше на 302,5%). Принадлежность ко второму кластеру, который был ранее определен нами как неблагоприятный ввиду большей частоты нарушений ритма и проводимости по

данным холтеровского мониторинга ЭКГ, также увеличивала риск летального исхода (на 143,6%). Наличие тромбоза в анамнезе пациента являлось неблагоприятным фактором, увеличивающим риск летального исхода при некомпактном миокарде более чем в 2,5 раза (на 173,3%). На рис. 2 представлена функция дожития для пациентов с изолированной и неизолированной формой некомпактного миокарда.

График функции дожития для пациентов, имеющих изолированную форму некомпактного миокарда, находится значительно выше, чем в случае неизолированной формы заболевания, что свидетельствует о более высоком риске летального исхода среди последних.

Аналогичным образом были построены графики функции дожития пациентов с некомпактным миокардом, относящихся к различным кластерам по данным холтеровского мониторинга ЭКГ (рис. 3).

Также был построен отдельный график, на котором сопоставлены функции дожития в зависимости от наличия тромбоза (рис. 4). График функции дожития, рассчитанный для пациентов, имеющих в анамнезе/периоде наблюдения тромбоз, расположен существенно ниже по сравнению с пациентами, у которых данное осложнение отсутствовало.

При построении регрессионной модели следующие факторы были исключены как незначимые:

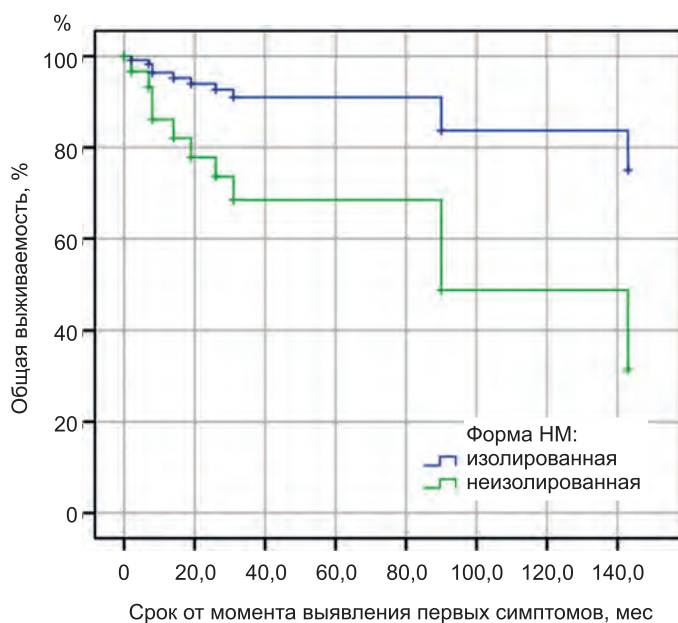


Рис. 2. Зависимость функции дожития от времени, прошедшего с момента выявления первых симптомов, при изолированной/неизолированной форме некомпактного миокарда

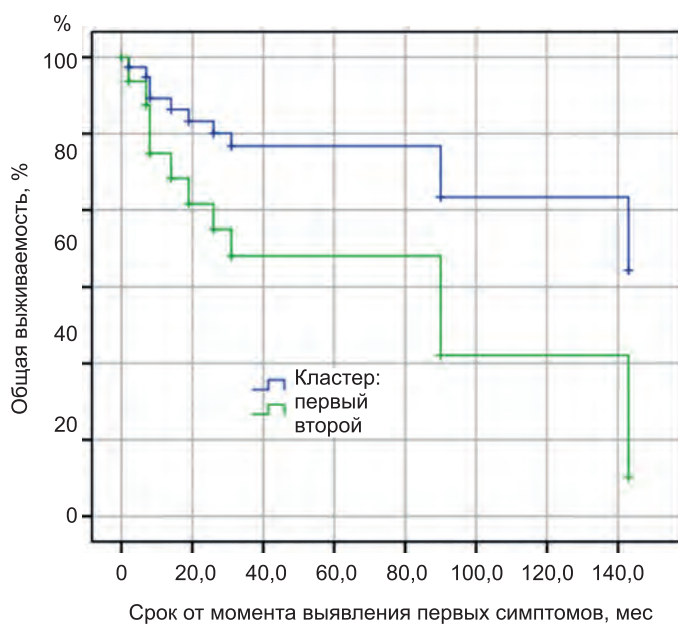


Рис. 3. Зависимость функции дожития от времени с момента обнаружения болезни для пациентов, относящихся к различным кластерам, по данным холтеровского мониторинга ЭКГ

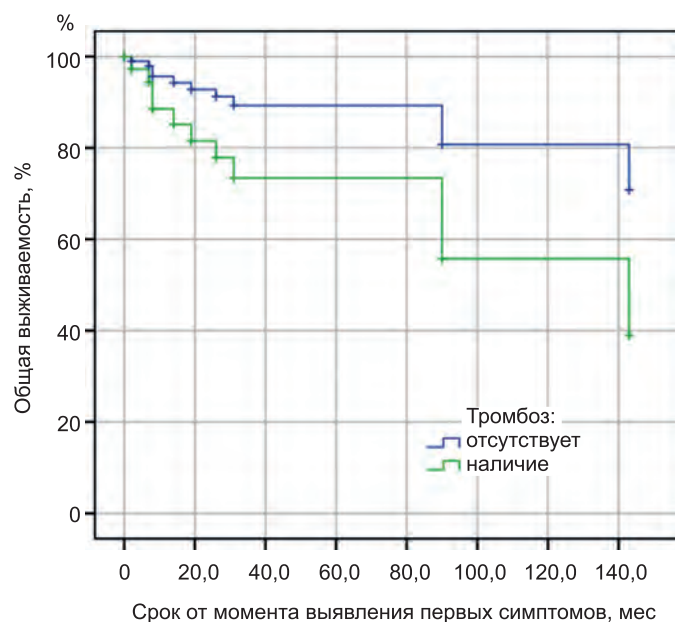


Рис. 4. Зависимость функции дожития от времени с момента обнаружения болезни для пациентов с некомпактным миокардом, в зависимости от наличия тромботических осложнений

пол, характер обнаружения болезни (случайное/на основании клинической симптоматики), возраст на момент первой госпитализации в нашу клинику, максимальное соотношение толщины некомпактного и компактного слоя миокарда, число некомпактных сегментов миокарда, эхокардиографические параметры сердца — КДР ЛЖ и КСР ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, индекс массы миокарда ЛЖ, фракция выброса.

Результаты и их обсуждение. Некомпактный миокард — наиболее новая форма кардиомиопатии, характеризующаяся наличием аномального трабекулярного слоя миокарда желудочков. В связи с тем, что правый желудочек сердца в норме более трабекулярен, термин «некомпактный миокард» чаще всего подразумевает патологию левого желудочка сердца. Некомпактный миокард может сопровождаться дилатацией или гипертрофией левого желудочка [1, 5, 11], врожденными пороками сердца, при этом может развиваться систолическая и диастолическая дисфункция сердца.

По некоторым данным некомпактный миокард является третьей по частоте кардиомиопатией [13]. В последние годы количество диагностированных случаев заболевания во всем мире значительно возросло [14]. Улучшились визуализационные методики, позволяющие увидеть трабекулярность миокарда желудочков. Информированность кардиологов и специалистов ультразвукового исследования о данной патологии все еще остается недостаточной, но отмечается рост осведомленности о заболевании. Мы можем предположить, что до появления информации о заболевании, выделения некомпактного миокарда как отдельной патологии и разработки диагностических критериев болезни пациенты с некомпактным миокардом и ремоделированием сердца по дилатационному типу входили в группу детей с диагнозом «дилатационная кардиомиопатия».

Проанализирована клиническая картина, данные лабораторно-инструментальных методов обследования 48 детей с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда. На сегодняшний день это самое крупное исследование некомпактного миокарда в популяции детей, проживающих на территории Российской Федерации. В результате проведенного анализа выживаемости нами были выявлены факторы, влияющие на вероятность летального исхода при дилатационном фенотипе заболевания у детей: возраст на момент обнаружения первых признаков заболевания, наличие сочетанных врожденных пороков сердца, принадлежность пациента к одному из кластеров по данным суточного мониторинга ЭКГ, характеризуемого более высокой частотой желудочковых нарушений ритма, наличие тромботических осложнений в анамнезе.

Для возраста на момент выявления первых признаков заболевания продемонстрирована следующая зависимость: чем младше был ребенок на момент обнаружения патологии сердечно-сосудистой системы, т.е. чем раньше происходила манифестация заболевания, тем лучше прогноз для пациента. Brescia et al., наблюдавшие 242 пациентов с различными фенотипами некомпактного миокарда, считают, что дети, манифестировавшие на первом году жизни, имели значительно более высокий уровень летальности [5], что противоречит нашим наблюдениям. При этом презентация на первом году жизни с систолической дисфункцией и с желудочковыми аритмиями предсказывала особенно плохой прогноз с 12-кратным возрастанием риска наступления летального исхода [5]. Существует также третий вариант заключения на этот счет: Jefferies et al. в исследовании 155 детей с некомпактным миокардом обнаружили, что возраст ребенка на момент постановки диагноза отличался между фенотипическими группами, но после учета

вида ремоделирования не показал прогностической значимости в отношении летального исхода или трансплантации [1]. В работе McMahon et al. (56 пациентов) возраст ребенка на момент презентации также не влиял на смерть/трансплантацию сердца [7]. Противоречивость изложенных данных требует продолжения исследований для уточнения прогностической роли возраста манифестации заболевания.

Более высокий риск летального исхода для неизолированной формы некомпактного миокарда по сравнению с изолированной, вероятно, обусловлен дополнительной нагрузкой на системную гемодинамику и функцию сердца, создаваемой сопутствующими врожденными пороками сердца. Неблагоприятная прогностическая роль неизолированной формы некомпактного миокарда также подтверждается работой Punn et al. [8].

Принадлежность пациента ко второму, более неблагоприятному кластеру (по данным холтеровского мониторирования) стала третьим прогностическим фактором. Две группы пациентов были получены в результате кластерного анализа. Статистически самым важным критерием разделения пациентов на два кластера стало наличие желудочковых нарушений ритма (желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия). Аналогичные результаты в отношении прогностического значения аритмий получены Brescia et al., в работе которых риск летального исхода увеличивался при наличии аритмий, с четырехкратным его возрастанием среди детей с документированной желудочковой тахикардией [5]. Подобное прогностическое влияние нарушений ритма выглядит закономерным и позволяет предположить, что наличие желудочковых нарушений ритма может, во-первых, отражать неблагоприятное функциональное состояние миокарда, а во-вторых, послужить причиной внезапной сердечной смерти. Однако для взрослых пациентов с некомпактным миокардом Oechslin et al. такой закономерности не нашли, что, вероятно, связано с меньшей численностью пациентов или же особенностями течения болезни у взрослых больных [13].

Наконец, наличие тромбоза полостей сердца/крупных артерий в анамнезе ребенка также повышало риск смертельного исхода. Тромбоэмболические осложнения являются одним из распространенных проявлений некомпактного миокарда во взрослой популяции [13]. Кроме того, непосредственно хроническую сердечную недостаточность также традиционно связывают с повышенным риском тромбоэмболических событий [14]. Выдвинуто предположение, что при некомпактном миокарде к тромбозу могут дополнительно предрасполагать турбулентный поток крови и участки застоя крови в желудочках, обусловленные патологическими трабекулами [15]. Как известно, тромбоэмболические осложнения ухудшают течение заболевания и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью [16]. Таким образом, выявленная взаимосвязь между тромботическими осложнениями и риском летального исхода у детей с некомпактным мио-

кардом согласовывается с аналогичной закономерностью в целом для пациентов с заболеваниями сердца.

Ограничения исследования. Данное исследование проведено в специализированном центре, в связи с чем выводы могут оказаться недостаточно универсальными по отношению к общей популяции пациентов с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда. Дебют заболевания оценивался нами исходя из данных анамнеза и медицинской документации, в связи с чем может содержать некоторые неточности. К тому же в работе были дополнительно проанализированы архивные материалы, поэтому не были использованы измерения фракции выброса по Симпсону, которые наиболее удобны для измерения сократительной функции у детей с ремоделированием миокарда по дилатационному фенотипу. Диагностические критерии некомпактного миокарда разнятся, универсальные критерии остаются предметом обсуждения, ввиду чего изученная в различных работах патология может отличаться.

Заключение. Установлено, что чем раньше происходит дебют заболевания у пациента с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда, тем меньше риск летального исхода. Выявлены также следующие предикторы летального исхода при данном заболевании: неизолированная форма некомпактного миокарда, наличие желудочковых нарушений ритма сердца (парные желудочковые экстрасистолы, политопные желудочковые экстрасистолы, желудочковая тахикардия), наличие тромботических осложнений. Полученные данные позволяют определить группы пациентов с высоким риском летального исхода.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry / J.L. Jefferies, J.D. Wilkinson, L.A. Sleeper [et al.] // J. Card. Fail. — 2015. — Vol. 21 (11). — P.877—884.
2. Complications of noncompaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study / C. Lilje, V. Razek, J.J. Joyce [et al.] // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27 (15). — P.1855—1860.
3. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood / R. Wald, G. Veldtman, F. Golding [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 15, № 94 (12). — P.1581—1584.
4. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy

- / R.H. Pignatelli, C.J. McMahon, W.J. Dreyer [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 25, № 108 (21) — P.2672—2678.
5. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center / S.T. Brescia, J.W. Rossano, R. Pignatelli [et al.] // *Mortality Circulation*. — 2013. — Vol. 127 (22). — P.2202—2208.
 6. Isolated noncompaction cardiomyopathy / R. Engberding, C. Stöllberger, P. Ong [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2010. — Vol. 107 (12). — P.206—213.
 7. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children: characterisation of clinical status using tissue Doppler-derived indices of left ventricular diastolic relaxation / C.J. McMahon, R.H. Pignatelli, S.F. Nagueh [et al.] // *Heart*. — 2007. — Vol. 93 (6). — P.676—681.
 8. *Punn, R.* Cardiac segmental analysis in left ventricular noncompaction: experience in a pediatric population // R. Punn, N.H. Silverman // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2010. — Vol. 23 (1). — P.46—53.
 9. Non-compacted cardiomyopathy: clinical-echocardiographic study / N. Espinola-Zavaleta, M.E. Soto, L.M. Castellanos [et al.] // *Cardiovasc. Ultrasound*. — 2006. — Vol. 26 (4). — P.35.
 10. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: A CMR Study / M.S. Amzulescu, M.F. Rousseau, S.A. Ahn [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. — 2015. — Vol. 8 (8). — P.934—946.
 11. *Сильнова, И.В.* Ультразвуковая диагностика некомпактного миокарда у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сильнова Ирина Вячеславовна. — М., 2012. — 46 с.
 12. Long-term follow-up of patients with isolated left ventricular noncompaction: role of electrocardiography in predicting poor outcome / J. Steffel, D. Hürlimann, M. Namdar [et al.] // *Circ. J.* — 2011. — Vol. 75 (7). — P.1728—1734.
 13. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia / A.W. Nugent, P.E. Daubeney, P. Chondros [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348 (17). — P.1639—1646.
 14. Isolated Noncompaction of the Left Ventricle in Adults / A. Hussein, A. Karimianpour, P. Collier, R. Krasuski // *Am. Coll. Cardiol.* — 2015. — Vol. 66 (5). — P.578—585.
 15. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis / E.N. Oechslin, C.H. Attenhofer Jost, J.R. Rojas [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36 (2). — P.493—500.
 16. *Dotsenko, O.* Antithrombotic therapy in patients with chronic heart failure: rationale, clinical evidence and practical implications / O. Dotsenko, V.V. Kakkar // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5 (2). — P.224—231.
- paediatric population: a prospective study. *Eur Heart J.* 2006; 27 (15): 1855—1860.
3. Wald R, Veldtman G, Golding F, Kirsh J, McCrindle B, Benson L. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood. *Am J Cardiol.* 2004; 94 (12): 1581—1584.
 4. Pignatelli RH, McMahon 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; 25: 108(21): 2672—2678.
 5. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA, Denfield SW, Dreyer WJ, Smith O, Towbin JA, Kim JJ. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation.* 2011; 127 (22): 2202—2208.
 6. Engberding R, Stöllberger C, Ong P, Yelbuz TM, Gerecke BJ, Breithardt G. Isolated noncompaction cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107 (12): 206—213.
 7. McMahon CJ, Pignatelli RH, Nagueh SF, Lee VV, Vaughn W, Valdes SO, Kovalchin JP, Jefferies JL, Dreyer WJ, Denfield SW, Clunie S, Towbin JA, Eidem BW. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children: characterisation of clinical status using tissue Doppler-derived indices of left ventricular diastolic relaxation. *Heart.* 2007; 93 (6): 676—681.
 8. Punn R, Silverman NH. Cardiac segmental analysis in left ventricular noncompaction: experience in a pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23 (1): 46—53.
 9. Espinola-Zavaleta N, Soto ME, Castellanos LM, Játiva-Chávez S, Keirns C. Non-compacted cardiomyopathy: clinical-echocardiographic study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006; 26 (4): 35.
 10. Amzulescu MS, Rousseau MF, Ahn S A, Boileau L, de Meester de Ravenstein C, Vancaeynest D, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Pouleur AC, Gerber BL. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: A CMR Study *JACC. Cardiovasc Imaging.* 2015; 8 (8): 934—946.
 11. Sil'nova IV. Ul'trazvukovaja diagnostika nekompaktnogo miokarda u detej [Ultrasound diagnostics in children with noncompaction myocardium]. Avtoref Dis Kand Med Nauk [Candidate of medical science dissertation' abstract]. 2012: 23 p.
 12. Steffel J, Hürlimann D, Namdar M, Despotovic D, Kobza R, Wolber T, Holzmeister J, Haegeli L, Brunckhorst C, Lüscher T F, Jenni R, Duru F. Long-term follow-up of patients with isolated left ventricular noncompaction: role of electrocardiography in predicting poor outcome. *Circ J.* 2011; 75 (7): 1728—1734.
 13. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, Davis AM, Kahler SG, Chow CW, Wilkinson JL, Weintraub RG. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003; 348 (17): 1639—1646.
 14. Hussein A, Karimianpour A, Collier P, Krasuski RA. Isolated Noncompaction of the Left Ventricle in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66 (5): 578—585.
 15. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (2): 493—500.
 16. Dotsenko O, Kakkar VV. Antithrombotic therapy in patients with chronic heart failure: rationale, clinical evidence and practical implications. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 (2): 224—231.

REFERENCES

1. 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—884.
2. Lilje C, Razek V, Joyce JJ, Rau T, Finckh BF, Weiss F, Habermann CR, Rice JC, Weil J. Complications of noncompaction of the left ventricular myocardium in a