

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Павленко Екатерина Вадимовна

**Синдром некомпактного миокарда левого желудочка у взрослых: клинические варианты,
возможности комплексной диагностики,
течение и исходы**

14.01.05 - Кардиология

14.01.13 - Лучевая диагностика и лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Недоступ Александр Викторович

доктор медицинских наук, профессор

Седов Всеволод Парисович

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Определение и эпидемиология некомпактного миокарда левого желудочка.....	9
1.2. Историческая справка	12
1.3. Этиология и патогенез НКМ ЛЖ.....	12
1.3.1. Теории возникновения НКМ ЛЖ.....	12
1.3.2. Патофизиология НКМ.....	15
1.3.3. Генетика НКМ.....	16
1.4. Клинические проявления НКМ.....	23
1.5. Диагностика НКМ	26
1.6. Тактика ведения пациентов с НКМ	34
1.7. Регистры взрослых больных с НКМ. Результаты наблюдения.	35
1.8. Частота и роль сопутствующего миокардита у пациентов с НКМ.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения	40
2.2. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование	40
2.2.1. Группа НКМ.....	40
2.2.2. Группа ПТ.....	42
2.3. Методы обследования	43
2.4. Методика проведения исследования	48
2.5. Методы статистической обработки	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
3.1. Общая клиническая характеристика больных группы НКМ в сопоставлении с группой ПТ	52
3.1.1. Общая клиническая характеристика больных с НКМ	52
3.1.2. Общая клиническая характеристика больных с ПТ	54
3.1.3. Оценка статистической достоверности различий в частоте клинических проявлений у пациентов в группе НКМ и группе ПТ	55
3.2. Общая характеристика клинических вариантов (сценариев диагностики) НКМ ЛЖ.....	57
3.2.1. Бессимптомный клинический вариант	59
3.2.2. Аритмический вариант.....	61
3.2.3. «Ишемический» вариант (НКМ под маской ИБС).....	66
3.2.4. ДКМП.....	67

3.2.5. Острый/подострый миокардит	71
3.2.6. НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями	75
3.3. Характеристика пациентов группы НКМ с выявленными НКМ-ассоциированными мутациями в сопоставлении с пациентами без выявленных мутаций	80
3.3.1. Результаты генетической диагностики у пациентов с НКМ	80
3.3.2. Сравнительная характеристика пациентов с выявленными патогенными мутациями в НКМ-ассоциированных генах и пациентов без мутаций.....	82
3.4. Влияние сопутствующего миокардита на клиническую картину	83
3.4.1 Сравнение исходных клинических, структурно-функциональных показателей и основных конечных точек у больных НКМ в зависимости от наличия/отсутствия миокардита	84
3.4.2. Сравнение исходных показателей и конечных точек у больных с сочетанием НКМ и миокардита и у больных с НКМ без миокардита внутри отдельных клинических вариантов	88
3.4.3 Сравнение структурно-функциональных, клинических показателей и основных конечных точек между больными с миокардитом группы НКМ и группы ПТ.....	95
3.5. Влияние отсроченного накопления контрастного вещества на течение и исходы в группе НКМ.....	99
3.5.1. Оценка связи отсроченного накопления контрастного вещества при МРТ с особенностями клинических проявлений и исходами в группе НКМ	100
3.5.2. Оценка связи отсроченного накопления контрастного вещества при МСКТ с особенностями клинических проявлений и исходами в группе НКМ	102
3.6. Лечение больных НКМ в сопоставлении с группой ПТ.....	104
3.6.1. Спектр и частота назначения кардиотропной и иммуносупрессивной терапии в группе НКМ и группе ПТ.....	104
3.6.2. Интервенционное лечение больных с НКМ и с ПТ	106
3.7. Динамика основных эхокардиографических показателей у больных НКМ и ПТ	106
3.7.1. Динамика основных эхокардиографических показателей среди больных с НКМ ...	106
3.7.2. Динамика основных эхокардиографических показателей среди больных группы ПТ	112
3.7.3. Динамика титров антикардиальных антител у больных группы НКМ.....	113
3.8. Частота неблагоприятных исходов у больных группы НКМ в сопоставлении с группой ПТ	114
3.8.1. Исходы и вмешательства у больных группы НКМ и группы ПТ	115
3.8.2. Частота неблагоприятных исходов у больных группы НКМ в сопоставлении с группой ПТ	116
3.8.3. Сравнение частоты неблагоприятных исходов у больных группы НКМ и группы ПТ в зависимости от наличия миокардита	118
3.9. Клинические примеры	120
3.9.1. Бессимптомный вариант	120

3.9.2. Аритмический вариант	122
3.9.3. НКМ под маской ИБС	123
3.9.4. Вариант с ДКМП (кардиоэмболическая маска).....	125
3.9.5. НКМ на фоне острого/подострого миокардита	127
3.9.6. НКМ в сочетании с другими КМП.....	129
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	132
4.1. Что такое НКМ? Самостоятельная кардиомиопатия или феномен, сопутствующий другому патологическому состоянию?	132
4.2. Клиническая классификация НКМ.....	134
4.2.1. Предшествующие клинические классификации и их противоречия.....	134
4.2.2. Собственный вариант клинической классификации НКМ.....	135
4.2.3. Почему необходимо выделение клинических вариантов НКМ?	138
4.3. Повышенная трабекулярность ЛЖ – вариант нормы или мягкая форма НКМ ЛЖ?	141
4.4. Результаты ДНК-диагностики и роль генетических факторов при различных клинических вариантах НКМ и ПТ.	143
4.4. Частота и роль сопутствующего миокардита у пациентов с НКМ и ПТ	144
4.5. О соотношении генетических и воспалительных механизмов при разных клинических формах НКМ и ПТ.....	146
4.6. Характер прогрессирования заболевания при разных клинических вариантах и влияние различных видов терапии.	147
ВЫВОДЫ.....	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	155
ПРИЛОЖЕНИЕ	172

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. С начала активного изучения явления избыточной трабекулярности миокарда ЛЖ прошло чуть больше 30 лет [58, 92, 148], и до сих пор нет единого мнения о том, чем является некомпактный миокард левого желудочка (НКМ ЛЖ). Согласно одной из классификаций кардиомиопатий (КМП) [43], НКМ ЛЖ — генетически гетерогенная первичная кардиомиопатия, которая характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими, выстланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов. В связи с данными об увеличивающейся частоте выявления признаков НКМ ЛЖ (с 0,014% в первых исследованиях [120] до 43% [191]) стало накапливаться всё больше вопросов о самой сущности НКМ ЛЖ (является ли он отдельной КМП или развивается вторично в ответ на различные физиологические/патологические процессы), тактике ведения и стратификации риска у таких пациентов.

НКМ встречается как у детей, так и у взрослых, может быть изолированным либо сочетаться с другими врожденными заболеваниями сердца и другими КМП и отличается выраженным клиническим полиморфизмом. Учитывая неопределённость в отношении нозологической сущности и возможную этиологическую гетерогенность, оптимальным на данный момент термином для обозначения НКМ ЛЖ, на наш взгляд, является синдром. Клиническая картина синдрома НКМ полиморфна, от бессимптомного течения до «классической» триады, включающей в себя хроническую сердечную недостаточность (ХСН), нарушения ритма и тромбоэмболические осложнения. Большинство описаний НКМ представлено единичными случаями, когортные наблюдения с оценкой состояния в динамике немногочисленны. Не установлено значение генетической диагностики в верификации НКМ, не изучены особенности течения и исходы при различных клинических вариантах НКМ (при изолированном характере НКМ или его развитии на фоне других кардиомиопатий, врождённых пороков сердца, ишемической болезни сердца (ИБС)). Практически отсутствуют описания сочетаний миокардита и синдрома НКМ – не разработана диагностика миокардита на фоне НКМ, не изучены особенности спектра антикардиальных антител у больных с изолированным НКМ и сочетанным миокардитом, не установлено влияние миокардита на прогноз НКМ. В единичных работах обсуждаются гипотеза вторичного происхождения НКМ у больных с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ и возможность его обратного развития в результате лечения [174], [55]. Не ясно значение пограничного повышения трабекулярности ЛЖ.

Цель исследования: изучить клинические варианты и возможности комплексной (инструментальной, генетической, морфологической, лабораторной) диагностики синдрома НКМ ЛЖ у взрослых, особенности течения и исходы.

Задачи исследования:

- 1) Изучить клинические варианты синдрома НКМ ЛЖ у взрослых в зависимости от ведущих клинических проявлений и наличия сопутствующих заболеваний сердца.
- 2) Оценить частоту выявления НКМ с помощью различных визуализирующих методик - эхокардиографии (ЭхоКГ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, оценить влияние отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде на течение НКМ, а также изучить возможности генетической диагностики в верификации диагноза НКМ.
- 3) Изучить возможность сочетания синдрома НКМ и миокардита с применением морфологического исследования сердца, особенности спектра антикардиальных антител у этих больных в сравнении с изолированным вариантом НКМ и группой ПТ.
- 4) Изучить особенности течения, скорость прогрессирования симптомов, частоту развития неблагоприятных исходов у пациентов с различными клиническими вариантами синдрома НКМ левого желудочка, в том числе при его сочетании с миокардитом, и уточнить клиническую классификацию синдрома НКМ у взрослых.
- 5) Оценить эффективность комплексного лечения синдрома НКМ (терапия ХСН, лечение сопутствующего миокардита, имплантация ресинхронизирующих устройств) и разработать рекомендации по наблюдению больных с НКМ.

Научная новизна исследования:

- 1) Впервые в России проводится проспективное когортное исследование большого числа больных с НКМ и повышенной трабекулярностью (ПТ) ЛЖ с выделением клинических вариантов. Дополнена первая российская классификация синдрома НКМ ЛЖ.
- 2) Впервые изучены особенности течения и исходов у больных с НКМ ЛЖ в зависимости от клинического варианта и наличия сопутствующего миокардита.
- 3) Впервые произведено сравнение особенностей клинической картины, результатов ДНК-диагностики и исходов между больными с НКМ и с ПТ ЛЖ, которое позволило уточнить природу и клиническое значение ПТ.
- 4) Впервые изучена возможность сочетания синдрома НКМ и миокардита с применением морфологического исследования сердца, особенности спектра антикардиальных антител у больных с НКМ и миокардитом в сравнении с изолированным вариантом НКМ.

- 5) Впервые продемонстрировано положительное влияние назначения кардиотропной терапии больным с НКМ на прогноз, доказана целесообразность лечения сопутствующего миокардита.

Практическая значимость исследования:

- 1) Определены клинические группы больных, которым целесообразно проведение обследования, направленное на исключение НКМ.
- 2) Показана необходимость учёта клинической картины и семейного анамнеза наряду с данными визуализирующих исследований для принятия решения о наличии НКМ, особенно при недостижении количественных критериев НКМ.
- 3) Показана целесообразность применения предложенной клинической классификации НКМ для определения тактики ведения пациентов с НКМ или ПТ ЛЖ и их прогноза.
- 4) Продемонстрирована значимость диагностики сопутствующего миокардита у больных с НКМ, показана целесообразность проведения его специфического лечения.
- 5) Показана эффективность раннего назначения кардиотропной терапии больным с НКМ с различными исходными показателями систолической функции ЛЖ.
- 6) Определены частота проведения и объём обследования при наблюдении больных с НКМ, а также ПТ ЛЖ, в том числе показана целесообразность ДНК-диагностики не только при НКМ, но и при ПТ.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1) Некомпактный миокард (НКМ) является клинически гетерогенным синдромом. Выделено 6 клинических вариантов НКМ у взрослых: бессимптомный, аритмический («идиопатические» аритмии), ишемический («ИБС»), синдром ДКМП, НКМ у больных с острым/подострым миокардитом, НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями.
- 2) НКМ следует исключать у всех больных с «идиопатическими» аритмиями, синдромом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), стенокардией/инфарктом миокарда при неизмененных коронарных артериях, а также с предполагаемым миокардитом, особенно при отягощённом по кардиомиопатиям семейном анамнезе. Наряду с ЭхоКГ необходимо выполнение как минимум одного из визуализирующих исследований (МСКТ или МРТ сердца с в/в контрастированием).
- 3) Прогноз заболевания в значительной степени определяется клиническим вариантом НКМ и наличием сопутствующего миокардита.
- 4) Повышенная трабекулярность (ПТ) миокарда обладает сходными с НКМ клиническими проявлениями и должна рассматриваться как более мягкая форма НКМ.

- 5) Назначение кардиотропной терапии пациентам с НКМ даже при сохранной ФВ ЛЖ и лечение сопутствующего миокардита способствуют достоверному улучшению сократительной способности миокарда ЛЖ.

Апробация работы:

Результаты диссертационного исследования доложены на конкурсе молодых учёных 58й Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции Национального медицинского исследовательского центра кардиологии МЗ РФ «Новые вызовы и новые решения в кардиологии» (Москва, 2018 г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018 г.), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Heart Failure Congress, Афины, май 2019 г.), конгрессе Кардиостим (Санкт-Петербург, 2020 г.).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Внедрение результатов исследования

Предложенная классификация синдрома НКМ внедрена в лечебный и учебный процесс Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова и кафедры факультетской терапии № 1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – «кардиология» и 14.01.13 – «лучевая диагностика и лучевая терапия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам паспорта кардиологии 4, 7, 14.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, в которых представлены обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования и заключения; выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и приложения. Диссертация написана на русском языке в объёме 177 страниц, иллюстрирована 41 таблицей, 60 рисунками. В библиографии указан 201 источник литературы, из них 12 отечественных и 189 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и эпидемиология некомпактного миокарда левого желудочка

Некомпактный миокард левого желудочка (НКМ ЛЖ) продолжает оставаться предметом многочисленных дискуссий в международном кардиологическом сообществе, существует много разногласий по поводу самой сущности НКМ, диагностических критериев и его клинических проявлений. В 2006 г. НКМ ЛЖ был отнесён Американской кардиологической ассоциацией (АНА) к первичным генетическим кардиомиопатиям (КМП) [43], а в 2008 г. Европейское общество кардиологов, не занимая чёткой позиции в отношении природы НКМ, обозначило его как неклассифицируемую КМП [36].

В настоящее время некомпактный («губчатый») миокард считается генетически гетерогенной первичной КМП, которая характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими выстланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов [2]. Многие авторы задаются вопросом, можно ли считать данную особенность строения миокарда КМП, основываясь только лишь на данных визуализации сердца [105], принимая во внимание отдельные сведения о высокой распространённости НКМ среди здоровых людей – спортсменов, беременных женщин, представителей различных этнических групп [19]. Недостаточное понимание сущности НКМ делает более правомерным использование описательного термина «некомпактный миокард ЛЖ», нежели «некомпактная кардиомиопатия».

Лишь небольшое число исследований представляют данные по распространённости НКМ ЛЖ [66]. Истинная распространённость НКМ ЛЖ неизвестна. Считавшийся когда-то редкой формой кардиомиопатии, НКМ ЛЖ становится в настоящее время всё чаще диагностируемым. Распространённость НКМ оценивают в диапазоне от 0,014 до 1,3% [142], данные когортных исследований суммированы в Таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Распространённость НКМ по данным когортных исследований

Авторы, год публикации	Исследуемая когорта	Распространённость
Ritter M. и соавт., 1997	37555 пациентов, которым с 1984 по 1993 гг. выполнена эхокардиография (эхоКГ) в Университетском госпитале Цюриха	0,05%
Oechslin E. и соавт., 2000	пациенты эхоКГ-лаборатории университетского госпиталя Цюриха	0,014%
Pignatelli R.H. и соавт., 2003	дети с КМП	9,5% (третья по частоте форма КМП после дилатационной (ДКМП) и ГКМП)

Продолжение таблицы 1.1.

Andrews R.E. и соавт., 2008	дети с ХСН в многоцентровом исследовании в Великобритании	2,8%
Kovacevic-Preradovic T. и соавт., 2009	960 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), обследованных в Университетском госпитале Цюриха с 1987 по 2005 гг.	2,7%, как и распространённость гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП)
Sandhu R., и соавт., 2008	4929 пациентов в американском одноцентровом исследовании частота	0,26% от всех пациентов, 3,7% среди больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВ) меньше 45%
Ronderos R. и соавт., 2016	10857 пациентов аргентинского кардиологического института	0,24% среди всех пациентов; 6,8% среди пациентов с синдромом ДКМП различной этиологии; 24% среди пациентов с идиопатической ДКМП

Таким образом, истинная распространённость НКМ не ясна и зависит от той популяции, в которой проводился отбор (среди всех пациентов, которым была выполнена ЭхоКГ, среди больных с ХСН, кардиомиопатиями, среди детей и т.д.). В общей популяции его выявляемость оценивают на уровне 0,05 – 0,25% в год [90]. Можно предположить, что невысокая распространённость НКМ ЛЖ связана с недооценкой некомпактного слоя при ЭхоКГ и даже при МРТ сердца, кроме того, это может быть обусловлено длительным бессимптомным течением [66]. Существенную разницу в распространённости НКМ ЛЖ в разных исследованиях можно объяснить особенностями диагностики в разных центрах и у разных исследователей. В настоящее время НКМ ЛЖ стал выявляться более часто, что может быть связано с большей осведомлённостью врачей об этом заболевании, улучшением методов визуализации миокарда и рекомендованным осмотром родственников пациентов с НКМ [189].

По результатам недавнего мета-анализа распространённость НКМ оказалась выше, чем это можно было ожидать для редкого заболевания (Рисунок 1.1) [19]. Распространённость НКМ в когортах, где диагноз устанавливался с помощью эхоКГ, была существенно ниже, чем в исследованиях, где НКМ был диагностирован при МРТ (1,28% vs 14,79%). Частота выявления НКМ различалась и в зависимости от состава когорт (больные сердечно-сосудистыми заболеваниями, спортсмены, здоровые добровольцы, больные без сердечно-сосудистых заболеваний, первобеременные женщины, Рисунок 1.1). Также различалась распространённость НКМ в исследованиях, использовавших критерии R. Jenni (2,76%), и в исследованиях, в которых НКМ был диагностирован только на основании соотношения 2:1 некомпактного слоя к компактному (0,56%), различными были данные, полученные при помощи разных МР-критериев диагностики НКМ. Таким образом, выявляемость НКМ зависит от метода исследования, применяемых критериев диагностики и типа когорты. Авторы мета-анализа полагают, что

высокая распространённость НКМ, показанная в МРТ исследованиях, может повлечь гипердиагностику данного состояния и последующее ненужное лечение и наблюдение, и замечают, что перед врачом стоит очень сложная задача не допустить гипердиагностики и потенциального вреда от ненужного лечения и наблюдения, но и не допустить непостановку клинически значимого диагноза.

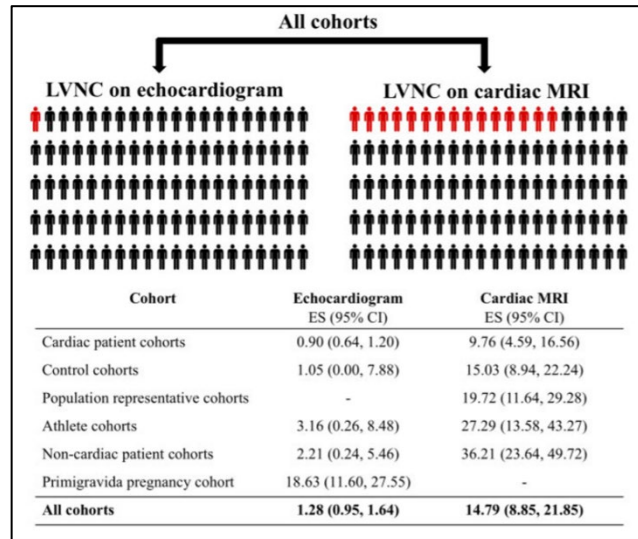


Рисунок 1.1. Различия в распространённости НКМ в зависимости от метода диагностики и состава исследуемой когорты

Примечание. LVNC – НКМ ЛЖ, cardiac MRI – МРТ сердца, cardiac patient cohorts – когорты больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, control cohorts – контрольные когорты, population representative cohorts – когорты здоровых людей, athlete cohorts – когорты спортсменов, non-cardiac patient cohorts – когорты больных без сердечно-сосудистых заболеваний, primigravida pregnancy cohort – когорта первобеременных [19].

При исследовании здоровых волонтеров с повышенным по сравнению с возрастной нормой уровнем натрийуретического пептида (BNP) хотя бы один из принятых в настоящее время МРТ-критериев диагностики НКМ имели 15% из 1480 исследуемых, а все 4 критерия - 1,3%. На основании этого авторами был сделан вывод либо о низкой специфичности данных критериев для НКМ, либо о том, что НКМ является скорее анатомическим фенотипом, а не отдельной кардиомиопатией [198]. Недавние исследования показывают, что распространённость НКМ может достигать в здоровых популяциях 43% [191]. Важно отметить, что у некоторых людей, включая лиц африканского происхождения [61], спортсменов [154] и беременных женщин [165], НКМ выявляется более часто, в связи с чем некоторые исследователи считают НКМ не патологическим процессом, а физиологической адаптацией. В исследовании 5130 детей от 10 до 19 лет перед участием в спортивных соревнованиях НКМ при МРТ (с использованием критериев S.E. Petersen) выявлен с частотой 19,9%, большинство случаев были бессимптомные, лишь у троих человек из 982 была выявлена ДКМП (0,3%) [22].

1.2. Историческая справка

НКМ впервые был описан в 1969 г. R. H. Feldt и соавт., которые при вскрытии трёхмесячной белой девочки с полной транспозицией внутренних органов обнаружили «странный» губчатый миокард в обоих желудочках [23]. Часто цитируемая в качестве первого описания НКМ статья 1926 г. R. T. Grant и соавт. [74] является не первым описанием НКМ, а случаем сохраняющихся (персистирующих) синусоид, так как межтрабекулярные пространства в том случае сообщались с миокардиальными и эпикардиальными сосудами [66]. В статье M. Westwood и соавт. 1975 г., посвящённой 26 случаям фиброэластоза эндокарда, описано обнаружение выступающих трабекул в обоих желудочках при аутопсии [78]. В том же году J. Dusek и соавт. описали 5 детских сердец с губчатым миокардом, содержащим сообщающиеся с полостью ЛЖ межтрабекулярные лакуны; в четырёх из пяти случаев – в сочетании с врождёнными пороками развития сердца [52]. Первое эхокардиографическое выявление повышенной трабекулярности миокарда ЛЖ описали R. Engberding и F. Bender в 1984 г. у 33-летней женщины с одышкой при физической нагрузке [58]. Также единичный случай «персистирующих миокардиальных синусоид», выявленных при двухмерной ЭхоКГ и ангиографии, у 21-летнего пациента опубликован R. Jenni и соавт. в 1986 г. [148]. Термин «некомпактный миокард» как название редкого нарушения эндомиокардиального морфогенеза, характеризующегося многочисленными, чрезмерно выраженными желудочковыми трабекулами и глубокими межтрабекулярными углублениями, впервые использован в наблюдении восьми пациентов с данным состоянием, опубликованном T. K. Chin и соавт. в 1990 г. [92]. Связь межтрабекулярных пространств с коронарными артериями противоречит определению НКМ, и такое состояние получило название персистирующих синусоид [66]. В 1997 г. некомпактный слой миокарда был впервые выявлен при проведении МРТ сердца [75].

1.3. Этиология и патогенез НКМ ЛЖ

1.3.1. Теории возникновения НКМ ЛЖ

Этиология НКМ неизвестна. Одна из гипотез, которая в настоящее время всё больше подвергается сомнению, состоит в том, что данное состояние является результатом нарушения процесса уплотнения трабекул во время эмбриогенеза [28]. Точные молекулярные механизмы, ответственные за регуляцию дифференцировки миокарда желудочков, роста и уплотнения трабекул, изучены недостаточно [59]. Предполагается, что решающую роль в развитии компактного слоя миокарда желудочков играют клетки эпикарда [169].

В эмбриогенезе развитие миокарда желудочка проходит через несколько определённых этапов. Предшественники кардиомиоцитов, происходящие из мезодермального слоя, образуют в эмбрионе срединную трубку, которая дифференцируется в миокард под влиянием различных генетических или гуморальных регуляторов. Вторым этапом является формирование пластинчатых выпячиваний миокарда (трабекул) в просвет желудочка [169]. На этой стадии, до развития коронарной системы кровоснабжения эмбриональный миокард представляет собой сеть из переплетенных волокон, образующих трабекулы с глубокими межтрабекулярными углублениями [52]. Межтрабекулярные углубления сообщаются с полостью левого желудочка, и кровь поступает в миокард через межтрабекулярные пространства [97]. Для развития трабекул необходимы факторы роста нейрегулины, секретируемые эндокардом, и локальная экспрессия рецепторов миокарда ErbB2 и ErbB4 [164]. Другие ангиогенные факторы, экспрессируемые в эндокарде, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста и ангиопоэтин-1, также могут играть роль в процессе желудочковой трабекуляции [171].

Следующим шагом является уплотнение базальных частей этих трабекул, что совпадает по времени с развитием сосудистой коронарной системы из эпикарда. Уплотнение трабекул (компактизация) начинается у человеческого эмбриона к 5 – 8 неделе внутриутробного развития, и к четвертому месяцу беременности уплотненный («компактный») миокард составляет большую часть объёма желудочков (Рисунок 1.2). Процесс уплотнения миокарда происходит от эпикарда к эндокарду и от основания к верхушке сердца, а межтрабекулярные углубления сжимаются до капилляров или сглаживаются и исчезают [97]. Трабекулы эффективно увеличивают соотношение поверхности к объёму, позволяя массе миокарда увеличиваться до становления коронарного кровообращения, а также могут служить для разделения потока крови в виде отдельных желудочковых потоков до образования межжелудочковой перегородки (МЖП). Внешнее коронарное кровоснабжение становится необходимым, когда возрастающая потребность в кровоснабжении не может быть удовлетворена губчатым миокардом, а увеличивающаяся толщина компактного слоя препятствует его адекватному питанию и оксигенации путём диффузии из просвета желудочка [169]. Уплотнение трабекул происходит и в постнатальном периоде вместе с продолжающимся ростом миокарда и повышением внутрисердечного давления. Заключительный процесс – это развитие спирального рисунка волокон миокарда, ответственного за скручивающую природу сокращения [28]. Нарушение скручивания миокарда ЛЖ наблюдается у людей с НКМ [118]. Сократительная динамика желудочка может быть нарушена даже если поражена только небольшая часть стенки [53].

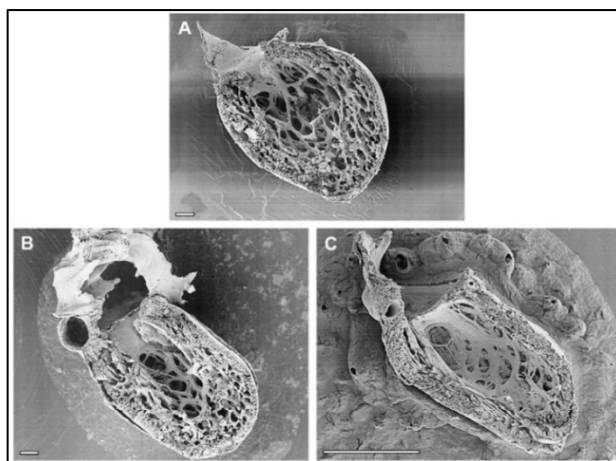


Рисунок 1.2. Процесс уплотнения желудочковых трабекул в ЛЖ эмбриона человека

Обратите внимание на увеличение толщины внешнего компактного слоя.

- А. Многочисленные мелкие трабекулы присутствуют в 6 недель внутриутробного развития.
 В. Трабекулы начинают уплотняться в базальной части в 12 недель, способствуя увеличению толщины компактного слоя, после завершения формирования МЖП.
 С. После завершения уплотнения компактный слой формирует основную массу миокарда [169].

Вместе с тем в литературе регулярно появляются публикации, в которых авторы подвергают сомнению теорию нарушения нормального эмбриогенеза и предполагают возможность существования других, на данный момент неизвестных, причин и механизмов развития заболевания [10]. Результаты некоторых исследований говорят о том, что компактный слой миокарда растёт в процессе эмбриогенеза за счёт собственной пролиферации, а не за счет уплотнения уже существующего трабекулярного слоя [105]. В работе 2016 года авторы выявили существенные различия между трабекулами некомпактного слоя миокарда у пациентов с НКМ и трабекулами в сердце эмбриона человека и пойкилотермных (холоднокровных) позвоночных животных, на основании чего был сделан вывод о том, что НКМ – это не результат «остановки» эмбриогенеза, а самостоятельное нарушение структуры миокарда [182]. Теории нарушенного эмбриогенеза не соответствуют и случаи приобретённого НКМ – у беременных [165], спортсменов [83; 107; 110], описаны случаи возникновения НКМ после антрациклиновой химиотерапии [115] и случаи регресса некомпактного слоя после начала ресинхронизирующей терапии [68; 174]. Повышенная трабекулярность распространена среди спортсменов, но соответствие критериям НКМ встречается значительно реже [20; 30]. Исследования физиологии ЛЖ у спортсменов с повышенной трабекулярностью показали, что трабекулы, особенно в верхушке ЛЖ, помогают перераспределить напряжение и способствуют созданию более высокого ударного объёма [181; 147]. S. Gati и соавт. наблюдали появление повышенной трабекулярности у 25% первородящих женщин с последующим восстановлением нормальной морфологии ЛЖ у 81,2% исследуемых [165]. Спорадические случаи НКМ наблюдаются у пациентов с хронической почечной недостаточностью, развившейся на фоне поликистоза почек [101; 138; 139]. Повышенная трабекулярность и НКМ выявляются у пациентов с серповидно-

клеточной анемией и бета-талассемией [104; 111]. Хотя сложно объяснить патофизиологический механизм, изменения в кровообращении и гиперволемиа, являясь общими чертами для вышеназванных состояний (беременность, почечная недостаточность, анемии), указывают на роль увеличения преднагрузки в развитии избыточной трабекулярности миокарда [165]. Некоторое различие в генетических причинах НКМ даёт основание предполагать различные механизмы возникновения и природу НКМ в целом у взрослых и детей [144].

Таким образом, несмотря на убедительную теорию сохранения некомпактного слоя миокарда из-за нарушений в процессе эмбриогенеза и несомненное наличие первичного, семейного НКМ у детей, всё возрастающее количество доказательств появления НКМ во взрослом возрасте заставляет предположить сосуществование эмбриональной и неэмбриональной (вторичный/приобретённый НКМ) гипотезы происхождения НКМ [2; 25].

1.3.2. Патофизиология НКМ

НКМ является структурной аномалией миокарда ЛЖ, при которой миокард ЛЖ состоит из двух слоёв – губчатого (некомпактного) эндокардиального и уплотнённого эпикардиального, более тонкого, чем некомпактный слой. Губчатый слой представлен трабекулами и межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарными сосудами [188]. Как правило, патологический процесс протекает в одном или нескольких сегментах ЛЖ, преимущественная локализация – область верхушки сердца, средние сегменты нижней и боковой стенок ЛЖ. Многочисленные перемышки-балки вместе с трабекулами формируют широкий некомпактный губчатый слой миокарда, в то время как слой компактного миокарда, способного к сокращению, остаётся тонким. Такая изменённая структура миокарда ЛЖ приводит к ухудшению сократительной способности сердца [10]. Причины систолической дисфункции не совсем ясны, одним из возможных механизмов её возникновения является хроническая ишемия миокарда, обусловленная нарушением микроциркуляции в некомпактном слое [102]. Данные некоторых исследований демонстрируют нарушения перфузии некомпактного слоя – субэндокардиальные дефекты перфузии при НКМ были показаны при МРТ сердца [127], позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [41; 132], сцинтиграфии и при гистологических исследованиях при аутопсии [197]. Диастолическая дисфункция характеризуется нарушением процессов расслабления и заполнения в результате наличия повышенной трабекулярности ЛЖ. В некоторых случаях синдрома НКМ ЛЖ наблюдают чрезмерное образование соединительнотканых волокон в эндокарде, гистологически напоминающее фиброэластоз, что может дополнительно ухудшать диастолическую функцию миокарда [10].

Однако в некоторых работах было показано, что само по себе наличие повышенной трабекулярности ЛЖ, даже отвечающей критериям НКМ, не связано с ухудшением функции миокарда. Такой вывод сделан на основании долгосрочного (9,5 лет) наблюдения 2742 человек из исследования MESA [185]. Также была приведена интересная параллель из области зоологии – в одном исследовании сравнивали работу сердца у хладнокровных позвоночных животных, у которых отмечается высокая трабекулярность миокарда, и у теплокровных позвоночных с более компактным миокардом, различий в показателях гемодинамики между ними выявлено не было [79].

1.3.3. Генетика НКМ

В настоящее время считается, что генетическое тестирование «может быть полезным» для пациентов с клиническим диагнозом НКМ, а также рекомендуется родственникам пробанда в случае выявления у него НКМ-ассоциированной мутации. Ещё несколько лет назад считалось, что патогенные мутации выявляются у относительно небольшого процента пациентов с НКМ (от 15% до 20%) [80]. Однако дальнейшие исследования показали, что частота выявления мутаций может быть намного выше [39; 179]. В работе Р. Richard и соавт. патогенные или вероятно патогенные мутации (4 и 5 класс мутаций) были выявлены у 42% пациентов (40 больных из 95, по 50% мужчин и женщин). Во многих исследованиях отмечается высокая доля наследственных случаев НКМ (от 13 до 64%). Данные по частоте выявления семейных случаев НКМ представлены в Таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Частота выявления семейных случаев среди пациентов с НКМ

Авторы, год публикации	Когорта	Частота семейных случаев
Chin T. K. и соавт., 1990	8 человек в возрасте от 11 мес. до 22,5 лет	2 пары братьев (одна пара родных и другая - одноутробных)
Ichida F. и соавт., 1999	27 детей	44% (с аутосомно-доминантным наследованием в 70% случаев и X-сцепленным рецессивным в 30%)
Pignatelli R. H. и соавт., 2003	36 детей	19%
Hoedemaekers Y. и соавт., 2010 г.	50 пациентов с НКМ и 194 родственника	64%
Probst S. и соавт., 2011 г.	63 взрослых	25%

Примечание. Более низкий процент семейных случаев заболевания в работе Probst S. и соавт. 2011 г., (по сравнению с наблюдением Hoedemaekers Y. и соавт. 2010 г., где семейный характер заболевания прослеживался в 64%, наличие генетического дефекта удалось подтвердить в 50% наблюдений) авторы объясняют неполным семейным скринингом.

В работах, посвящённых генетической основе НКМ, отмечается её значительная гетерогенность – патогенные мутации (в настоящее время известны около 40 – 50 генов, ассоциированных с НКМ) чаще с аутосомно-доминантным типом наследования, реже с X-сцепленным рецессивным, иногда с аутосомно-рецессивным и митохондриальным (описано не менее 40 пациентов с сочетанием митохондриальной патологии и НКМ [43]); также описаны случаи НКМ при хромосомных aberrациях (синдромах Шерешевского-Тернера, Отахара, делеции 1q43, дистальной делеции 5q, мозаичной форме трисомии 22, микроделеционных синдромах Ди Джорджи и Корнелии де Ланге) [9; 66; 178]. До недавнего времени отмечалось отсутствие явной корреляции генотип-фенотип [80]. В первом исследовании с проведением молекулярного генетического анализа (25 взрослых с НКМ, возраст от 19 до 71 года) ни у одного из исследуемых не было выявлено мутации в гене TAZ, в связи с чем был сделан вывод о том, что у взрослых может возникать аутосомно-доминантная форма НКМ, в отличие от случаев X-сцепленного наследования у детей, такое предположение высказывалось и ранее [64; 95].

Гены, обнаружение мутаций в которых ассоциировано с развитием НКМ, кодируют компоненты саркомера, Z-диска, цитоскелета и митохондрий (Рисунок 1.3). Наиболее часто обнаруживаются мутации в генах, ответственных за развитие различных типов кардиомиопатий — гены MYH7, MYBPC3, ACTC1, LMNA, TPM1 и другие, что свидетельствует в пользу этиологической общности первичных КМП и НКМ. Также НКМ был описан у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями: дистрофинопатиями (миодистрофия Дюшена, Беккера), ламинопатиях, миотонической дистрофии 2 типа, болезни Шарко-Мари-Тут [9].

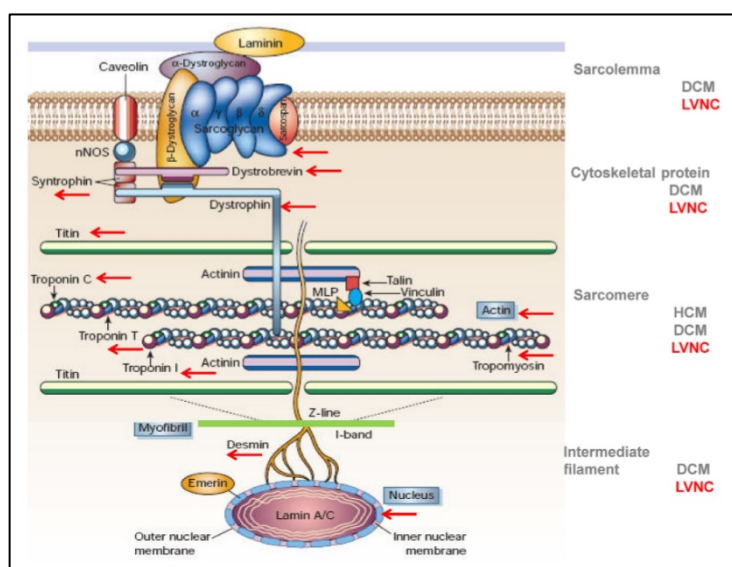


Рисунок 1.3. Различные белки кардиомиоцитов, нарушение синтеза которых приводит к развитию ДКМП, ГКМП, НКМ ЛЖ

Примечание. DCM – ДКМП, LVNC – НКМ, HCM – ГКМП [81].

Далее остановимся на генах, о роли которых накапливается всё больше доказательств в этиологии НКМ [31]:

- 1) Одним из первых синдромов, для которых было описано сочетание с НКМ, был синдром Барта, обусловленный, как впервые было описано в работе S. Bione и соавт. в 1996 году, мутациями в гене G4.5/TAZ. Ген TAZ, расположенный на X-хромосоме, кодирует белок таффазин, участвующий в метаболизме фосфолипидов. Клинические проявления синдрома Барта включают в себя низкий рост, лёгкие когнитивные расстройства, ДКМП, митохондриальную миопатию и гематологические нарушения (нейтропению) [9].
- 2) Мутация в гене LDB3, кодирующем белки Cypher/ZASP, которые являются компонентом Z-дисков миофибрилл в кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры, может приводить к развитию ДКМП и НКМ, а также миофибриллярной миопатии [129].
- 3) В работе F. Ichida и соавт. 2001 г. была открыта мутация в гене альфа-дистобревина (DNTA). Она была выявлена в одной семье с сочетанием врождённых пороков сердца (ВПС) и НКМ [140].
- 4) На основании выявления мутаций в гене ламина А и С (LMNA) у больных с семейной ДКМП или с изолированным НКМ был сделан вывод о том, что НКМ может быть частью фенотипического спектра ламинопатий [63].
- 5) **Гены саркомерных белков.** Мутации в саркомерных генах являются самой распространённой генетической причиной НКМ [188]; 20% случаев выявления генетических дефектов при НКМ приходится на долю генов MYH7 (тяжелая цепь бета-миозина) и MYBPC3 (миозин-связывающий белок С). Для сравнения, при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) мутации в генах MYH7 и MYBPC3 составляют около 40% от всех выявленных мутаций [9]. У взрослых пациентов мутации в MYH7 выявляются наиболее часто [167]. Также выявляются мутации в генах ACTC1 (α -актина), TNNT2 (тропонин Т), TPM1 (α -1 цепь тропомиозина), TNNT3 (Тропонин I), MYL2 (регуляторная легкая цепь миозина-2), MYL3 (лёгкая цепь миозина-3). В работе S. Klaassen и соавт. 2011 г. доля пациентов с подтверждённым генетическим дефектом в генах саркомерных белков (MYH7, ACTC, TNNT2, MYBPC3, TPM1) составила 29%. Эти данные свидетельствуют об универсальной роли генов белков саркомера в развитии кардиомиопатий, поскольку эти же гены могут быть ответственны как за ДКМП, так и за ГКМП [188].

В недавнем многоцентровом исследовании 327 пациентов в Нидерландах у 32% из них (81 взрослый, 23 ребёнка) были обнаружены мутации: 71% мутаций приходился на гены MYH7, MYBPC3 и титина (TTN), мутации в гене TTN наблюдались только у взрослых, кроме того мутации в нём, как и сочетание нескольких мутаций, были ассоциированы с более низкой ФВ ЛЖ (рисунок 1.4, 1.5). У пациентов с доказанной мутацией значительно чаще встречались

неблагоприятные исходы – смерть, прерванная внезапная сердечная смерть (ВСС), установка ИКД, оправданные шоки ИКД, трансплантация сердца, ишемический инсульт. Пациенты с мутациями MYH7 имели более низкий риск достижения конечных точек по сравнению с пациентами с мутациями в генах TTN и MYBPC3 [33]. В исследовании P. Richard et al. 95 взрослых пациентов с НКМ наиболее частыми были мутации в гене TTN, затем в гене MYH7 (Рисунок 1.5).

- б) **Гены, кодирующие ионные каналы.** В работе японских авторов проведён анализ образцов крови 62 пациентов с НКМ (17 семейных случаев и 45 спорадических), частота генетических дефектов в SCN5A (ген, кодирующий α -субъединицу натриевого канала) была достоверно выше у пациентов с НКМ и аритмиями, чем у пациентов без нарушений ритма (50% vs 7%: $p = 0,0003$) [168]. В работах двух групп европейских исследователей впервые продемонстрирована связь мутаций в гене HCN4 (управляемые циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемые каналы; их также называют «каналы-водители ритма», они находятся в синоатриальном узле и играют ключевую роль в автоматизме сердца) с фенотипом НКМ и брадикардией/СССУ (синдромом слабости синусового узла) [76; 187]; позже довольно высокая частота обнаружения мутаций в HCN4 среди пациентов с НКМ была показана в работе [179] и составила 10% от больных с выявленными мутациями.

Несмотря на связь НКМ с многочисленными мутациями в различных генах, хромосомными aberrациями, причинно-следственную связь между любой из этих мутаций и НКМ еще предстоит установить.

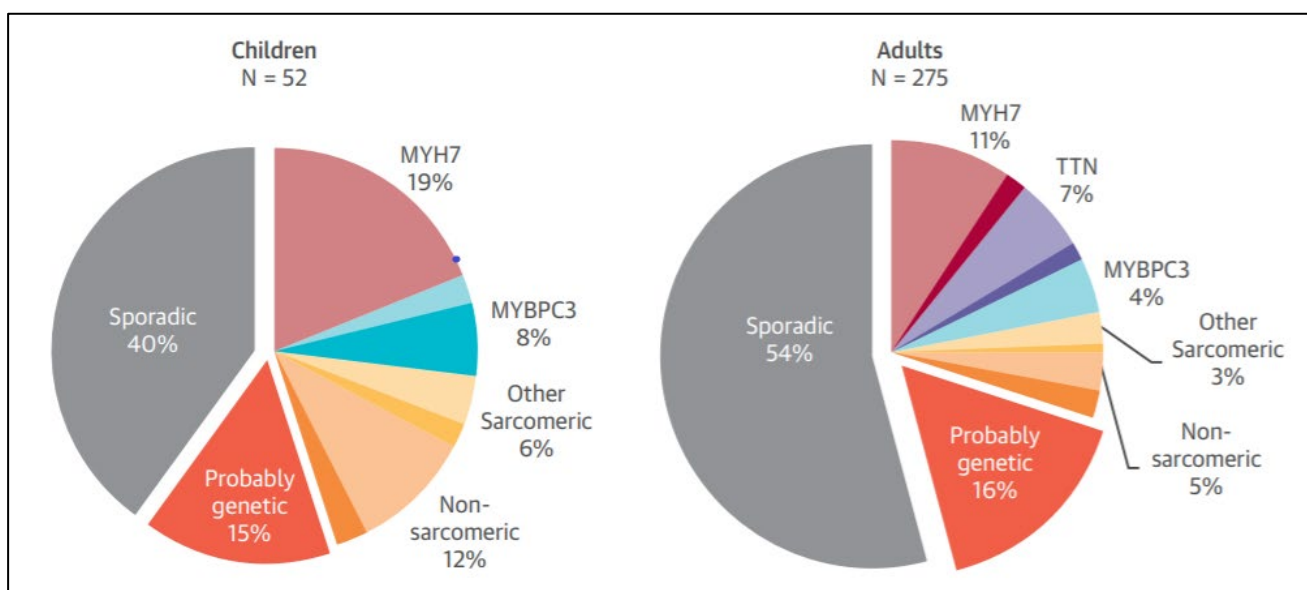


Рисунок 1.4. Частота спорадических, возможно имеющих генетическую основу и несомненно имеющих генетическую основу (с указанием доли мутаций в различных генах) случаев НКМ Примечание. Children – дети, adults – взрослые, sporadic – спорадические случаи, probably genetic – возможно имеющие генетическую основу случаи, non-sarcomeric – мутации в несаркомерных генах, other sarcomeric – другие саркомерные гены [33].

	Genetic						Probably Genetic	Sporadic
	MYH7	TTN	MYBPC3 Single	MYBPC3 Complex	Other Sarcomere	Non-Sarcomere	No mutation Familial	No mutation Not familial
CHD	13% Ebstein	0%	0%	0%	0%	10%	9%	9%
presentation age in years, median	30 (0-59)	48 (23-74)	47 (14-76)	7 (0-16)	27 (0-52)	40 (0-69)	38 (0-76)	44 (0-79)
presentation <18 years	26%	0%	8%	100%	30%	30%	15%	12%
LV systolic dysfunction	59%	84%	54%	100%	30%	70%	51%	48%
RV systolic dysfunction	18%	26%	31%	0%	20%	17%	13%	9%
MACE	5%	21%	31%	100%	10%	40%	28%	21%

van Waning, J.I. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(7):711-22.

Рисунок 1.5. Сравнение подгрупп пациентов в зависимости от генетической или спорадической природы НКМ

Примечание. CHD – ВПС, presentation age in years, median – медиана возраста выявления НКМ в годах, presentation <18 years – выявление НКМ в возрасте младше 18 лет, LV systolic dysfunction – систолическая дисфункция ЛЖ, RV systolic dysfunction – систолическая дисфункция ПЖ, MACE (Major adverse cardiovascular events) – сердечно-сосудистые осложнения [33].

Один из аргументов против причинно-следственной связи между НКМ и любым из этих генетических дефектов заключается в том, что один и тот же генетический дефект не ассоциируется с одним и тем же фенотипом у разных людей. Другие аргументы состоят в следующем: не всегда удаётся выявить определённый генетический дефект в семейных случаях заболевания; в семьях с подтверждёнными мутациями сердечные проявления сильно варьируют; есть сообщения о приобретённом НКМ [66]. О сильной корреляции генотип-фенотип сообщалось лишь для мутаций в гене HCN4 и НКМ, ассоциированных с синусовой аритмией [187], и для мутаций в гене LMNA у больных НКМ с желудочковой тахикардией (ЖТ) или внезапной сердечной смертью (ВСС) [16].

Относительно недавнее исследование К. Miszalski-Jamka и соавт. (Рисунок 1.6) описывает большую когорту пациентов (190 человек старше 7 лет из 174 семей, средний возраст 26±16 лет) с НКМ и повышенной трабекулярностью (некомпактный слой, не достигающий количественных критериев НКМ ЛЖ), которым были выполнены МРТ и полноэкзомное секвенирование с целью поиска новых генетических причин НКМ и генотип-фенотипических корреляций [141]. Всего было выявлено 138 мутаций в 54 НКМ-ассоциированных генах или других генах, связанных с развитием кардиомиопатий у 102 пробандов (59%). Мутации были обнаружены и в генах, о которых не сообщалось ранее в связи с НКМ, включая гены, связанные с синдромом удлинённого QT (KCNH2, KCNE1, KCNQ1 и KCNJ2), ген FLNC, связанный с миопатией, и ген MEF2A, связанный с повышенным риском развития ИБС. У пациентов с выявленными мутациями в

отличии от пациентов без них была достоверно ниже ФВ ЛЖ, они имели большее количество некомпактных сегментов, с большей вероятностью имели нервно-мышечную болезнь, у них чаще выявлялось отсроченное накопление гадолиния в миокарде при МРТ (достоверных различий в возрасте, гендерном соотношении, частоте семейных случаев НКМ и ФК по NYHA получено не было). Достоверно больше среди них было больных с НКМ, чем с ПТ ЛЖ и, соответственно, мутации достоверно чаще обнаруживались у больных с НКМ нежели у пациентов с ПТ (76% vs 40%; $p < 0,001$).

Обнаружение более одной мутации коррелировало с более высоким соотношением НКМ/КМ (то есть с большей частотой выявления НКМ, а не ПТ), более низкой ФВ, большим количеством некомпактных сегментов ЛЖ, и более частого отсроченного накопления гадолиния (Рисунок 1.7). Наличие мутаций в саркомерных генах было ассоциировано с более частым выявлением некомпактного слоя в области МЖП, отсроченного накопления контрастного препарата, что, вероятно указывает на фиброз миокарда. Было показано, что мутации не только в гене SCN5A, но и в других генах, ответственных за развитие синдрома удлинённого QT (LQTS), могут приводить к развитию фенотипа НКМ. В качестве причины такой связи рассматривается прямое межбелковое взаимодействие гена LQTS с саркомером; можно также предположить приобретённый характер НКМ в ответ на нарушение проводимости.

Кроме того, в этой работе сделан вывод о том, что сочетание различных мутаций, непатогенных в изолированном виде, может вызывать или утяжелять НКМ (гипотеза мутационной нагрузки), что может отчасти объяснить сильную генетическую гетерогенность НКМ. Авторы заключают, что доказанное увеличение соотношения НКМ/КМ с увеличением числа выявленных мутаций потенциально устраняет разрыв между НКМ и ПТ ЛЖ. Можно предположить, что НКМ и ПТ являются одним заболеванием, ПТ представляет собой менее выраженную его форму.

В работе P. Richard и соавт. у пациентов, у которых было выявлено более одной патогенной мутации, так же отмечена более низкая ФВ (36% vs 47%) и большая выраженность ХСН (ФК ХСН > 1 у 67% vs 53%), однако эти различия в данном исследовании не достигли статистической достоверности [179]. Частота выявления мутаций в группах пациентов с отягощённым по НКМ семейным анамнезом и со спорадическими случаями НКМ достоверно не различалась. Анализ распределения мутаций в данной когорте больных позволил сделать вывод об определённом сходстве генетического профиля пациентов с НКМ и пациентов с ДКМП, у которых также наиболее распространёнными мутациями являются мутации в гене TTN [39].

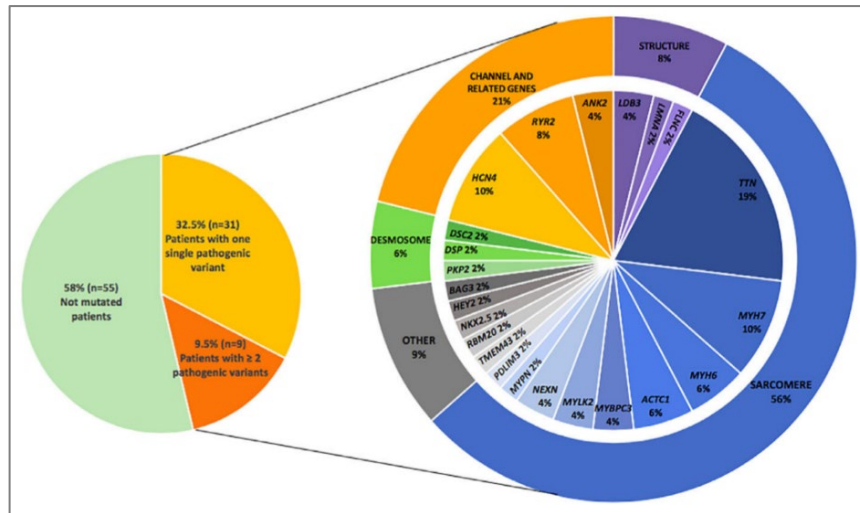


Рисунок 1.6. Частота выявления одной или двух и более патогенных мутаций у пациентов с НКМ. Распределение генов с по частоте выявления в них патогенных мутаций

Примечание. Not mutated patients – пациенты без выявленных мутаций, patients with one single pathogenic variant – пациенты с одной патогенной мутацией, patients with ≥ 2 pathogenic variants – пациенты с двумя и более патогенными мутациями, sarcomere – саркомерные гены, channel and related genes – гены ионных каналов, other – другие, structure – структурные, desmosome – десмосомные гены [179]

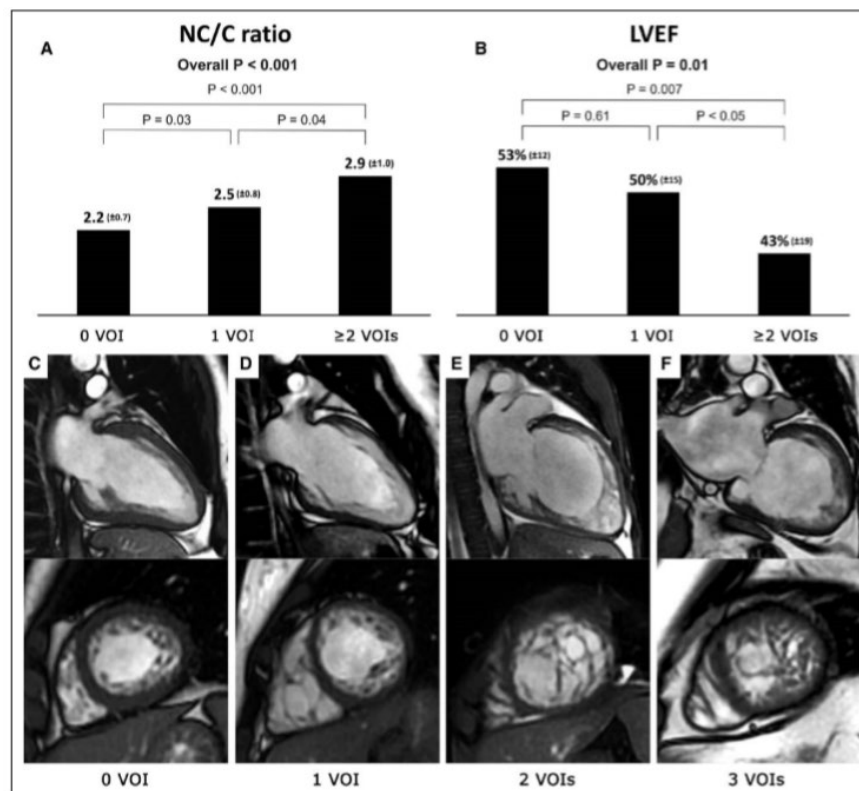


Рисунок 1.7. Влияние количества мутаций на величину соотношения компактного и некомпактного слоя (А) и ФВ ЛЖ (В); МР-томограммы четырёх пациентов, демонстрирующие увеличение некомпактного слоя с увеличением числа обнаруженных мутаций (С-Ф)

Примечание. NC/C ratio – соотношение некомпактного и компактного слоёв миокарда, LVEF – ФВ ЛЖ [141]

В работе китайских авторов, опубликованной в 2019 г., впервые сравниваются клинические проявления и исходы у пациентов с мутациями в генах саркомерных, несаркомерных белков и

без них. Показатели смертности и трансплантации сердца у пациентов с мутациями в генах несаркомерных белков оказались достоверно выше, чем у пациентов без мутаций в несаркомерных генах [40].

В настоящее время представляется маловероятным, чтобы у заболевания с такой разнообразной генетической природой и различными молекулярными механизмами реализации была единая причина нарушения развития миокарда. Предполагают, что феномен некомпактности миокарда является вариантом универсального ответа на рассогласование молекулярных сигналов в эмбриогенезе, расстройства метаболизма, функциональную перегрузку или несостоятельность саркомерных или структурных белков миокарда [9].

1.4. Клинические проявления НКМ

Клинические проявления НКМ разнообразны. НКМ может протекать бессимптомно, но чаще всего диагностируется при появлении симптомов или развитии осложнений, к которым в настоящее время относят «классическую» триаду – ХСН, аритмии, тромбоэмболические события. Осложнения НКМ могут манифестировать болью за грудиной, одышкой, сердцебиением, обмороком, отёками ног, снижением толерантности к физическим нагрузкам, инфарктом миокарда, артериальными эмболиями или ВСС [66].

Сердечная недостаточность. Около 2/3 пациентов с НКМ имеют признаки сердечной недостаточности [120]. Как говорилось выше, причина систолической дисфункции ЛЖ до конца не ясна, в качестве возможной причины рассматривают субэндокардиальную гипоперфузию, несмотря на неизменённые коронарные артерии. Другой причиной нарушения сократимости ЛЖ может быть преобладание функционально несостоятельного некомпактного слоя над компактным. Диастолическая дисфункция наблюдалась у половины из 34 пациентов в одном из самых ранних исследований НКМ [120].

Нарушения ритма и проводимости и внезапная сердечная смерть. Наиболее частыми нарушениями ритма у пациентов с НКМ являются желудочковые аритмии с частотой 18 – 47% среди взрослых и 0 – 38% среди детей [37, 197, 172]. По данным систематического обзора литературы частота ЖТ (неустойчивой и устойчивой) составила 38% (Рисунок 1.8) [93].

При НКМ описаны различные желудочковые аритмии – ЖТ из области выносящего тракта ПЖ, ЖТ лево- и правожелудочковой морфологий, фасцикулярная ЖТ, двунаправленная ЖТ, полиморфная ЖТ и фибрилляция желудочков [24, 62, 82, 166]. Точный механизм желудочковых аритмий не определён. Предполагают, что нарушение развития проводящей системы сердца в эмбриогенезе и существование глубоких интратрабекулярных лакун может предрасполагать к развитию повторного входа волны возбуждения (re-entry проведения). Кроме того,

желудочковые нарушения ритма по механизму микро re-entry могут быть обусловлены электрической неоднородностью миокарда вследствие снижения перфузии и развития фиброза в субэндокардиальном слое [24]. Наличие поздних желудочковых потенциалов или удлинение интервала QT, также встречающиеся при НКМ, могут провоцировать развитие желудочковых нарушений ритма и ВСС. Для оценки прогностического значения желудочковых аритмий необходимы дальнейшие исследования, однако наличие ЖТ, по-видимому, связано с повышенным риском смерти и трансплантации сердца. В исследовании 65 взрослых на основе многофакторного анализа было продемонстрировано, что устойчивая ЖТ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти или трансплантации сердца у больных с НКМ (ОШ = 10,1, $p = 0,004$) [200].

Хотя механизм развития суправентрикулярных аритмий при НКМ непонятен, они также встречаются у пациентов с НКМ. По данным исследований В. С. Weiford и соавт. (2004 г.) и М. Ritter и соавт. (1997 г.) наиболее часто встречается мерцательная аритмия (МА) – у 29% больных. В других исследованиях сообщается о более низкой частоте МА – от 5% до 26% [27, 38, 134]. Случаи развития МА у детей не описаны. Предполагают, что МА может быть связана с вторичным по отношению к ХСН увеличением предсердий или с первичным поражением миокарда на фоне миопатии или поражения ионных каналов. Наличие МА у пациентов с НКМ ассоциировано с большей выраженностью ХСН, более высоким ФК по NYHA и снижением систолической функции ($p = 0,01$). Смертность пациентов с МА оказалась выше по сравнению с пациентами без МА ($p = 0,012$) [27]. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта у взрослых встречается не так часто – до 3%, в отличие от 13 – 15% у детей [197]. СССУ может быть первым клиническим проявлением НКМ [37]. Блокады ножек пучка Гиса встречаются у 26 – 56% взрослых с НКМ и у 15 – 25% детей с НКМ [197].

Частота ВСС по данным разных исследований варьировала от 0 до 18%, вероятнее всего вследствие различий в исследуемых когортах и сроках наблюдения (Рисунок 1.8) [37, 38, 70, 92, 95, 120, 125, 134, 200]. ВСС развивается у детей с НКМ с частотой до 13% [197]. Среди причин смерти на долю ВСС может приходиться до 50%, что говорит о важности применения первичной и вторичной профилактики ВСС у больных с НКМ [38, 92, 95, 120, 125, 200]. Факторы риска ВСС точно не определены, однако в настоящее время к ним можно отнести снижение систолической функции ЛЖ, увеличение размеров ЛЖ, наличие желудочковых аритмий [38, 120, 125, 200].

Определение факторов риска смерти, в том числе ВСС, затруднено вследствие фенотипической гетерогенности НКМ, отсутствия единых общепризнанных диагностических критериев, отсутствия рандомизированных контролируемых исследований. Возраст выявления НКМ (за исключением детей в возрасте до 1 года), локализация и степень распространения некомпактного слоя, степень соотношения некомпактного к компактному слою в настоящее

время не относят к факторам риска смерти. Подтверждения прогностической значимости фиброза миокарда по данным МРТ у пациентов с аритмиями и о его корреляции с летальностью в настоящее время нет.

Частота различных изменений на ЭКГ (удлинение PQ, QT, депрессия сегмента ST, подъём сегмента ST, инверсия зубца Т, низкий вольтаж, синдром ранней реполяризации) велика – до 94% у взрослых и 88% у детей [197]. Изменения на ЭКГ широко распространены у пациентов с НКМ и могут быть связаны с механизмами аритмогенеза, поэтому запись ЭКГ важна с диагностической и прогностической точек зрения (Рисунок 1.9) [124].

	Chin et al ⁵	Ichida et al ⁶	Brescia et al ¹⁶	Ritter et al ⁸	Oechslin et al ¹⁷	Murphy et al ²⁰	Stöllberger & Finsterer ⁴⁰	Aras et al ²¹
Patients (n)	8	27	242	17	34	45	62	67
Median age (y)	7	5	7 (mean)	45	42	37 (mean)	50 (mean)	41
Median follow-up (y)	—	6	4*	2.5 (mean)	3 (mean)	2.7	—	2.5
ECG abnormalities (%)	88	88	87	88	94	91	92	88
VT (%)	38	0	17	47	41	20	18	36
AF (%)	—	—	1	29	26	7	5	12
Atrial flutter (%)	0	0	2	—	—	—	—	0
Atrial tachycardia (%)	0	0	6	—	—	—	3	0
Supraventricular tachycardia (%)	13	7	8	—	—	—	0	0
Mortality (%)	38	7	13	47	35	2	—	15
Sudden death (%)	13	0	6	18	18	2	—	9

Рисунок 1.8. Частота нарушений ритма и смерти среди больных с НКМ по данным разных исследований

Примечание. Patients – пациенты, median age – средний возраст, median follow-up – средний срок наблюдения, ECG abnormalities – отклонения от нормы на ЭКГ, VT – ЖТ, AF – фибрилляция предсердий, atrial flutter – трепетание предсердий, atrial tachycardia – предсердная тахикардия, supraventricular tachycardia – наджелудочковая тахикардия, mortality – смертность, sudden death – внезапная смерть [124]

ECG Findings	Adults (n = 78)	Children (n = 242)
Normal result of ECG	10 (13%)	32 (13%)
Right bundle branch block	2 (3%)	10 (4%)
Left bundle branch block	15 (19%)	1 (<1%)
WPW	2 (3%)	20 (8%)
Left axis deviation	-	21 (9%)
LV hypertrophy	30 (38%)	87 (36%)
RV hypertrophy	5 (6%)	13 (5%)
P mitrale	20 (26%)	17 (7%)
P pulmonale	12 (15%)	28 (12%)
First-degree AV block	12 (15%)	2 (1%)
Complete AV block	2 (3%)	2 (1%)
ST-segment changes	48 (61%)	82 (34%)
T-wave inversion	32 (41%)	78 (32%)
QTc prolongation	40 (52%)	22 (9%)

Рисунок 1.9. Частота изменений на ЭКГ у больных с НКМ

Примечание. Normal result of ECG – нормальная ЭКГ, right bundle branch block – блокада ПНПГ, left bundle branch block – блокада ЛНПГ, WPW – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, left axis deviation – отклонение ЭОС влево, LV hypertrophy – гипертрофия ЛЖ, RV hypertrophy – гипертрофия ПЖ, first-degree AV block – АВ блокада I степени, complete AV block – полная АВ блокада, ST-segment changes – изменения сегмента ST, T-wave inversion – инверсия зубца Т, QTc prolongation – удлинение интервала QT [124]

Тромбоэмболические осложнения. Тромбы могут образовываться в полости ЛЖ в случаях тяжёлой систолической дисфункции, особенно в глубоких межтрабекулярных лакунах, а также в полости ЛП у пациентов с МА. Тромбоэмболические осложнения могут проявиться в виде острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторной ишемической атаки (ТИА), инфаркта миокарда, почки, селезёнки брыжеечного инфаркта вследствие тромбоэмболии в мезентериальные артерии [197]. Риск тромбоза может быть дополнительно повышен у людей со сниженной двигательной активностью, например, на фоне сопутствующих нейромышечных заболеваний, ассоциация с которыми характерна для НКМ [85]. Частота тромбоэмболий варьирует в диапазоне 13 – 24% у взрослых [70, 120] и от 0 до 38% у детей [197].

1.5. Диагностика НКМ

Диагностика НКМ основана на данных ЭхоКГ и МРТ, реже МСКТ сердца. В диагностические критерии НКМ в настоящее время входят только результаты визуализирующих методов, но не клинические признаки. Некоторые авторы считают, что сама по себе избыточная трабекулярность миокарда ЛЖ, которая может быть выявлена у бессимптомных здоровых лиц, не может служить единственным критерием диагностики синдрома НКМ [105].

В настоящее время нет единственных общепринятых диагностических критериев для НКМ и существует по меньшей мере семь групп критериев (Таблица 1.3) – три для ЭхоКГ, три для МРТ, одни для МСКТ. В настоящее время все шире используется МРТ, которая может преодолеть некоторые ограничения ЭхоКГ – ограничения в визуализации верхушки сердца и порой недостаточное качество изображения [54]. С одной стороны, прогресс в технике визуализации сердца безусловно помогает диагностике, но с другой стороны, крупные когортные исследования показывают, что диагностические критерии, особенно применяемые при МРТ, приводят к большому количеству ложноположительных результатов [83]. Диагностические критерии, основанные преимущественно на соотношении некомпактного к компактному слою, имеют недостатки, связанные с погрешностями в измерениях [66].

При аутопсии НКМ диагностируется при обнаружении трёх и более трабекул, независимо от наличия или отсутствия другой патологии сердца и толщины некомпактного слоя [113].

Высокая распространённость выявления НКМ (до 40%!) в настоящее время ставит вопрос о том, является ли НКМ самостоятельной нозологией, эпифеноменом или просто анатомической особенностью. В работе J. R. Weir-McCall и соавт. (2016 г.) МРТ сердца проведена 1480 здоровым волонтерам старше 40 лет, по крайней мере 1 диагностический критерий НКМ был найден у 14,8%, 4 критерия – у 1,3%, на основании чего был сделан вывод либо о низкой специфичности современных МР-критериев либо о том, что некомпактный миокард является

анатомическим фенотипом, а не отдельной кардиомиопатией. В работе R. H. Anderson и соавт. (2017 г.) авторы пишут о том, что появляется всё больше доказательств отсутствия взаимосвязи между выявлением НКМ и увеличением риска смерти, развитием аритмий и инсультом; многие из тех людей, у которых выявлен НКМ, клинически здоровы, и само по себе выявление повышенной трабекулярности / НКМ без оценки ФВ ЛЖ бесполезно. Таким образом, в настоящий момент недостаточность только лишь визуальных критериев диагностики для постановки диагноза НКМ становится очевидной.

Таблица 1.3 – Критерии, применяемые для диагностики НКМ

Авторы (год публикации)	Критерии	Метод визуализации сердца
Chin T. K. и соавт. (1990)	Выступающие трабекулы и глубокие впадины (лакуны); соотношение X:Y $\leq 0,5$, где X - расстояние от эпикарда до дна впадины между трабекулами; Y - от эпикарда до верхушки трабекулы; измерения проводятся в конце диастолы	ЭхоКГ
Jenni R. и соавт. (2001)	Миокард состоит из двух слоёв; соотношение некомпактного и уплотненного миокарда более 2:1; обнаружение более трёх выступающих трабекул с межтрабекулярными пространствами; отсутствие сопутствующих патологий сердца; кровоток в межтрабекулярных пространствах при цветной доплерографии; измерения проводятся в конце систолы из короткой парастеральной проекции;	ЭхоКГ
Stöllberger C. и соавт. (2002)	Миокард состоит из двух слоёв; некомпактный слой больше уплотнённого (компактного); обнаружение более трёх выступающих трабекул; кровоток в межтрабекулярных пространствах при цветной доплерографии	ЭхоКГ
Gebhard C. и соавт. (2012)	Максимальная толщина компактного слоя миокарда в систолу < 8 мм (дополнительный критерий)	ЭхоКГ
Petersen S. E. и соавт. (2005)	Соотношение некомпактного слоя к компактному $\geq 2,3$ в конце диастолы	МРТ
Jacquier A. и соавт. (2010)	Соотношение массы некомпактного миокарда к массе компактного $> 20\%$	МРТ
Stacey R. B. и соавт. (2013)	Соотношение некомпактного слоя к компактному $\geq 2,3$ в конце систолы	МРТ
Melendez-Ramirez G. и соавт. (2012)	Соотношении некомпактного слоя к компактному $\geq 2,2$, в конце диастолы, по крайней мере в двух сегментах ЛЖ.	МСКТ

Эхокардиография. В настоящее время существует 3 группы эхокардиографических критериев диагноза НКМ (Таблица 1.3). Первые критерии были предложены Т. К. Chin и соавт., они довольно сложны, поэтому используются редко. Вторая группа критериев была описана R. Jenni и соавт. (швейцарские критерии), с четырьмя пунктами для диагностики НКМ (Таблица 1.3). Недостатком швейцарских критериев является то, что они основаны на изображениях из парастернального доступа по короткой оси и, следовательно, могут приводить к гипердиагностике НКМ, так как в этой плоскости сложно отличить трабекулы, папиллярные мышцы и аберрантные полосы [66]. Критерии, описанные С. Stöllberger и соавт. (венские критерии), включают в себя обнаружение трёх и более трабекул с выявленным межтрабекулярным кровотоком и двуслойной структуры миокарда, при чём соблюдение количественного соотношения 2 к 1 некомпактного к компактному слою не является обязательным, поскольку визуальная оценка данного соотношения сильно зависит от качества изображения и места измерения [66]. В 2012 году предложен дополнительный ЭхоКГ-критерий для диагностики НКМ – максимальная толщина компактного слоя миокарда в систолу < 8 мм [161].

Несмотря на то, что в руководстве Американского общества по ЭхоКГ рекомендовано измерение камер сердца и толщины его стенок в конце диастолы [160], вопрос о том, в какую фазу лучше измерять толщину НКМ, не решён. В 2015 году было проведено исследование, направленное на разработку соглашения по поводу эхокардиографической диагностики НКМ. Тремя врачами из 2 разных эхокардиографических лабораторий были просмотрены записи ЭхоКГ-исследований 100 пациентов (из них 51 пациент с первичным диагнозом НКМ); исследователи не знали ни о первоначальном диагнозе, ни о результатах других исследователей. Одинаковыми результаты оказались всего в 53% случаев ($n = 29$) с НКМ и в 67% без НКМ ($n = 36$). Таким образом, мнения врачей разошлись в результатах 35 ЭхоКГ-исследований. При пересмотре спорных ЭхоКГ-записей соглашение было достигнуто ещё в 8 случаях НКМ и 16 случаях без НКМ, 11 случаев так и остались спорными (Рисунок 1.10, 1.11) [85].

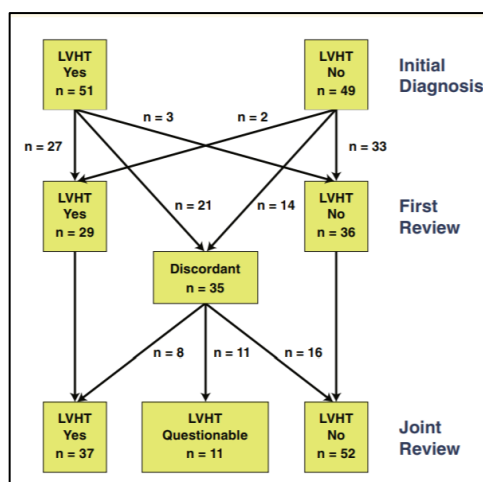


Рисунок 1.10 Ход исследования по разработке соглашения по поводу эхокардиографической диагностики НКМ

Примечание. LVHT – повышенная трабекулярность ЛЖ (некомпактность), discordant – различные диагнозы, questionable – сомнительно, initial diagnosis – первоначальный диагноз, first review – первое проведение эхоКГ, joint review – совместный пересмотр ЭхоКГ [85]

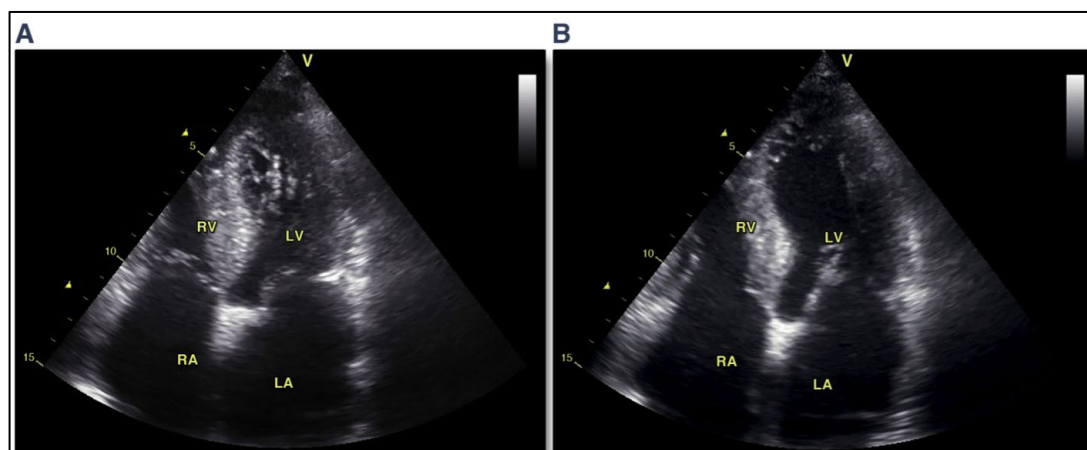


Рисунок 1.11. Апикальная четырёхкамерная проекция сердца в систолу (А) и в диастолу (В) пациента с первичным диагнозом НКМ

Примечание. После пересмотра и проведения повторной эхоКГ диагноз НКМ был снят в связи с тем, что трабекулы в ЛЖ видны только в систолу. В диастолу видна трабекулярность верхушки ЛЖ, но не двуслойная структура миокарда [85]

В выводах этой работы подчеркнута необходимость принятия международным сообществом единых критериев диагностики НКМ и тесного сотрудничества врачей-клиницистов и врачей УЗ-диагностики. В более раннем ретроспективном исследовании 104 пациентов с НКМ процент соглашения в диагнозе НКМ между двумя врачами УЗИ составил лишь 67% [163].

Из новых эхокардиографических методов, которые могут помочь в постановке диагноза НКМ, следует упомянуть speckle tracking ЭхоКГ, трёхмерную эхокардиографию и контрастную ЭхоКГ [98]. Применение speckle tracking ЭхоКГ позволяет выявить отсутствие физиологического скручивания волокон миокарда ЛЖ, когда скручивание на основании сердца и верхушке

происходит разнонаправленно; при НКМ же вращение базальных и апикальных сегментов происходит в одном направлении. Высокая чувствительность (88%) и специфичность (78%) аномального скручивания миокарда (rigid body rotation) для дифференциальной диагностики НКМ и ПТ, выявленная в исследовании В. М. van Dalen (2011), позволила авторам сделать заключение о хорошей прогностической ценности speckle tracking ЭхоКГ для диагностики НКМ. В исследовании F. Peters (2014 г.) распространённость аномального скручивания миокарда среди пациентов с НКМ оказалась ниже и составила 53,3% по сравнению с 83% в исследовании В. М. van Dalen (2011 г.). Небольшое исследование (четверо больных с НКМ) продемонстрировало преимущества трёхмерной ЭхоКГ в виде более чёткой визуализации компактного и некомпактного слоёв, более точного определения количества трабекул [192].

Магнитно-резонансная томография сердца. В связи с отсутствием единых эхокардиографических критериев, не всегда оптимальной визуализацией, особенно верхушки сердца, при ЭхоКГ, большие надежды в плане выявления НКМ возлагаются на МРТ, которая обладает высоким пространственным разрешением и хорошо видимой границей между трабекулами и кровью. В 1997 г. некомпактный слой миокарда был впервые выявлен при проведении МРТ сердца [75]. В 2009 г. проведена отечественная работа по сопоставлению результатов ЭхоКГ и МРТ для диагностики НКМ, которая показала, что сегменты с некомпактным миокардом и величина соотношения НКМ/КМ, полученные при ЭхоКГ и МРТ, совпадают [12]. Вначале в МР-исследованиях для выявления НКМ использовались эхокардиографические критерии. Собственные МР-критерии были предложены в 2005 г.

S. E. Petersen и соавт. Соотношение НКМ/КМ должно быть измерено в конце диастолы по длинной оси и составлять чуть выше такового при ЭхоКГ – 2,3 в одном и более сегментах (чувствительность – 86%, специфичность – 99%) [116].

Однако в 2010 г. А. Jасquier и соавт. предложили критерии диагностики НКМ на основе измерения массы НКМ, считая, что этот качественно новый подход позволит избежать ограничений критериев S.E. Petersen, которые являются по сути адаптацией ЭхоКГ-критериев и так же основаны на измерении соотношения слоёв. В результате исследования А. Jасquier и соавт. было показано, что масса некомпактной части миокарда ЛЖ, превышающая 20% от общей массы ЛЖ, оцененная с помощью МРТ, является высокочувствительной (93,7%) и специфичной (93,7%) для диагностики НКМ [123].

Двумя годами позже М. Grothoff 2012 (Рисунок 1.12) сравнивали в своей работе пациентов с НКМ ЛЖ, ГКМП, ДКМП и контрольной группой здоровых людей и продемонстрировали высокую чувствительность (91%, 91%) и специфичность (100%, 91%) для показателей процента массы некомпактного миокарда выше 25% и индекса массы НКМ больше 15 г/м² [194]. Также было показано, что обнаружение трабекул в базальных сегментах миокарда ЛЖ наиболее

специфично для НКМ. В этом исследовании изучалось отсроченное накопление гадолиния в миокарде, однако ни у кого из больных с НКМ его выявлено не было, в отличие от пациентов с ГКМП и ДКМП. Отличие способа измерения массы некомпактного миокарда М. Grothoff от метода А. Jасquier состоит в том, что М. Grothoff очерчивает некомпактный слой не непрерывным контуром, как А. Jасquier, а каждую трабекулу по отдельности, исключая тем самым из вычислений пул межтрабекулярной крови. В работе V. Positano и соавт. в 2018 г. проводилось сравнение двух вышеназванных методов, и было показано, что метод М. Grothoff, по-видимому, лучше выявляет истинную величину некомпактного слоя [137].

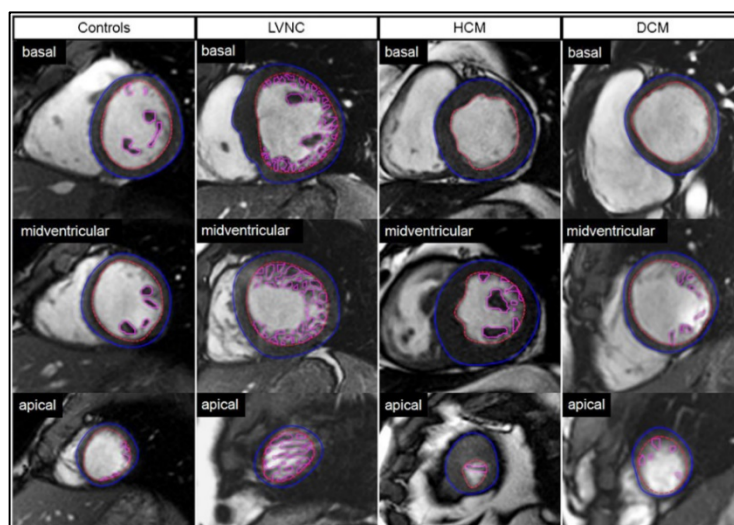


Рисунок 1.12. Оценка некомпактного (розовые контуры) и компактного (красный и синий контуры) миокарда ЛЖ в контрольной и группе пациентов с НКМ ЛЖ, ДКМП и ГКМП. Базальные, срединные и апикальные срезы по короткой оси в конце диастолы [194]

При изучении прогностической значимости МРТ у пациентов с НКМ было установлено, что дилатация ЛЖ, снижение ФВ и масса НКМ более 20% (критерий А. Jасquier) наблюдались значительно чаще у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями (госпитализации по поводу ХСН, желудочковые аритмии, ВСС, тромбоэмболии), и что отсроченное накопление гадолиния (LGE) также является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, в отличие, по-видимому, от степени трабекулярности миокарда ЛЖ (Рисунок 1.13) [122].

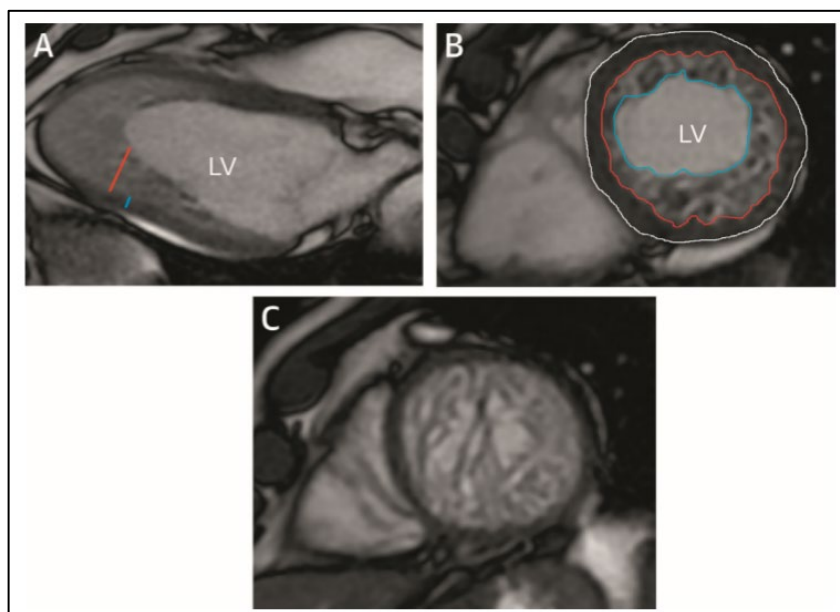


Рисунок 1.13 **А.** Соотношение толщины компактного слоя (голубая линия) и некомпактного слоя (оранжевая линия) в конце диастолы по длинной оси, критерий Petersen S.E. **В.** Изображение по короткой оси, голубая линия обозначает эндокардиальный контур трабекулярного слоя, оранжевая – компактного слоя, белая линия – эпикардиальный контур компактного слоя, критерий A. C. Jasquier. **С.** Изображение верхушки ЛЖ по короткой оси, целиком заполненной трабекулами [122]

Прогностическое значение LGE также было показано в 2015 г. в работе M.S. Amzulescu и соавт. (Рисунок 1.14) [152]. Ещё в 2005 – 2008 гг. опубликовано несколько работ, в которых было показано наличие LGE в миокарде у пациентов с НКМ [32, 45, 100, 155]. Выявление LGE в миокарде связывают с наличием фиброза, причём как в некомпактной, так и в компактной частях. Это подтверждает мнение, что НКМ является фенотипическим маркёром диффузной кардиомиопатии, которая затрагивает как морфологически нормальный, так и некомпактный миокард [145, 162, 170]. Данные аутопсии / исследования эксплантированного сердца подтверждают наличие фиброза в сегментах миокарда, в которых наблюдалось LGE при проведении МРТ [100, 155]. Патологические механизмы, ведущие к образованию фиброза, полностью не ясны, полагают, что к нему ведёт снижение резерва коронарного кровотока как в некомпактном, так и в компактном слое и нарушение в микроциркуляторном русле, что в свою очередь приводит к возникновению ишемии [102]. В исследовании 2011 г., посвящённом оценке распространённости LGE и его связи с клинической картиной и систолической функцией миокарда ЛЖ у пациентов с НКМ, была показана высокая частота (55%) выявления LGE [131]. Важно отметить, что наличие и степень выраженности LGE были связаны с наличием клинических симптомов и снижением систолической функцией ЛЖ. LGE чаще выявлялся у пациентов с ФВ ЛЖ менее 50% (90% vs 23%; $p < 0,001$). LGE при НКМ чаще выявляется интрамиокардиально, реже субэндокардиально и трансмурально. Значительная корреляция наличия и степени LGE с ФВ ЛЖ была показана также в работе Dodd и соавт. [157].

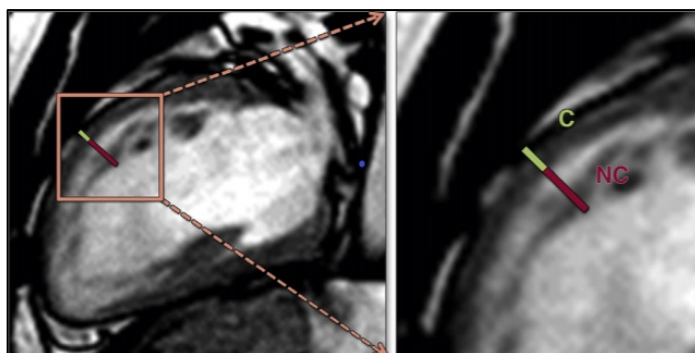


Рисунок 1.14. Измерение толщины компактного (7 мм) и некомпактного слоёв миокарда (17 мм) при МРТ. Соотношение НКМ/КМ 2,4 [152]

Мультиспиральная компьютерная томография. Есть работы, в которых НКМ выявляют именно с помощью МСКТ [47]. МСКТ обладает хорошим пространственным разрешением для диагностики НКМ [47, 71]. Кроме того, МСКТ позволяет визуализировать коронарные артерии и крупные сосуды. Существуют исследования, демонстрирующие высокую специфичность и отрицательную прогностическую ценность для исключения ИБС [65]. Преимущества использования МСКТ заключаются в возможности оценить наличие как коронарного атеросклероза, так и НКМ у пациента с дебютом сердечной недостаточности и низкой вероятностью ИБС, а также в возможности проведения исследования пациентам с внутрисердечными устройствами, которым противопоказана МРТ.

МСКТ-критерии диагностики НКМ предложены в 2012 г. G. Melendez-Ramirez и соавт. и состоят в соотношении некомпактного слоя миокарда к компактному, измеренному в конце диастолы, больше 2,2 по крайней мере в двух сегментах ЛЖ [114]. Но несмотря на хорошую визуализацию миокарда и возможность оценивать состояние коронарных артерий, МСКТ сердца не является стандартным методом диагностики НКМ в связи с высокой лучевой нагрузкой и риском контраст-индуцированной нефропатии [28].

Электрокардиография. ЭКГ не является методом выявления НКМ, однако необходима при первичном обследовании и наблюдении пациентов. Для выявления непостоянных нарушений ритма и проводимости сердца необходимо суточное (и более) мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ) или имплантация петлевых регистраторов ЭКГ. Для выявления желудочковых аритмий можно использовать электрофизиологическое исследование [73]. ХМ должно проводиться ежегодно у всех пациентов с НКМ, особенно без имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [197]. Длительная запись ЭКГ с помощью петлевого регистратора зафиксировала прерванную ВСС вследствие полиморфной ЖТ с асистолией, впоследствии был имплантирован ИКД [96]. Спектральный анализ сигнала при ХМ показал, что вариабельность сердечного ритма снижается у пациентов с НКМ и сердечной недостаточностью.

1.6. Тактика ведения пациентов с НКМ

Лечение НКМ – недостаточно изученный вопрос. Ведение пациентов с НКМ затрудняется отсутствием больших проспективных исследований; имеющиеся на сегодняшний момент данные ограничиваются ретроспективными исследованиями относительно небольших когорт [28]. Ключевыми моментами лечения являются терапия сердечной недостаточности (включая трансплантацию сердца), антиаритмическая терапия (включая проведение РЧА и имплантацию ИКД) и антикоагулянтная терапия [66]. Тактика лечения НКМ в целом должна соответствовать рекомендациям по лечению больных с ХСН, но с учётом специфических особенностей, которые касаются проведения антикоагулянтной терапии и профилактики ВСС [13]. Вопрос состоит в том, как рано необходимо назначать препараты для лечения ХСН и способна ли какая-то группа препаратов повлиять на прогрессирование дисфункции миокарда вследствие НКМ [2]. В небольшом ретроспективном исследовании (20 пациентов) было показано значимое снижение массы ЛЖ приблизительно через год после наблюдения на фоне терапии β -адреноблокаторами по сравнению с пациентами без терапии; динамики фракции выброса (ФВ) ЛЖ и других ЭхоКГ показателей отмечено не было [56].

Антикоагулянтная терапия. Частота возникновения инсульта у пациентов с НКМ составляет 1 – 2% в год, общий риск тромбоэмболии составляет 21 – 38% [70, 128]. В исследовании 144 пациентов с диагнозом НКМ у 22 пациентов (15%) случился инсульт (n=21) или эмболия (n=1) [70]. ОНМК у 14 было кардиоэмболическим (у 6 из них была ФП), у 5 был выявлен атеросклероз брахиоцефальных артерий, у троих причина не была установлена. У 64% пациентов с ОНМК/эмболиями была снижена ФВ ЛЖ. При анализе риска эмболии или инсульта у пациентов с НКМ с использованием шкалы тромбоэмболических осложнений CHADS₂/CHADS₂-Vasc, выяснилось, что у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями были значительно более высокие баллы [173]. Таким образом, рекомендовано использовать антикоагулянтную терапию при доказанном внутрисердечном тромбозе и наличии МА, а также определять количество баллов по шкале CHADS₂/CHADS₂-Vasc у всех пациентов с НКМ, независимо от наличия МА/тромбоза камер сердца для решения вопроса о приёме оральных антикоагулянтов.

Первичная профилактика ВСС. Желудочковые нарушения ритма, в том числе жизнеугрожающие, наблюдаются у 38 – 47% и ВСС в 13-18% пациентов с НКМ [120, 197], поэтому необходимость имплантации ИКД для первичной профилактики ВСС пациентам с НКМ является очень важным вопросом. Согласно результатам проведённого в 2011 году К. Caliskan и соавт. исследования решение об установке ИКД может приниматься в соответствии с общепринятыми на тот момент рекомендациями по профилактике ВСС [84]. Абсолютным

показанием для ИКД является устойчивая желудочковая тахикардия. У пациентов с нормальной систолической функцией, но с выявлением LGE при МРТ рекомендуется ИКД при наличии дополнительного фактора риска: снижения систолической функции, семейного анамнеза ВСС, неустойчивой желудочковой тахикардии при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру или обмороков [84]. На данный момент очень мало данных указывают на то, что некомпактность ЛЖ сама по себе является показанием к имплантации ИКД, поэтому необходимость в ИКД-терапии определяют с учётом тяжести систолической дисфункции ЛЖ (ФВ менее 35%) и наличия стойких желудочковых аритмий, по тем же критериям, что и для больных ДКМП [14].

Катетерная абляция. Для устранения желудочковых нарушений ритма у пациентов с НКМ может использоваться катетерная абляция. Аритмический субстрат у пациентов с НКМ и устойчивой ЖТ обычно включает верхушку и средние апикальные сегменты, что отражает преимущественную локализацию некомпактного слоя миокарда ЛЖ. Самыми частыми участками происхождения ЖЭ у пациентов с НКМ являются папиллярные мышцы ЛЖ или основание МЖП [195].

Ресинхронизирующая терапия (CRT). У больных со снижением систолической функцией и выраженной межжелудочковой диссинхронией положительный эффект может дать имплантация CRT [197].

Трансплантация сердца. При неэффективности лекарственной терапии ХСН следует рассмотреть необходимость трансплантации сердца. При рассмотрении вопроса о трансплантации сердца следует иметь в виду, что НКМ часто ассоциируется с нейромышечными заболеваниями, и необходимая после трансплантации сердца иммуносупрессия может оказывать миотоксический эффект и ухудшать клинически манифестное или субклиническое нейромышечное заболевание [66]. Более ранние работы по исследованию смертности после трансплантации сердца сообщали о более высоком уровне смертности [120], чем работы, опубликованные за последние 2 года [189, 77]. В исследовании 78 пациентов (средний возраст 16,9 лет) с НКМ, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца, уровень смертности был аналогичен таковому у пациентов с другими кардиомиопатиями, несмотря на более частое развитие инфекционных посттрансплантационных осложнений у пациентов с НКМ [77].

1.7. Регистры взрослых больных с НКМ. Результаты наблюдения.

В конце XX – начале XXI века публикации по проблеме НКМ представляли собой преимущественно описание единичных случаев; встречались описания небольших серий случаев среди детей [37, 92] и лишь одной серии случаев среди взрослых [95].

На сегодня существует по меньшей мере 6 сравнительно крупных регистров взрослых пациентов с НКМ. Самая большая когорта с самым длительным сроком наблюдения представлена группой учёных из Вены под руководством С. Stöllberger [85]. Краткая характеристика основных регистров взрослых пациентов с НКМ представлена в Таблице 1.4. Стоит отметить также существование крупных голландского (n = 327, 52 из них дети), китайского (n = 100, 17 из них дети), американского (190 пациентов старше 7 лет) смешанных регистров пациентов с НКМ [33, 72, 141].

При наблюдении 220 пациентов австрийского регистра смертность в год составила 5% при среднем сроке наблюдения 72 месяца, предикторами смерти были ХСН, МА и наличие сопутствующих нейромышечных заболеваний; авторы замечают, что оценка влияния оптимальной терапии ХСН и МА на прогноз должна стать предметом дальнейших исследований [85]. Во всех перечисленных в таблице 1.4. когортных исследованиях ХСН рассматривается как фактор риска неблагоприятного исхода заболевания; кроме этого, предикторами неблагоприятных исходов были желудочковые нарушения ритма, размеры левых камер сердца, блокада ЛНПГ и ПНПГ [38, 89, 134, 150, 200]. Однако авторами признаются некоторые трудности в оценке прогноза пациентов с НКМ в связи с отсутствием единых общепринятых критериев диагностики, большой долей субъективизма при проведении ЭхоКГ [150], возможностью гипердиагностики НКМ [89]. Таким образом, истинная распространённость НКМ, прогноз у бессимптомных больных на сегодня не ясны, и изучение этих вопросов должно быть предметом дальнейших исследований [150], однако прогноз больных с НКМ и с систолической дисфункцией, желудочковыми нарушениями ритма, дилатацией левых камер сердца серьёзный, для таких пациентов характерна высокая частота осложнений и смерти, рекомендуется семейный скрининг и наблюдение [89, 200].

Таблица 1.4 – Когортные исследования взрослых пациентов с НКМ: клинические характеристики, прогноз и предикторы смерти

Автор	Murphy RT	Aras D	Lofiego C	Habib G	Greutmann M	Stöllberger C
Год публикации	2005	2006	2007	2011	2011	2015
N	45	67	65	132	105	220
Женщины, %	38	34	Нет данных	65	34	31
Средний возраст, лет	37	41	45	41	45	52
МА, %	7	12	2	14	6	16

НУНА III/IV, %	36	30	32	35	47	38
КДР, мм	58	58	67	63	63	60
Средний срок наблюдения, мес.	46	30	46	32	28	71
Смертность в год, %	0,5	6	3	Нет данных	5	5
Предикторы смерти	Не сообщалось	ХСН, систоличес- кая дисфункция	ХСН, желудоч- ковые аритмии, размер ЛП	ХСН, желудочковые аритмии, систолическая дисфункция, КДР ЛЖ, МА, Блокада ПНПГ/ЛНПГ	ХСН, блокада ЛНПГ, давление заполнения ЛЖ	ХСН, МА, нейромышечные заболевания

Примечание. Переведено из работы Stöllberger С. и соавт. [176] и дополнено.

1.8. Частота и роль сопутствующего миокардита у пациентов с НКМ

Говоря о сочетании НКМ и миокардита, НКМ чаще всего рассматривают как вторичный феномен, объясняя его наличие тем, что тяжелая систолическая дисфункция в рамках миокардита может приводить к компенсаторной гипертрофии трабекул ЛЖ, визуализация которых улучшается за счёт снижения сократимости и выраженной дилатации ЛЖ [174]. Однако данных, подтверждающих эту гипотезу, мало. В литературе описаны лишь отдельные случаи сочетания НКМ и миокардита, как правило острого, и рассматриваются они как казуистические [35, 51, 146, 156, 199]. Описан случай выявления НКМ и тяжёлой систолической дисфункции у молодой больной с системной красной волчанкой (СКВ), который авторы более склонны рассматривать как вторичный феномен по отношению к миокардиту в рамках СКВ [159]. Стоит отметить клинико-морфологическое исследование российских учёных, в котором при морфологическом исследовании сердца (эксплантированное сердце/биоптат/при аутопсии) 7 человек с НКМ у 5 из них (71%) были выявлены признаки миокардита, на основании чего авторы предположили модифицирующую роль воспаления в формировании фенотипа НКМ [6]. В когортных исследованиях с относительно большим числом случаев НКМ миокардит не упоминается, попытки анализа частоты, механизмов развития миокардита в больших группах больных с НКМ

и его влияния на прогноз отсутствуют. Попытки систематического лечения миокардита у больных с НКМ не предпринимались.

Таким образом, классификация Американской кардиологической ассоциации относит НКМ к первичным генетическим КМП, а классификация Европейского общества кардиологов в 2008 г. определила НКМ как неклассифицированную КМП. Но в последнее время, особенно это заметно по публикациям ведущих европейских экспертов в этой области, авторы вновь отказываются от термина «кардиомиопатия» в отношении НКМ, заменяя его термином «некомпактный миокард». Этот осторожный описательный подход как отражение нозологической неопределённости НКМ применяется и в последней классификации КМП MOGE(S) [184]. Генетическая гетерогенность, overlap-синдром с другими первичными КМП также не способствует пониманию нозологической сущности НКМ. Исследователи НКМ приходят к мысли о том, что некомпактный слой/повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ может быть как проявлением самостоятельной КМП, так и проявлением патологического ремоделирования по аналогии с гипертрофией миокарда (перегрузка объёмом/давлением), так и физиологической адаптацией (при беременности, у спортсменов) [143]. Таким образом, могут сосуществовать и эмбриональная, и неэмбриональная гипотеза возникновения НКМ.

Авторы мета-анализа, посвящённого оценке распространённости НКМ, S.Ross и соавт. приводят данные по времени публикаций когортных исследований, посвящённых НКМ, если в период с 1996 по 2000 гг. опубликовано 1 исследование, то в период с 2011 по 2015 гг. – 26 работ и за 2 года с 2016 по 2018 гг. – уже 17 работ. Несмотря на увеличивающееся количество работ, посвящённых НКМ, вопросы о его нозологической сущности, месте в структуре некоронарогенных заболеваний миокарда, об особенностях течения различных форм НКМ, о прогнозе, о возможностях замедления прогрессирования дисфункции миокарда путём назначения кардиотропной терапии до конца не ясны. Отсутствие общепринятых диагностических критериев затрудняет оценку истинной распространённости НКМ, интерпретацию данных, полученных разными исследователями.

Чем бы не являлся НКМ, наличие некомпактного слоя миокарда у пациента с клиническими проявлениями или на данный момент бессимптомного, с отягощённым семейным анамнезом или при спорадическом выявлении, изолированного или в сочетании с ВПС/другими КМП ставит вопрос о тактике наблюдения и ведения и о прогнозе такого пациента, что связано в первую очередь с риском развития ХСН, жизнеугрожающих нарушений ритма и тромбоэмболических осложнений. В когортных исследованиях больных с НКМ не изучался вопрос об оценке влияния кардиотропной терапии на течение и исходы заболевания. Это, а также

полное отсутствие изучения влияния миокардита (есть доказательства значительного влияния миокардита на развитие дисфункции миокарда при других первичных генетически детерминированных кардиомиопатиях [133] и, тем более, специфической терапии миокардита на течение и прогноз больных с НКМ миокардитом делает безусловно актуальной цель настоящей работы – изучить клинические варианты и возможности комплексной (инструментальной, генетической, морфологической, лабораторной) диагностики синдрома некомпактного миокарда левого желудочка у взрослых, особенности течения и исходы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения

В исследовании были выделены группа больных с некомпактным миокардом ЛЖ (группа НКМ) и группа больных с повышенной трабекулярностью ЛЖ (группа ПТ). Обязательными критериями включения пациента в исследование, независимо от группы, были возраст старше 18 лет и наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании, текст которого разработан автором и одобрен Локальным Комитетом по этике Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (протокол № 11 – 13 от 13.11.2013 г., форма информированного согласия представлена в Приложении).

В группу НКМ вошли пациенты с *визуальными критериями* синдрома некомпактного миокарда по данным хотя бы одного из трёх методов исследования (ЭхоКГ, МСКТ сердца, МРТ сердца): двуслойный миокард ЛЖ с соотношением толщины некомпактного слоя к компактному более 2 при ЭхоКГ и более 2,3 при МСКТ/МРТ сердца; синхронное движение некомпактного и компактного слоев; выявление более 3 трабекул в ЛЖ и наличие глубоких межтрабекулярных лакун с затеканием крови.

В группу ПТ вошли пациенты с наличием некомпактного слоя миокарда ЛЖ с соотношением его толщины к компактному слою менее 2 (при ЭхоКГ) или менее 2,3 (при МРТ/МСКТ). Группа ПТ была набрана с целью оценки различий в клинических проявлениях, частоте имплантации ЭКС, ИКД, CRT-D, наступления неблагоприятных исходов (смерть, трансплантация сердца) у больных с ПТ и НКМ.

Критериями исключения были неподтверждение при проведении МСКТ или МРТ достоверности НКМ или ПТ, выявленных при ЭхоКГ (в тех случаях, когда эти исследования проводились); отказ пациента от участия в исследовании.

2.2. Клиническая характеристика больных, включённых в исследование

2.2.1. Группа НКМ

В группу НКМ вошло 125 пациентов, 74 мужчины и 51 женщина, средний возраст составил $46,4 \pm 15,1$ года (от 18 до 78 лет). Набор пациентов проводился в период с 2009 по 2019 гг. на базе Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Средний срок наблюдения составил 14 [4,0; 41,0] месяцев (от 1 месяца до 10 лет).

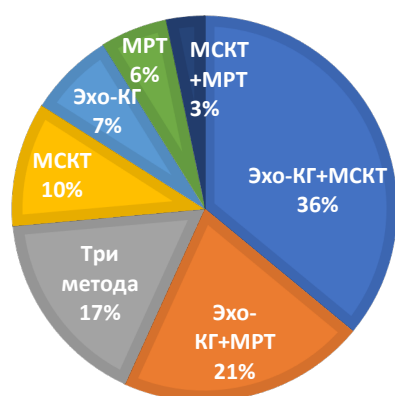
Не каждому больному проводились все три визуализирующих метода исследования. ЭхоКГ выполнена всем больным, НКМ с её помощью выявлен у 80,8% пациентов (101 из 125 человек). Процент отрицательных результатов ЭхоКГ у больных с достоверным МР- или КТ-диагнозом составил 20% (25 из 125 больных). Иногда ЭхоКГ давала положительный результат повторно, после получения данных МРТ/МСКТ; в отдельных случаях для улучшения визуализации некомпактного слоя использовалась контрастная ЭхоКГ.

МСКТ проведена 89 больным, наличие НКМ подтверждено у 83 (93,2%) из них. МРТ выполнена 61 больному, диагноз подтверждён у 58 (95,1%), у 3 состояние расценено как повышенная трабекулярность (ПТ) миокарда ЛЖ (Рисунок 2.2). Таким образом, наиболее информативным методом оказалась МРТ, которой лишь незначительно уступала МСКТ. Окончательный диагноз НКМ при расхождении данных разных методов ставился при выполнении МРТ- и/или МСКТ-критериев.

В итоге диагноз НКМ подтверждён одним визуализирующим методом у 23,2% больных (только при ЭхоКГ – у 7,2%, только при МСКТ у 10,4%, только при МРТ у 5,6%); двумя методами – у 60% (ЭхоКГ в сочетании с МСКТ у 36%, ЭхоКГ в сочетании с МРТ у 20,8%, МСКТ и МРТ у 3,2%); всеми тремя методами у 16,8% (Рисунок 2.1).

Средние эхокардиографические параметры пациентов группы НКМ представлены в Таблице 2.1.

■ Эхо-КГ+МСКТ ■ Эхо-КГ+МРТ ■ Три метода
■ МСКТ ■ Эхо-КГ ■ МРТ
■ МСКТ+МРТ



N=125

Рисунок 2.1. Частота подтверждения НКМ ЭхоКГ/МРТ/МСКТ сердца и их сочетаниями

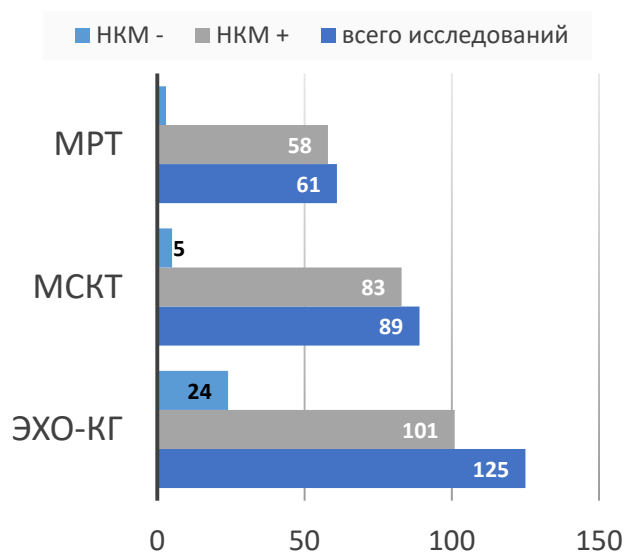


Рисунок 2.2. Частота подтверждения НКМ при проведении того или иного метода исследования (указано абсолютное количество исследований)

Таблица 2.1 – Средние эхокардиографические параметры пациентов группы НКМ и группы ПТ

Эхокардиографические параметры	Группа НКМ	Группа ПТ	Достоверность различий, р
КДР ЛЖ, см	6,1 ± 0,8	6,0 ± 1,0	0,483
КДО ЛЖ, мл	157,7 ± 66,6	153,5 ± 66,6	0,724
КСО ЛЖ, мл	92,5 [61,5; 130,0]	86,0 [42,0; 120,0]	0,757
ФВ ЛЖ, %	38,6 ± 14,0	43,7 ± 17,8	0,092
VTI, см	11,8 ± 3,7	12,3 ± 5,1	0,718
МЖП, мм	10,0 [8,0; 11,0]	9,0 [8,0-11,0]	0,936
Объём ЛП, мл	93,0 [65,2; 119,7]	82,5 [51,0; 108,5]	0,589
Объём ПП, мл	63,0 [47,0; 88,2]	55,0 [40,0; 69,5]	0,065
ПЗР ПЖ, см	2,9 [2,5; 3,4]	2,7 [2,2; 3,2]	0,467
СДЛА, мм рт.ст.	32,5 [23,0; 44,7]	35,0 [27,0; 47,0]	0,594
Митральная регургитация	1,25 [1,0; 2,0]	1,0 [0,5; 2,0]	0,733
Трикуспидальная регургитация	1,0 [0,5; 1,25]	0,5 [0; 1,0]	0,111

При анализе средних эхокардиографических параметров у пациентов группы НКМ обращает на себя внимание увеличение левых камер сердца, сниженная ФВ, умеренная клапанная регургитация.

2.2.2. Группа ПТ

В группу с *повышенной трабекулярностью (ПТ) ЛЖ* вошли 45 пациентов (19 женщин, 26 мужчин), средний возраст $44,1 \pm 15,8$ лет (от 18 до 72 лет). ПТ диагностировалась при наличии некомпактного слоя миокарда, но без достижения диагностических критериев НКМ, то есть с отношением его толщины к компактному слою от 1:1 до 2:1 (при ЭхоКГ) или до 2,3:1 (при МРТ/МСКТ). Средний срок наблюдения составил 6 [2,0; 26,5] месяцев.

ЭхоКГ выполнена всем больным, ПТ с её помощью выявлена у 55,6% пациентов (25 из 45 человек). Процент отрицательных результатов ЭхоКГ у больных с подтверждённой при МРТ или МСКТ ПТ составил 44,4% (20 из 45 больных). МСКТ проведена 33 пациентам, наличие некомпактного слоя миокарда подтверждено у 30 (90,9%) из них. МРТ выполнена 20 пациентам, наличие ПТ подтверждено у 17 (85,0%). Таким образом, в этой группе наиболее информативным методом оказалась МСКТ, которой лишь незначительно уступала МРТ.

Диагноз ПТ установлен с помощью с помощью трёх визуализирующих методов исследования у 5 (11,1%); с помощью двух у 17 (37,8%) – из них у 8 (17,8%) при ЭхоКГ и МСКТ

сердца, у 5 (11,1%) при ЭхоКГ и МРТ сердца и у четверых (8,9%) при МРТ и МСКТ сердца. ПТ подтверждена при проведении лишь одного метода исследования у 23 человек (51,1%) – с помощью ЭхоКГ у 7 (15,6%), МСКТ сердца у 13 (28,8%), МРТ сердца у 3 (6,7%).

Средние эхокардиографические параметры пациентов группы ПТ представлены в Таблице 2.1. При анализе средних эхокардиографических параметров у пациентов группы ПТ обращают на себя внимание те же изменения (увеличение левых камер сердца, сниженная ФВ, умеренная клапанная регургитация), что и среди пациентов группы НКМ, но в меньшей степени выраженные. Однако статистически достоверных различий между группами не выявлено.

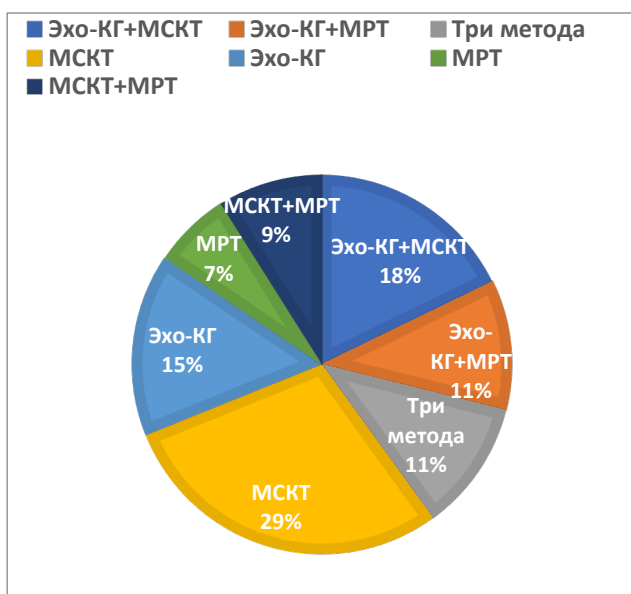


Рисунок 2.3. Частота подтверждения ПТ эхоКГ/МРТ/МСКТ сердца и их сочетаниями

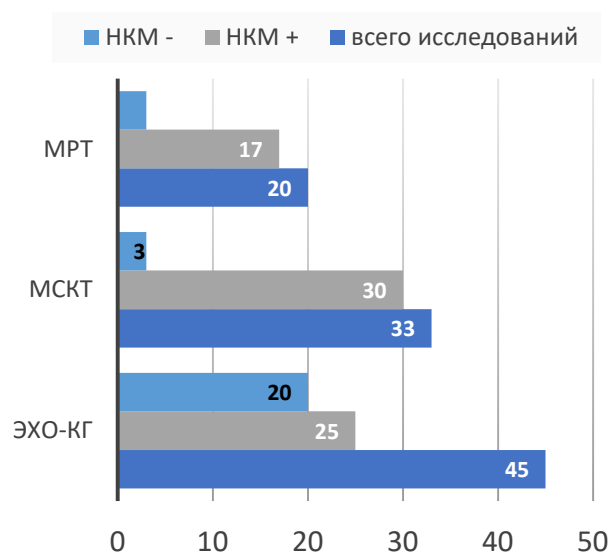


Рисунок 2.4. Частота подтверждения ПТ при проведении того или иного визуализирующего исследования (указано абсолютное количество исследований)

2.3. Методы обследования

Обследование и лечение пациентов проводились в большинстве случаев на базе кардиологического отделения Факультетской терапевтической клиники имени В. Н. Виноградова (ФТК) и межклинических отделений функциональной, ультразвуковой диагностики, отдела лучевой диагностики, кабинета ЭхоКГ клиники кардиологии, а также отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения и интервенционной кардиологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета, до 2017 г. – ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова) в период с 2009 г. по 2019 г. Кроме того,

несколько человек находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова, а также в Клинике кардиологии Первого МГМУ имени И. М. Сеченова.

Общеклиническое обследование включало в себя *опрос и осмотр больного*. При выяснении анамнеза жизни и заболевания особое внимание уделялось отягощённому семейному анамнезу – наличию КМП, нарушений ритма и проводимости сердца, ВСС (особенно в молодом возрасте) у родственников первой и второй степени родства; уточнялись давность и острота дебюта заболевания, связь с перенесенной инфекцией с целью диагностики сопутствующего миокардита. Анализировались старые ЭКГ пациентов (при их наличии) с целью оценки динамики изменений вольтажа и продолжительности комплексов QRS, сегмента ST, наличия патологических зубцов Q, негативных зубцов T; при наличии данных о проведённых ранее кардиовизуализирующих методах исследования оценивалась давность и скорость нарастания систолической дисфункции миокарда ЛЖ и степень её корреляции с субъективным состоянием больного, наличие локальных нарушений сократимости, динамика изменений размеров камер сердца.

Стандартное лабораторное обследование проводилось на базе Первого МГМУ имени И.М. Сеченова и включало в себя общий и биохимический анализы крови с определением липидного спектра и электрофореза белков, иммунологический анализ крови (уровень СРБ, антистрептолизина-О, РФ, стандартного АНФ, антител к ДНК), определение тиреоидных гормонов, коагулограмму с уровнем фибриногена. Кроме стандартных анализов лабораторное обследование включало анализ крови на антикардиальные антитела (Ат) и на ДНК кардиотропных вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение титров антикардиальных Ат в сыворотке крови выполнялось методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа в отделе клинической патологии ФНИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова или лаборатории иммуногистохимии НИИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева. Спектр антикардиальных Ат включает в себя антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор – АНФ), эндотелия (АтЭ), кардиомиоцитов (АтКМЦ), гладкой мускулатуры (АтГМК) и волокон проводящей системы (АтВПС). Приготовленные в криостате срезы миокарда быка обрабатывались сывороткой пациента в различных разведениях. После инкубации срезы промывались фосфатным буфером и на них наносились антитела против IgG человека, меченные ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом) производства ФНИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи, затем срезы промывались фосфатным буфером и закрывались покровными стеклами с использованием 60% глицерина. Для учета результатов применялся люминесцентный микроскоп Leica (DM4000B) при увеличении x400. Оценивалось наличие флюоресцентного свечения различных структур

миокарда быка, обработанного сывороткой пациента в каждом из разведений (от 1:40 до 1:320). Диагностически значимыми считалось обнаружение антинуклеарных Ат в любом титре, остальных Ат – в титрах 1:160 и 1:320 и выше. Проводилась комплексная оценка всего спектра Ат пациента.

Данный метод применяется с 1970-х гг. и изначально использовался для определения антикардиальных Ат у больных ревматизмом [1]. Существенного повышения титров антикардиальных Ат при обследовании здоровых доноров не регистрировалось [3]. Данное исследование выполнено 103 пациентам в группе НКМ (82,4%) и 30 (66,7%) в группе ПТ. Титры антикардиальных Ат в динамике оценены у 37 (29,6%) пациентов в группе НКМ и у 10 (22,2%) – в группе ПТ. Средний временной интервал между первым и последним анализами составил в группе НКМ и в группе ПТ 16 [6,5; 33] месяцев и 17,5 [4; 27] месяцев соответственно.

Качественное *определение генома кардиоотропных вирусов* в крови и/или в миокарде методом ПЦР проводилось в иммунологической лаборатории «ДНК-технология», центре молекулярной диагностики ФГУ ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Использовались праймеры к следующим вирусам: Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV1), Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV2), Cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV), Varicella zoster virus (VZV), Parvovirus B19 (PVB19), Human Herpes Virus 6 (HHV6), Human Herpes Virus 8 (HHV8). Данное исследование выполнено 69 пациентам (55,2%) в группе НКМ и 14 (31,1%) в группе ПТ.

Медико-генетическое консультирование осуществлялось врачами-генетиками лаборатории медицинской генетики РНЦХ имени академика Б. В. Петровского. Проводилась ДНК-диагностика в панели генов MYH7, MYBPC3, TPM1, TNNI3, TNNT2, ACTC1, TAZ, ZASP (LDB3), MYL2, MYL3, DES, DSP, TTN, LMNA, DTNA платформе Ion Torrent с использованием панели олигопраймеров AmpliSeq с последующим секвенированием по Сенгеру. На настоящий момент диагностика проведена 41 (32,8%) больным группы НКМ, 5 (11,1%) пациентам группы ПТ. У большинства больных ДНК-диагностика продолжается.

Стандартное инструментальное обследование включало в себя поверхностную ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальную ЭхоКГ и было проведено всем пациентам в группе НКМ и в группе ПТ. Регистрация ЭКГ проводилась при помощи аппаратов «Schiller» и «Marquette Mac 6» со скоростью 25 мм/с и амплитудой 10 мм/мВ в положении пациента лежа на спине. Проводился стандартный анализ ЭКГ. Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось с помощью аппаратов «Schiller MT-100» и «Холтер ДМС МЭКГ-НС-02м». Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на аппаратах «Acuson Sequoia C256» и «General Electric Vivid 7» по стандартному протоколу в положении больного лежа на левом боку и на спине. Оценивались размеры камер сердца, толщина стенок, наличие некомпактного слоя миокарда, соотношение его толщины к компактному слою, количество трабекул, оценка

лакунарного (межтрабекулярного) кровотока с помощью цветового доплеровского картирования, фракция выброса (ФВ) ЛЖ (по Simpson в четырехкамерной и двухкамерной проекциях), диастолическая функция ЛЖ (по соотношению E/A), состояние клапанного аппарата, наличие легочной гипертензии. Контрольная ЭхоКГ выполнена 61 (48,8%) пациенту в группе НКМ и 11 (24,4%) в группе ПТ. Средний временной интервал между первым и последним исследованиями составил 14,5 [8,7; 33,0] мес. в группе НКМ и 16,0 [6; 26,5] мес. в группе ПТ.

МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием (препарат гадовист) с толщиной срезов 4–6 мм проводилась в ЛРЦ Росздрава, НЦССХ имени А.Н. Бакулева или медицинском центре МГУ им. М.В. Ломоносова. МРТ сердца проведена 61 (48,8%) больному в группе НКМ и 18 (40%) – в группе ПТ. **МСКТ сердца** с в/в контрастированием омнипаком-350 проводилась в отделении лучевой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова на 320-спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquillion One. Оценивались наличие некомпактного слоя миокарда, отсроченного накопления контрастного препарата, состояние коронарных артерий, внутрисердечного тромбоза. Исследование выполнено 89 (71,2%) больным в группе НКМ и 32 (71,1%) – в группе ПТ.

Сцинтиграфия миокарда проводилась в отделении радионуклидной диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, выполнена 27 пациентам в группе НКМ и 4 – в группе ПТ. Исследование проводилось с использованием радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc для оценки характера распределения РФП и исключения очаговых дефектов перфузии в покое.

Коронароангиография (КАГ) выполнялась в условиях отделения ангиографии через бедренную или лучевую артерию, с внутривенным контрастированием визипаком. Исследование проводилось для исключения коронарного атеросклероза как причины инфарктов (некрозов) миокарда, стенокардии, ХСН. КАГ выполнена 33 пациентам в группе НКМ и 6 – в группе ПТ. Всего исследование коронарных артерий с помощью МСКТ, КАГ или обоих методов проведено 103 больным (82,4 %).

Морфологическое исследование миокарда. Миокард для морфологического исследования был получен в большинстве случаев либо в ходе эндомикардиальной биопсии правого желудочка (ЭМБ ПЖ), либо при исследовании эксплантированного сердца, либо при аутопсии. В одном случае материал (из ушка ЛП) был получен в ходе операции на открытом сердце (пластика трикуспидального клапана по Де Вега, универсальное хордосохраняющее протезирование митрального клапана одностворчатым протезом МИКС №27, пластика левого желудочка, парааннулярная пластика левого предсердия).

В России на сегодняшний день отсутствуют рекомендации, определяющие показания к проведению ЭМБ ПЖ. Следует подчеркнуть, что сейчас нет многоцентровых рандомизированных исследований, на результатах которых можно было бы строить

рекомендации с высоким уровнем доказательности. При отборе пациентов для проведения ЭМБ ПЖ мы ориентировались на научное руководство о роли ЭМБ в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, выпущенное под эгидой Американского и Европейского обществ кардиологов в 2007 [186] и первые Европейские рекомендации по диагностике и лечению миокардитов, опубликованные в 2013 г. [44]. Если в руководстве 2007 г. была предпринята попытка определения показаний к ЭМБ с указанием их уровня доказательности, то в рекомендациях 2013 г. говорится о том, что ЭМБ рекомендована всем пациентам с предполагаемым диагнозом миокардит. Мы стремились к выполнению ЭМБ у пациентов с высоковероятным диагнозом миокардита (установленным на основании неинвазивного алгоритма диагностики) в следующих случаях:

- Пациенты с клиникой впервые возникшей сердечной недостаточности со значительным снижением сократительной функции миокарда (менее 35%)
- Пациенты с клиникой впервые возникшей сердечной недостаточности в сочетании с рефрактерными к антиаритмической терапии нарушениями ритма сердца
- Пациенты с прогрессирующим течением ХСН (вне зависимости от её давности), несмотря на проведение стандартной кардиотропной терапии в течение 2-3 месяцев

Анализ полученного материала выполнялся на кафедре патологической анатомии имени академика А. И. Струкова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, включал в себя стандартное гистологическое исследование в световом микроскопе с окраской гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону (для выявления соединительной ткани), по дополнительным показаниям – PAS-реакцию с реактивом Шиффа (выявление гликогена и других сложных углеводов), окраску конго-рот на амилоид с исследованием препаратов в поляризующем свете. В группе НКМ морфологическое исследование миокарда проведено 26 больным – 15 из них выполнена ЭМБ ПЖ, одному – интраоперационная биопсия, в пяти случаях – исследование эксплантированного сердца, в том числе у одного пациента после ЭМБ, и в 6 случаях был проведён анализ аутопсийного материала (у одного из умерших больных при жизни была выполнена ЭМБ). В группе ПТ морфологическое исследование миокарда было проведено 7 больным (во всех случаях ЭМБ).

Необходимым условием для проведения ЭМБ являлось письменное согласие больного на проведение этой процедуры. Форма информированного согласия и информация для пациента, которому предполагается проведение эндомикардиальной биопсии, одобрены Межвузовским комитетом по этике, протокол № 03 – 08. Кроме того, в процессе обследования пациенты подписывали общепринятые в Первом МГМУ имени И. М. Сеченова согласия на обследование в рамках медико-экономических стандартов и на проведение ряда стандартных инструментальных исследований (сцинтиграфии миокарда, МСКТ сердца с в/в

контрастированием, КАГ), а также информированное согласие на хранение биологического материала и генетическое исследование, которое применяется в лаборатории медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ имени академика Б.В. Петровского. Частота проведения различных исследований в группе НКМ и в группе ПТ представлена в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Частота проведения исследований в группе НКМ и в группе ПТ

Исследование	Группа НКМ	Группа ПТ
Определение титров антикардиальных Ат в сыворотке крови (первично/в динамике), %	81,6/32,8	66,6/24,4
Качественное определение генома кардиотропных вирусов в крови и/или в миокарде, %	55,2	33,3
ДНК-диагностика НКМ, %	32,8	11,1
Стандартная ЭКГ, %	100	100
Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, %	100	100
Трансторакальная ЭхоКГ (первично/в динамике), %	100/57,6	100/35,6
МСКТ сердца, %	71,2	71,1
МРТ сердца, %	48,8	42,2
Сцинтиграфия миокарда, %	21,6	8,8
КАГ, %	26,4	13,3
Морфологическое исследование миокарда, %	20,8	15,5

2.4. Методика проведения исследования

Наша работа представляет собой наблюдательное проспективное исследование. В зависимости от выполнения критериев включения в исследование пациенты разделялись на группу НКМ (группа с достоверным диагнозом некомпактного миокарда) и группу ПТ (пациенты с наличием некомпактного слоя миокарда без достижения ими критериев некомпактности – повышенной трабекулярностью). Схема выполнения (дизайн) исследования представлена на Рисунке 2.5.

В дальнейшем внутри группы НКМ в соответствии с предложенной нами классификацией выделены шесть клинических вариантов (форм, сценариев диагностики) НКМ: бессимптомный – больные без симптомов нарушений ритма и проводимости, ХСН; аритмический – вариант с «идиопатическими» аритмиями, когда на первом месте в клинической картине заболевания были нарушения ритма и проводимости сердца в отсутствие явной органической патологии сердца; ишемический – НКМ под маской ИБС; НКМ у больных с картиной ДКМП, НКМ у больных с

острым/подострым миокардитом и шестой вариант течения – НКМ в сочетании с другими первичными кардиомиопатиями – гипертрофической (ГКМП), рестриктивной (РКМП), аритмогенной дисплазией ПЖ (АДПЖ), первичной миодистрофией, саркоидозом сердца, болезнью Данона.

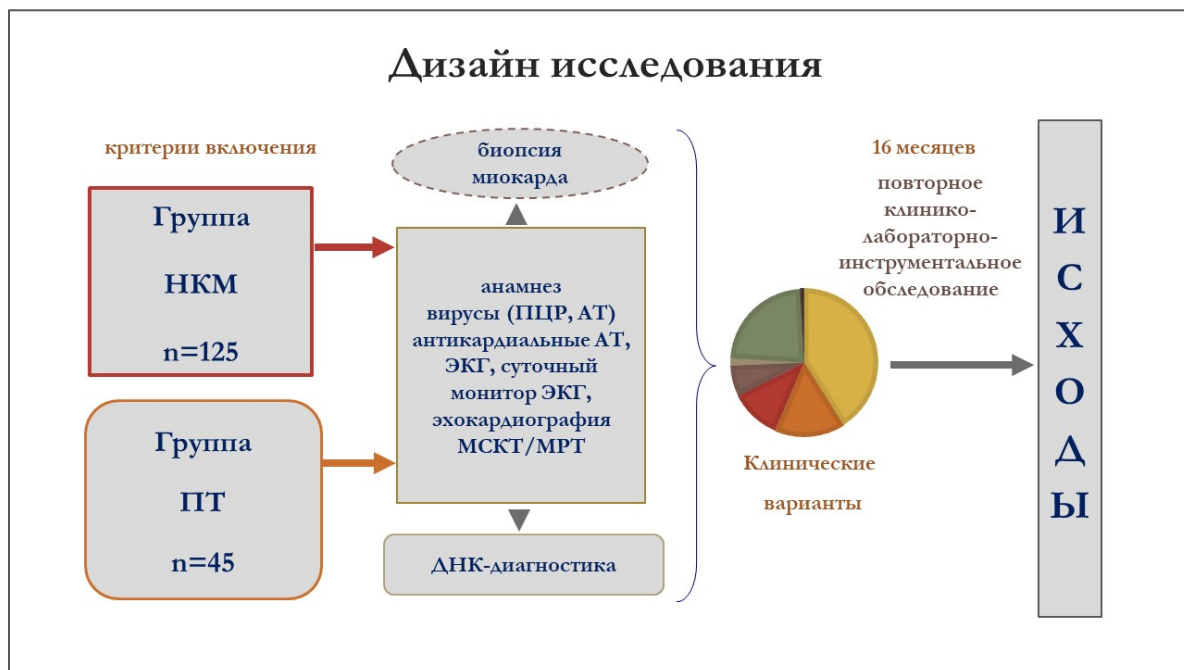


Рисунок 2.5. Схема выполнения (дизайн) исследования

В ходе анализа полученных данных проводилось сопоставление группы НКМ и группы ПТ целиком и сравнение отдельных подгрупп попарно. В связи с тем, что примерно у половины больных диагностировался миокардит, проводилось сравнение пациентов с миокардитом и без в группе НКМ, а также пациентов с миокардитом в группе НКМ и в группе ПТ. У части пациентов миокардит подтверждён морфологически с помощью биопсии миокарда, у большей части больных использовался предложенный ранее алгоритм неинвазивной диагностики миокардита. Алгоритм разработан на основании сопоставления данных морфологического исследования миокарда у 100 больных с идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП и различных неинвазивных критериев с последующей оценкой значимости каждого из критериев [4]. В результате этой работы были выделены большие критерии (признаки с высокой (на уровне 90%) чувствительностью или специфичностью) миокардита, за наличие каждого из которых пациенту начислялось по 2 балла, и малые (менее значимые признаки) критерии, за наличие каждого из которых начислялось по 1 баллу (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Критерии диагностики миокардита

Признаки	Баллы
Большие критерии:	
анамнестическая триада (связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией; острое начало; давность заболевания менее 1 года) или острое начало + связь с инфекцией	2
системные иммунные проявления	2
высокие титры антикардиальных антител	2
Малые критерии:	
возраст старше 40 лет	1
острое начало	1
связь дебюта/обострения симптомов с инфекцией	1
давность до года	1
ангины/тонзиллит	1
микроваскулярная стенокардия/ишемия (может сочетаться с атеросклерозом)	1
лейкоцитоз, СРБ, увеличение СОЭ, фибриногена	1
вирусный геном в крови	1
повышение АСЛО	1
общие иммунные изменения в крови;	1
положительный анализ крови на тропонин;	1
патологический Q/ комплексы QS на ЭКГ	1
атриомегалия (для пациентов с аритмиями)	1
локальные гипокинезы (ЭхоКГ)	1
выпот в перикарде	1
нарушения перфузии (сцинтиграфия)	1
отсроченное накопление (КТ/МРТ).	1

После подсчета баллов применялось диагностическое правило, в соответствии с которым определялась *вероятность* миокардита у пациента:

- 1 – 2 балла (1 большой / 2 и менее малых критерия) – низкая;
- 3 – 4 (2 больших / 1 большой и 1-2 малых / 3-4 малых) – средняя;
- 5 – 7 (3 больших / 2 больших и 1 малый / 1 большой и 3-5 малых) – высокая;
- 8 и более (3 больших и 2 малых / 2 больших и 4 малых) – очень высокая.

Лечение и исходы. Больным по показаниям назначалась стандартная терапия ХСН, пациентам с миокардитом, верифицированным по результатам морфологического/комплексного

обследования – базисная терапия (противовирусная, иммуносупрессивная, их сочетание). Интервенционное лечение включало в себя выполнение радиочастотной абляции (РЧА) аритмогенного фокуса при частой мономорфной ЖЭС или устойчивой ЖТ, устьев лёгочных вен при мерцательной аритмии (МА) и имплантацию ЭКС при нарушениях проводимости, ИКД при наличии показаний к первичной/вторичной профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС).

На этапе контроля больным проводились анализ спектра антикардиальных Ат, ЭхоКГ. Контрольное исследование пациентов проведено в 50,4% случаев в группе НКМ и в 28,8% случаев в группе ПТ. У больных, включённых менее чем за 6 месяцев до окончания исследования, динамика показателей не оценивалась. В том случае, если пациенты наблюдаются в клинике длительное время и проводилась не одна ЭхоКГ в динамике, а несколько, при проведении статистического анализа учитывались данные наиболее поздних исследований. Средний срок наблюдения составил 14,0 [4,0; 41,0] месяцев в группе НКМ и 6,0 [2,0; 26,5] месяца в группе ПТ.

Конечные точки исследования включали смерть от кардиологических и иных причин, суммарный показатель «смерть + трансплантация».

2.5. Методы статистической обработки

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 23. Количественные признаки при их нормальном распределении представлены как $M \pm \delta$ (среднее \pm одно стандартное отклонение), и в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей в случае ненормального распределения. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Для сравнения частот (номинальных данных) в сравниваемых группах использовалось построение таблиц сопряжённости с определением точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки влияния того или иного фактора на клиническое проявление заболевания или исход оценивался показатель относительного риска (ОР) и проводился ROC – анализ.

Полученные при статистическом анализе результаты представлены в виде таблиц, графиков и диаграмм, созданных при помощи программы SPSS statistics v. 23 и пакета приложений Microsoft Office 365.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (№ 11 – 13 от 13.11.2013).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая клиническая характеристика больных группы НКМ в сопоставлении с группой ПТ

3.1.1. Общая клиническая характеристика больных с НКМ

Отягощённый по наличию первичных кардиомиопатий **семейный анамнез** можно проследить у 17 пациентов, а предположить с высокой степенью вероятности ещё у девяти (20,8% суммарно). У 14 пациентов (11,2%) диагностировано сочетание НКМ с врождёнными пороками сердца (ВПС), Таблица 3.1.

Таблица 3.1 – ВПС у пациентов группы НКМ

ВПС	Количество, n	Примечание	Хирургическая коррекция порока
ДМПП	6	в одном случае ДМПП сочетался с недоразвитием трикуспидального клапана (ТК), в другом с выраженной митральной недостаточностью II-III степени, которая могла носить также врождённый характер	У двоих больных во взрослом возрасте (30 и 54 года), у одной больной в 7 лет
ДМЖП	2	в одном случае наблюдалось сочетание ДМЖП со стенозом выходного отдела ПЖ	У одного пациента в 5 лет
Надклапанный стеноз лёгочной артерии	1	-	-
Субаортальный стеноз	1	-	-
Гипоплазия устья аорты	1	-	-
Персистирующая левая верхняя полая вена	1	-	-
Двустворчатый аортальный клапан	2	В одном случае функционально двустворчатый аортальный клапан с аортальной недостаточностью II-III степени в сочетании с частичным аномальным дренажом легочных вен с признаками перегрузки правых отделов сердца и добавочной левосторонней верхней полой веной.	-

На данный момент **патогенные мутации** выявлены у 12 больных (9,6%) в генах MyBPC3, TTN, DSP, DES, LAMP2; патогенных мутаций в часто ассоциированном с НКМ гене MYH7 не

выявлено, но у четырёх пациентов в нём выявлены варианты с неустановленным клиническим значением (VUCS); всего VUCS выявлены у 6 больных (4,8%), в том числе в генах MyBPC3, ACTC1. У многих ДНК-диагностика продолжается. Ведущие клинические проявления у пациентов группы НКМ и группы ПТ приведены в Рисунке 3.1 и Таблице 3.3.

Классической триадой клинических проявлений НКМ в настоящее время считаются ХСН, нарушения ритма сердца (чаще желудочковые аритмии) и тромбоэмболические осложнения.

ХСН. Развитие ХСН отмечено у подавляющего большинства пациентов группы НКМ (104 человека, 83,2%), у 92 человек (88,5% от числа больных с ХСН) диагностирована ХСН стадии ПА и выше; преобладали 2 и 3 ФК. Больше чем у трети всех пациентов отмечен третий и выше ФК ХСН (46 больных, 36,8%). Средние ЭхоКГ-параметры свидетельствовали о снижении сократительной способности и преимущественной дилатации левых камер сердца: среднее значение КДР ЛЖ составило 6,1 см, ФВ ЛЖ – 38,6% (Таблица 2.1).

Нарушения ритма и проводимости сердца представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Частота встречаемости различных нарушений ритма и проводимости у пациентов с НКМ

Нарушения ритма и проводимости сердца	Частота встречаемости, %
ЖТ, всего	51,2
Частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), более 500 в сутки	47,2
ЖТ неустойчивая	46,4
МА (в т.ч. трепетание предсердий у 1 из них), всего	30,4
Полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ)	19,2
Атриовентрикулярная (АВ) блокада I-III степени	14,4
ЖТ устойчивая	13,6
Блокада передней ветви ЛНПГ	13,6
МА пароксизмальная	12,8
Синдром слабости синусового узла (СССУ)	10,4
МА постоянная	8,0
МА персистирующая	8,8
Полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ)	8,8

Тромбозы и эмболии. Внутрисердечный тромбоз и/или эмболии выявлены у 23,2%.

Не входящие в классическую триаду синдромов проявления ишемии миокарда встретились у трети больных (36,0%, n=45): стенокардия 1-3 ФК у 20% (n=25), инфаркт (некроз) миокарда у 16% (n=20), гемодинамически значимый атеросклероз коронарных артерий по данным КАГ или МСКТ-коронарографии выявлен у 9,6% (n=12).

3.1.2. Общая клиническая характеристика больных с ПТ

Отягощённый по кардиомиопатиям **семейный анамнез** можно проследить у двоих, ещё у двоих можно его предположить (8,8% суммарно). Сочетание ПТ с ВПС встретилось в данной группе у 6 пациентов (13,3%): 1 – ДМЖП, 1 – аномалия дуги аорты и ее ветвей, 1 – открытый артериальный проток (пациентка прооперирована в возрасте 2 лет), 1 – функционально двустворчатый аортальный клапан, аортальная недостаточность II степени, 2 – открытое овальное окно, 1 – миксоматозная дегенерация митрального клапана, потребовавшая хирургической коррекции.

Патогенная мутация в группе сравнения выявлена на данный момент лишь у пациента с синдромом Альпорта, в гене COL4A5; ещё у одной пациентки выявлен VUCS в гене MYH7.

Среди больных группы ПТ развитие **ХСН** отмечено более чем в половине случаев (27 человек, 60% пациентов), у 85,2% этих больных диагностирована ХСН стадии IIА и выше; так же, как и в группе НКМ, преобладали 2 и 3 ФК. Третий и выше ФК ХСН отмечался у 12 больных, что составило менее трети всех наблюдаемых (26,7%).

Нарушения ритма и проводимости сердца представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Частота встречаемости различных нарушений ритма и проводимости у пациентов с ПТ

Нарушения ритма и проводимости сердца	Частота встречаемости, %
Частая ЖЭ	37,8
ЖТ, всего	37,8
ЖТ неустойчивая	35,6
АВ – блокада I – III степени	20
МА (у двоих из них ТП)	17,8
Блокада передней ветви ЛНПГ	15,6
МА пароксизмальная	11,1
Полная блокада ЛНПГ	6,7
МА постоянная	4,4
ЖТ устойчивая	4,4
МА персистирующая	2,2
СССУ	2,2

Тромбозы и эмболии. Внутрисердечный тромбоз и/или эмболии выявлены у 13,3%.

Проявления ишемии миокарда. Стенокардия 1 - 3 ФК отмечена у 6,7%, инфаркт (некроз) миокарда у одного (2,2%), гемодинамически значимый атеросклероз коронарных артерий по данным КАГ или МСКТ-коронарографии выявлен у двоих (4,4%).

3.1.3. Оценка статистической достоверности различий в частоте клинических проявлений у пациентов в группе НКМ и группе ПТ

Для оценки статистической достоверности различий клинических и электрокардиографических проявлений в группе НКМ и группе ПТ использовалось построение таблиц сопряженности с определением точного критерия Фишера, уровень p менее 0,05 считался основанием для заключения о статистической достоверности различий. Данные представлены на Рисунке 3.1 и Таблицах 3.4 и 3.5.

Таблица 3.4 – Частота различных изменений на электрокардиограммах у пациентов с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью ЛЖ

ЭКГ-признак	НКМ ЛЖ, %	ПТ ЛЖ, %	Достоверность различий, p
Низкий вольтаж QRS в стандартных отведениях	12,8	2,2	0,049
Недостаточное нарастание амплитуды зубцов R в правых грудных отведениях	32,0	13,3	0,02
Признаки гипертрофии левого желудочка	35,2	28,9	0,877
Депрессия сегмента ST в левых грудных отведениях	20,2	26,6	0,278
Подъём сегмента ST в правых грудных отведениях	9,6	4,4	0,522
Патологический зубец Q/комплекс QS	13,6	4,4	0,075
Комплекс QRS \geq 120 мс	33,6	22,2	0,764
Отрицательные зубцы T в двух и более отведениях	42,4	33,3	0,695

Изменения на ЭКГ. Некоторые из этих изменений были неспецифическими и встречались как у больных с НКМ, так и в группе с ПТ, к ним можно отнести отрицательные зубцы T, признаки гипертрофии ЛЖ (сумма амплитуды S_{V1}/S_{V2} и R_{V5}/R_{V6} больше 35 мм и/или амплитуда R в aVL больше 11 мм), увеличение продолжительности комплекса QRS, депрессию сегмента ST. Более специфичные (но, конечно, не сугубо специфичные для НКМ) признаки встречались реже – небольшой (не более 1 мм) подъём сегмента ST в правых грудных отведениях $V_1 - V_2$,

патологические зубцы Q/комплексы QS; или достоверно реже (низкий вольтаж комплекса QRS в стандартных отведениях, недостаточное нарастание зубцов R в грудных отведениях) в группе пациентов с ПТ (Таблица 3.4).

Таблица 3.5 – Сравнение основных клинических проявлений у пациентов с НКМ и ПТ ЛЖ

Клинический признак	НКМ ЛЖ, %	ПТ ЛЖ, %	Статистическая достоверность различий
ХСН (стадии I-III)	83,2	60,0	0,002
ФК ХСН (1-4)	16,0/30,4/32,0/4,8	8,8/24,4/26,8/2,2	0,058
ФК ХСН 3 и выше	36,8	26,7	0,272
ЖЭ более 500 в сутки	47,2	37,8	0,299
ЖТ (устойчивая, неустойчивая)	51,2	37,8	0,164
МА (любая форма)	30,4	17,8	0,120
ПБЛНПГ	19,2	6,7	0,057
АВ-блокада (всех степеней)	14,4	20	0,476
СССУ	10,4	2,2	0,116
Внутрисердечный тромбоз	19,2	13,3	0,495
Эмболии	15,2	6,6	0,323
Стенокардия (1-3 ФК)	20,0	6,7	0,058
Инфаркт (некроз) миокарда	16,0	2,2	0,016
Отягощённый семейный анамнез	20,8	8,8	0,109
ВПС	11,2	13,3	0,788

Клинические проявления. Частота развития симптомов ХСН любой стадии была достоверно выше в группе пациентов с НКМ, однако при оценке частоты развития ХСН третьего и выше ФК статистически достоверных различий между группами выявлено не было. При оценке относительного риска (ОР) наличия ХСН в группе НКМ и группе ПТ установлено, что наличие НКМ влияет на риск развития ХСН (ОР = 1,38, 95% ДИ: 1,07 – 1,78). Частота инфарктов (некрозов) миокарда была достоверно выше в группе НКМ, но при оценке относительного риска возникновения некроза миокарда НКМ не проявил себя как фактор риска (ОР = 7,2, 95% ДИ: 0,99 – 52,11). Достоверной разницы в частоте возникновения нарушений ритма (частая ЖЭ, неустойчивая и устойчивая ЖТ, МА всех форм), проводимости (СССУ, АВ-блокада, полная блокада ЛНПГ) зафиксировано не было. Частота возникновения тромбоэмболических событий (тромбозы и/или эмболии) также достоверно не различалась в группах наблюдения. При

сравнении частоты возникновения полной блокады ЛНПГ и стенокардии были получены значения p 0,057 и 0,058 соответственно, что может указывать на возможность достижения статистической достоверности при увеличении числа наблюдений.

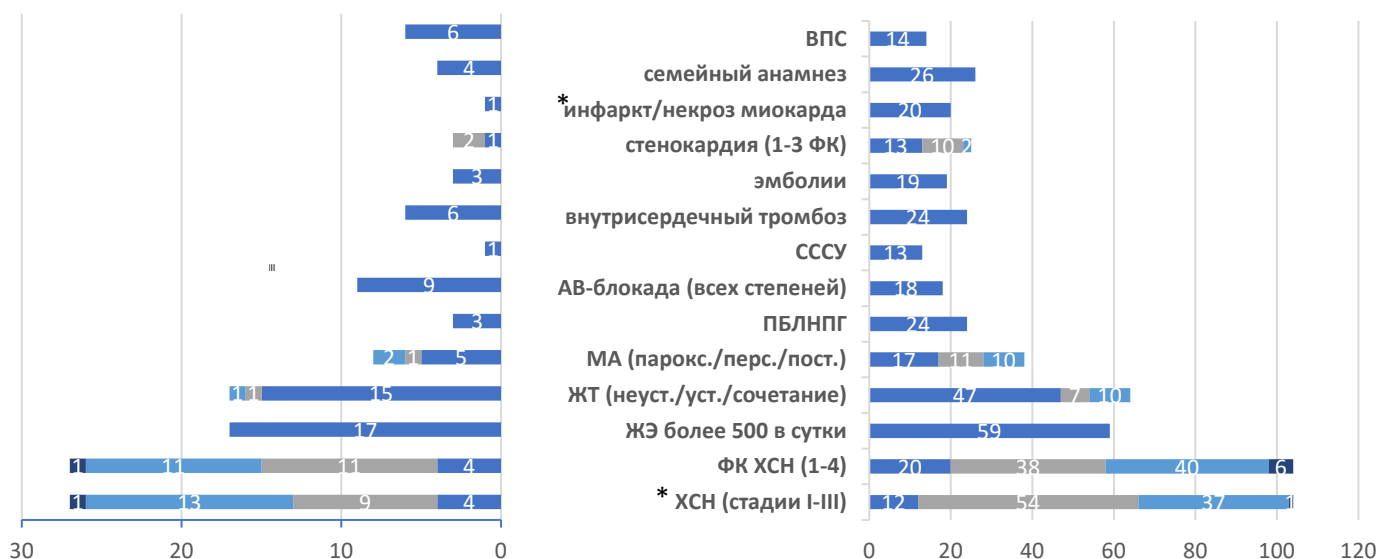


Рисунок 3.1. Основные клинические проявления в группе с НКМ (справа) и в группе с ПТ (слева). Приводится абсолютное количество больных. * - различия статистически достоверны, p менее 0,05.

3.2. Общая характеристика клинических вариантов (сценариев диагностики) НКМ ЛЖ

Несмотря на существование общих, типичных синдромов при НКМ, о которых было сказано выше, больные приходили в клинику по разным поводам, в том числе после неоднократного обследования, с различными жалобами, в разном по тяжести состоянии. Столь же различными были и диагнозы, которые ставились пациентам. Явная полиморфность клинической картины и во многом обусловленная этим высокая частота ошибочного первичного диагноза (до 90% по данным литературы [87]) делает целесообразным выделение клинических вариантов («масок», сценариев диагностики) НКМ. Как уже упоминалось в главе «Материал и методы», согласно предложенной ранее классификации [5] выделены 6 клинических вариантов НКМ (Рисунок 2.6, Таблица 3.6.):

1. Бессимптомный – некомпактный слой миокарда был выявлен случайно при обследовании и не обуславливал жалобы/симптомы пациента;
2. «Аритмический» или НКМ с «идиопатическими» аритмиями, которые послужили не только поводом для обращения за медицинской помощью, но и занимали центральное место в клинической картине;

3. «Ишемический» или НКМ под маской ИБС, - клиническая картина (стенокардия/ишемия) убедительно свидетельствовала в пользу входного диагноза ИБС;
4. ДКМП – НКМ у больных с картиной дилатационной кардиомиопатии;
5. НКМ у больных с картиной яркого и тяжёлого острого/подострого миокардита, который стал непосредственным поводом для обращения к врачу и обследования;
6. НКМ в сочетании с другими (чаще первичными) кардиомиопатиями – гипертрофической (ГКМП), аритмогенной дисплазией ПЖ (АДПЖ), рестриктивной (РКМП), первичной миодистрофией, болезнью Данона, а также саркоидозом сердца, который в сочетании с НКМ приводил к развитию картины РКМП.

Такие же клинические варианты были выделены в группе ПТ.



Рисунок 3.2. Распределение клинических вариантов в группе НКМ и группе ПТ

Таблица 3.6 – Характеристика групп пациентов с разными клиническими вариантами (сценариями)

Сценарий	Без симптомов	«Идиопатические» аритмии	«ИБС»	ДКМП	Острый/подострый миокардит	Сочетание с другими КМП
Н человек	3	19	10	49	15	29
Средний возраст, лет	36,0±5,6	43,9±16,6	54,0±15,3	49,7±15,1	43,7±13,2	42,1±14,1
Муж./жен., n (%)	1/2 (33,3/66,7)	11/8 (57,9/42,1)	5/5 (50/50)	32/17 (65,3/34,7)	11/4 (73,3/26,7)	14/15 (48,3/51,7)

Продолжение Таблицы 3.6.

Отягощённый семейный анамнез, n (%)	0	5 (26,4%)	1 (10,0%)	9 (18,4%)	2 (13,4%)	9 (31,0%)
ВПС, n (%)	0	2 (10,5%)	1 (10,0%)	4 (8,2%)	1 (6,7%)	6 (20,7%)
Средняя ФВ, %	51,6±9,5	53,2±8,8	47,2±10,7	32,9±10,8	27,0±9,0	41,0±14,5
Средний КДР, см	5,1±0,8	5,4±0,5	5,8±0,6	6,5±0,8	6,5±0,7	5,7±0,7
ФК ХСН, медиана [25;75]	-	0 [0;1]	1,25[0;3,0]	2,5[2,0;3,0]	3,0[2,0;3,5]	2,0[1,25; 3,0]
ЖТ, n (%)	0	8 (42,1%)	2 (20,0%)	24 (49,0%)	10 (66,7)	20 (69,0%)
Тромбоэмболические события, n (%)	0	2 (10,5%)	3 (30,0%)	12 (24,5%)	8 (53,3%)	5 (17,2%)
ИМ/некроз миокарда, n (%)	0	0	4 (40,0%)	7 (14,3%)	6 (40,0%)	3 (10,3%)
Имплант. устройства, n (%)	0	6 (31,6%)	1 (10,0%)	20 (40,8%)	3 (20,0%)	15 (51,7%)
Трансплантация сердца, n (%)	0	0	0	2 (4,1%)	1 (6,7%)	4 (13,8%)
Смерть, n (%)	0	0	0	6 (12,2%)	5 (33,3%)	7 (24,1%)

Примечание. В скобках указаны % от количества пациентов в группе с данным клиническим вариантом

Далее последовательно остановимся на подгруппах пациентов с каждым из представленных клинических вариантов и проведём, где это возможно, сравнительный анализ с аналогичной подгруппой пациентов с ПТ.

3.2.1. Бессимптомный клинический вариант

НКМ может никак себя не проявлять и какое-то время протекать практически бессимптомно. Бессимптомный вариант – наиболее редкая клиническая форма в нашей группе больных, что может быть обусловлено преобладанием в стационаре тяжёлых пациентов. В эту подгруппу вошли 3 человека: мужчина 42 лет наблюдался в ФТК, несмотря на выраженное снижение ФВ (до 35%) и расширение КДР ЛЖ до 6,8 см, клинических признаков ХСН, значимых нарушений ритма на момент обследования не было; женщина 31 года наблюдалась в ревматологическом отделении в связи с лихорадкой неясного генеза – аритмий, признаков ишемии миокарда, ХСН выявлено не было; женщина 35 лет с жалобами на повышенную утомляемость – клинический вариант НКМ был определён как бессимптомный в связи с отсутствием признаков ХСН, аритмий,

ишемии миокарда, жалобы, наиболее вероятно, обусловлены подтверждённой при проведении ЭКГ-проб нейроциркуляторной дистонией (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Краткая характеристика пациентов с бессимптомным вариантом НКМ

Пациент	Жалобы	Подтверждение НКМ	ЭКГ	ЭхоКГ	Диагноз
Мужчина, 42 года	общая слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышение АД до 160 и 100 мм рт.ст.	ЭхоКГ МСКТ	ЧСС 70 уд/мин., гипертрофия ЛЖ ($S_5 + V_2$ 50 мм), неглубокие отрицательные зубцы Т в отв. I, aVL, $V_5 - V_6$), QS в отв. III. Синдром ранней реполяризации.	ФВ 41%, КДР 6,0 см,	НКМ. Синдром Барта? Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени повышения АД, риск 3.
Женщина, 31 год	боли в ногах, пояснице, повышение температуры до 37,5 С, повышение СОЭ до 60 мм/час, быстрая утомляемость, одышка при подъёме на 2 этаж	ЭхоКГ МСКТ	Признаки гипертрофии ЛЖ	ФВ 60%, КДР 4,8 см, органические изменения створок аортального клапана, незначительное укорочение левой коронарной створки, АН 2 степени,	НКМ. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаэсу) V типа с поражением дуги, восходящего и брюшного отделов аорты, брахиоцефальных артерий, легочного ствола и левой легочной артерии, леченный кортикостероидами и азатиоприном.
Женщина, 35 лет	повышенная утомляемость, слабость, учащённое сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца.	ЭхоКГ МРТ	ритм синусовый, на вдохе – предсердный, ЧСС 78/мин. Снижение вольтажа комплексов QRS в aVL. Отрицательные Т в III отведении.	ФВ 59%, КДР 4,8 см, аневризма МПП без признаков сброса, МР и ТР 1-2 степени	НКМ. Нейроциркуляторная дистония с тахикардальным, астеническим синдромами. Митральная и трикуспидальная

	В анамнезе – идиопатическая крапивница, леченная омализумабом.		Положительные ЭКГ-пробы с ортостатикой и гипервентиляцией.		недостаточность I-II степени.
--	--	--	---	--	----------------------------------

В группе ПТ бессимптомный вариант можно определить у двух молодых пациенток, 19 и 33 лет. У одной из них отягощён семейный анамнез по КМП – у матери выявлен НКМ, она включена в основную группу; у другой больной имеется ВПС: открытый артериальный проток (пересечён в возрасте 3 лет) и предклапанная аортальная мембрана (хирургическая коррекция проведена в 26 лет). У обеих пациенток с ПТ выявлена НЦД как причина жалоб на общую слабость, повышенную утомляемость. Признаков ХСН, нарушений ритма и проводимости, ишемии миокарда не было.

3.2.2. Аритмический вариант

Выделение данного клинического варианта обусловлено тем, что нарушения ритма сердца, характерные для многих больных в группе НКМ, лишь у пациентов данной подгруппы были главным поводом обращения ко врачу и занимали центральное место в картине заболевания; случаев тяжёлой ХСН в этой подгруппе не было.

В данной подгруппе 19 человек, средний возраст составил $43,9 \pm 16,6$ года, 57,9% мужчин, 42,1% женщин. Отягощённый по кардиомиопатиям **семейный анамнез** можно было проследить у пятерых больных (26,4%), двое из них мать и сын с верифицированным НКМ. Ещё у троих больных отмечена внезапная смерть родственников в молодом возрасте (в одном случае сын больного, в двух оставшихся – отцы больных). ВПС наблюдались у двоих больных, у обоих это ДМПП (у одной из них в сочетании с недоразвитием трикуспидального клапана, хирургическая коррекция порока произведена в возрасте 7 лет). Патогенных мутаций на сегодня не выявлено ни у кого из пациентов, но у двоих больных без отягощённого семейного анамнеза обнаружен VUCS в гене MYH7. Средняя ФВ практически не снижена (53,2%), ФВ менее 35% не отмечена ни разу, ФВ в интервале между 35 – 45% выявлена у четверых. Средний КДР также в пределах нормы (5,4 см).

Симптомы ХСН диагностированы чуть больше чем у трети больных ($n = 7$, 36,8%), случаев застойной ХСН не было, у 20% ХСН определялась на уровне I стадии, у 15% - IIa стадии, преобладал I ФК ХСН по NYHA, случаев 3 ФК и выше не зарегистрировано. Тромбоэмболические осложнения не были характерны и встретились у двух больных: внутрисердечный тромбоз у больного с МА и ТП и массивный тромбоз ЛЖ в рамках сочетания

НКМ с небактериальным (марантическим) тромбоэндокардитом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией.

Частота встречаемости и спектр **нарушений ритма и проводимости сердца** в данной подгруппе представлены в Таблице 3.8 и на Рисунке 3.3.

Таблица 3.8 – Частота встречаемости различных нарушений ритма и проводимости у пациентов с аритмическим вариантом НКМ

Нарушения ритма и проводимости сердца	Частота встречаемости, %
ЖТ, всего	42,1
Частая (более 500 в сутки) ЖЭ	36,8
ЖТ неустойчивая	36,8
МА и ТП, всего	36,8
МА пароксизмальная	26,3
Блокада передней ветви ЛНПГ	25,0
ЖТ устойчивая	10,5
Суправентрикулярная тахикардия (СВТ)	10,5
Полная блокада ПНПГ	10,5
Персистирующая МА	5,3
Постоянная МА	5,3

Примечание. Полная блокада ЛНПГ не встретила ни разу.

Имплантируемые устройства установлены 6 больным (31,6%), четверым из них – ЭКС, двоим – ИКД. Показаниями к ИКД у одной пациентки было наличие семейной формы некомпактного миокарда ЛЖ, жизнеугрожающих желудочковых аритмий и МА в сочетании с двухпучковой и АВ блокадой II степени и преходящей АВ блокадой III степени, у другой – пароксизмальная мономорфная устойчивая ЖТ с пресинкопальными эпизодами, в последующем у неё отмечены оправданные срабатывания ИКД. Показаниями к ЭКС были СССУ и АВ блокада II-III степени, что делало невозможным назначение антиаритмической терапии (трое из четверых пациентов с ЭКС страдали МА).

Проявление ишемии миокарда в целом не были характерны для данного клинического варианта НКМ, стенокардия на уровне I ФК наблюдалась у одного пациента (5,3%) с гемодинамически значимым стенозом по данным МСКТ - коронарографии. Инфаркта/некроза миокарда ни у кого выявлено не было.

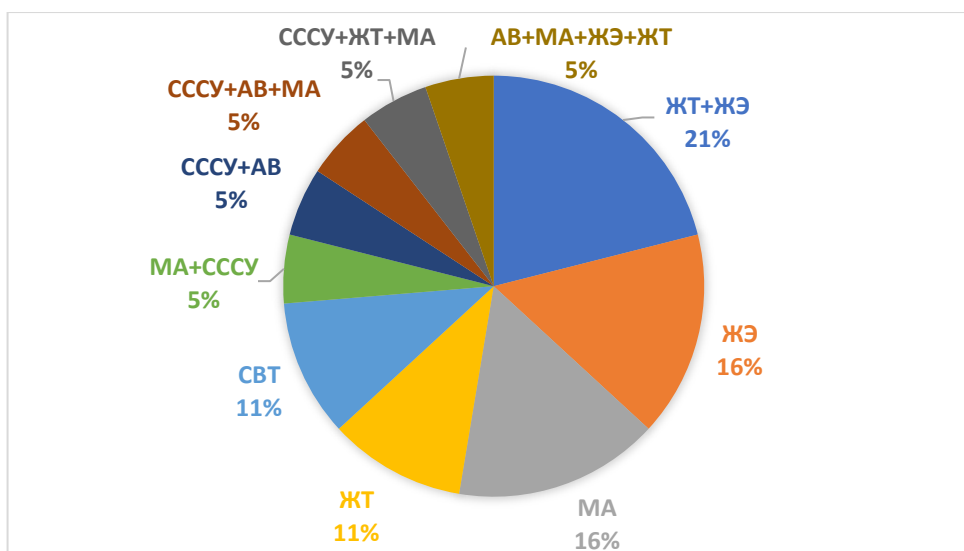


Рисунок 3.3. Спектр нарушений ритма и проводимости сердца у больных с аритмическим вариантом НКМ

Исходно аритмии расценивались как «идиопатические», в связи с чем необходимо было исключить наличие миокардита как причину нарушений ритма. В результате комплексного неинвазивного обследования миокардит выявлен почти у половины больных ($n = 9, 47,4\%$), практически во всех случаях он протекал хронически, острое развитие симптомов было отмечено у двоих.

Медикаментозное лечение включало в себя кардиотропную, антиаритмическую терапию, в случае выявления миокардита – мягкую иммуносупрессивную терапию (ИСТ) гидроксихлорохином (плаквенилом), в 3 случаях – метилпреднизолоном (метипредом) в малых дозах. Частота назначения препаратов указана на Рисунке 3.4.

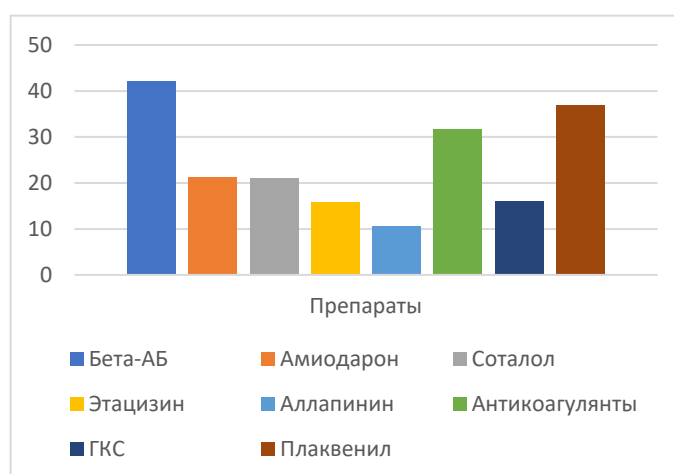


Рисунок 3.4. Частота назначения кардиотропных препаратов больным с аритмическим вариантом НКМ, %

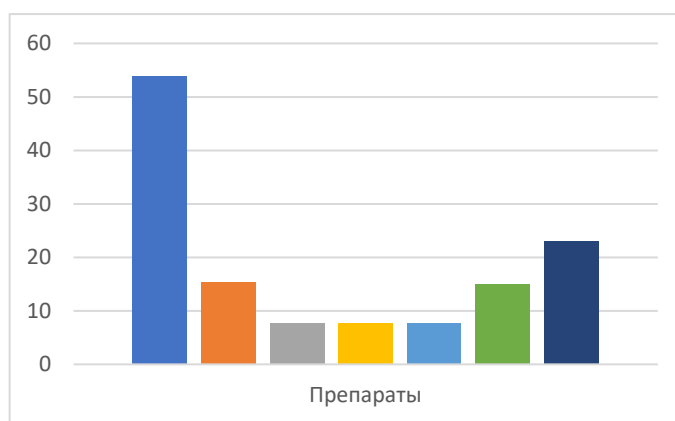


Рисунок 3.5 Частота назначения кардиотропных препаратов больным с аритмическим вариантом в группе ПТ, %

РЧА проведена троим больным этой подгруппы – у одного пациента по поводу ортодромной тахикардии, обусловленной синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW), в раннем послеоперационном периоде отмечено появление частой ЖЭ; у второго пациента с частой ЖЭ через 11 месяцев после проведения РЧА зафиксирован пароксизм трепетания предсердий, купированный проведением электрической кардиоверсии; у пациента с МА РЧА была эффективна.

Проведём сравнительный анализ между пациентами данной подгруппы и пациентами с аналогичным клиническим вариантом из *группы ПТ* (Таблица 3.9). «Идиопатические» аритмии выходили на первый план у 13 пациентов группы ПТ, их средний возраст составил $39,1 \pm 18,1$ лет. Средняя ФВ была в пределах нормальных значений – 59,7%, как и КДР ($5,25 \pm 0,5$ см). Явно отягощённого семейного анамнеза не отмечалось, кроме одного случая, когда отцу пациента ставился диагноз «миокардит» в детском возрасте. **Патогенных мутаций** не выявлено среди пациентов, прошедших ДНК-диагностику. У одной больной обнаружен **VUCS** в гене MYH7. ВПС в данной подгруппе не выявлено. **ХСН I ФК** по NYHA наблюдалась у одного пациента, у остальных признаки ХСН отсутствовали. Частая ЖЭ, как и неустойчивая ЖТ зарегистрированы в 4 случаях (30,8%), в одном случае ЖТ носила устойчивый характер. Пароксизмальная МА отмечена у одного пациента, также как и пароксизмы ТП. СССУ выявлен в одном случае, АВ блокада в 4. Случаев нарушений проводимости по пучкам Гиса не отмечалось. Тромбоэмболических осложнений, инфаркта миокарда также не выявлено. Стенокардия отмечена в одном случае. Миокардит диагностирован у 7 больных (53,8%), морфологического подтверждения не проводилось. ЭКС имплантирован одной больной по поводу АВ блокады, ИКД установлен другой больной с ЖТ по типу «пируэт» с трансформацией в фибрилляцию желудочков. Частота назначения кардиотропных препаратов больным с аритмическим вариантом в группе ПТ представлена на Рисунке 3.5.

Таблица 3.9 – Сравнительная характеристика пациентов с «аритмическим» вариантом в группе НКМ и в группе ПТ

Признак	НКМ ЛЖ	ПТ ЛЖ	Статистическая достоверность различий, p
Н человек	19	13	
Возраст, лет	43,9±16,6	39,1±18,1	0,439
Средняя ФВ, %	53,2±8,8	59,7±8,3	0,050
Средний КДР, см	5,4±0,5	5,2±0,5	0,343
Средний объём ЛП, мл	71,0±24,5	66,6±23,8	0,642
Низкий вольтаж QRS в стандартных отведениях	5 (26,3)	0	0,053
Недостаточное нарастание амплитуды зубцов R в правых грудных отведениях	6 (31,6)	1 (7,7)	0,183
ХСН, n (%)	7 (36,8)	1 (7,7)	0,101
ЖТ, n (%)	8 (42,1)	4 (30,8)	0,713
Частая ЖЭ, n (%)	7 (36,8)	4 (30,8)	1,000
МА, n (%)	7 (36,8)	2 (15,4)	0,249
СССУ, n (%)	4 (21,1)	1 (7,7)	0,625
АВ-блокада, n (%)	3 (15,8)	4 (30,8)	0,401
Миокардит, n (%)	9 (47,4)	7 (53,8)	0,719
Амиодарон, n (%)	4 (21,1)	2 (15,4)	1,000
ИКД, n (%)	2 (10,5)	1 (7,7)	1,000
Оправданные шоки ИКД, n (%)	1 (5,3)	0	

При сравнительном анализе основных характеристик и клинических проявлений статистически достоверной разницы в частоте аритмий, установки ИКД, выявления миокардита между пациентами с аритмическим клиническим вариантом группы НКМ и группы ПТ не выявлено. Средняя ФВ среди пациентов с НКМ ЛЖ была достоверно ниже, кроме того, у больных с НКМ достоверно чаще отмечался низкий вольтаж QRS на ЭКГ, в остальном достоверно значимых различий не выявлено. Трансплантации сердца и летальных исходов у пациентов с данным сценарием диагностики в группе НКМ и в группе ПТ не было.

3.2.3. «Ишемический» вариант (НКМ под маской ИБС)

Наиболее редким и своеобразным клиническим вариантом течения НКМ на сегодня является «ишемический» вариант. Хотя многим нашим пациентам изначально ставился диагноз ИБС, в данную подгруппу мы включали лишь тех, у кого диагноз ИБС на первый взгляд действительно казался наиболее вероятным. Большинство пациентов, отнесённых к этому клиническому варианту, обращались за медицинской помощью в связи с болями за грудиной, связанными с физической нагрузкой или возникающими без чёткой связи с ней или же в связи с обнаружением подозрительных в отношении ишемии изменений на ЭКГ. Также сюда вошли двое пациентов с достоверными диагнозами ИБС (оба с постинфарктным кардиосклерозом) и НКМ, и в таких случаях можно думать о сочетании причин для ишемии – поражение коронарного русла и нарушение кровоснабжения в некомпактном слое.

Всего в подгруппе 10 больных, поровну мужчин и женщин, средний возраст $54,0 \pm 15,3$ года – несколько выше, чем средний возраст в целом, что могло способствовать постановке диагноза ИБС (табл. 3.6). В подгруппу ПТ ЛЖ с таким сценарием диагностики была отнесена лишь одна пациентка (с давящими болями за грудиной при физической нагрузке, неустойчивой ЖТ при проведении пробы с физической нагрузкой и железодефицитной анемией лёгкой степени), что делает нецелесообразным проведение сравнительного анализа между подгруппами больных с «ишемическим» вариантом.

Основными клиническими и инструментальными проявлениями были боли ангинозного характера ($n = 7, 70\%$), ишемическая депрессия сегмента ST на стандартной ЭКГ и при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру ($n = 3, 30\%$), отрицательные зубцы T ($n = 3, 30\%$). Патологический Q/QS у троих больных, двое из которых перенесли истинный инфаркт миокарда (ИМ), а один – некроз миокарда при неизменённых по данным КАГ коронарных артериях. Всего инфаркт/некроз миокарда выявлен у 4 больных (40%) данной группы, двое из них с гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий, остальные с практически неизменёнными коронарными артериями. Пациенты, перенесшие некроз миокарда на фоне острого/подострого миокардита, отнесены в соответствующий клинический вариант.

Семейный анамнез отягощён у одной больной, у дочери которой выявлена ПТ ЛЖ, не достигающая критериев НКМ и протекающая на сегодняшний день бессимптомно. ДНК – диагностика у этой больной мутаций не выявила. ВПС (двустворчатый аортальный клапан) встретился также в одном случае. ХСН выявлена у 7 (70%) больных, у 4 из них на уровне 3 ФК. Средняя ФВ была немного снижена – 47,2%, КДР 5,8 см. ФВ ниже 35% выявлена у одной больной (ФВ 34%). В целом тяжёлой систолической дисфункции у этих больных, как правило, не было.

Аритмии и тромбоэмболические осложнения не были характерны для этих больных: МА не встретилась ни разу, частая ЖЭ отмечена у троих (30%), неустойчивая ЖТ у двоих (20%), внутрисердечный тромбоз наблюдался у двоих больных – оба после перенесённого некроза миокарда. ИКД имплантирован одной больной со снижением ФВ до 40%, пробежками неустойчивой ЖТ, срабатываний ИКД не было. Полная блокада ЛНПГ развилась у одного постинфарктного больного, ещё у двоих полная блокада ПНПГ, СССУ выявлен у двоих больных (20%), АВ блокада I степени у троих (30%).

Диагноз **миокардита** поставлен двум больным. У одной больной он носил подострый характер, был установлен на основании чёткой связи симптомов с перенесённым бронхитом, значительного повышения специфического АНФ (1:160) и повышения АТ к волокнам проводящей системы сердца в таком же титре; в связи с отсутствием снижения систолической функции ЛЖ базисная терапия была ограничена курсом плаквенила, как и у второй больной с хроническим миокардитом. Частота назначения основных групп кардиотропных препаратов указана на рисунке. Неблагоприятных исходов в данной группе не отмечено.

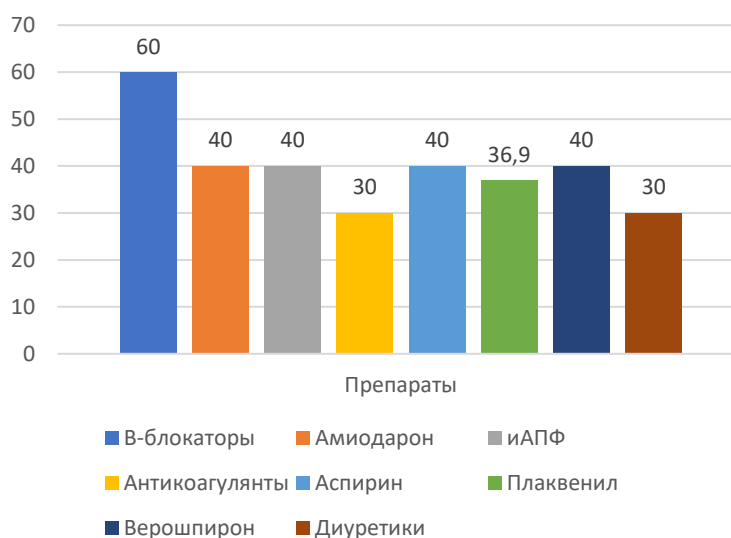


Рисунок 3.6. Частота назначения кардиотропных препаратов больным с вариантом «ИБС», %

3.2.4. ДКМП

Наиболее частой ситуацией как в группе НКМ, так и в группе ПТ было выявление у больных синдрома ДКМП. Точнее, больные поступали к нам с диагнозом ДКМП неясной этиологии, и обнаружение у них выраженного слоя некомпактного миокарда позволяло расценивать ДКМП в рамках НКМ, хотя и не у всех больных НКМ мог быть единственной причиной для развития дилатации камер сердца.

В этой подгруппе 49 больных, две трети из них мужчины (65,3%, n = 32). Средний возраст $49,7 \pm 15,1$ лет, что соответствует среднему возрасту в целом в группе НКМ. Средние эхокардиографические параметры: ФВ меньше 35% ($32,9 \pm 10,8\%$), КДР увеличен до $6,5 \pm 0,8$ см, объём левого предсердия (ЛП) $110,0 \pm 39,5$ мл, передне-задний размер правого желудочка (ПЗР ПЖ) $3,0 [2,6;3,5]$ см, систолического давление в лёгочной артерии (СДЛА) $34,5 [25,0; 43,8]$ мм рт.ст., объём правого предсердия (ПП) $78,4 \pm 36,9$ мл, dp/dt снижена до $731,3 \pm 242,8$.

Семейный анамнез отягощен у 4 больных – у дочери одного из них НКМ подтверждён при проведении МРТ; брату другого пациента в 38 лет был поставлен диагноз ДКМП, в 43 года он умер. В этой же семье по отцовской линии были смерти в возрасте до 55 лет, причина точно не известна (дедушка, отец, дядя). В семье пациента с выявленной патогенной мутацией в гене титина (TTN) НКМ был обнаружен у брата. У сестры четвёртого пациента выявлен НКМ. Ещё у пятерых больных можно подозревать семейный характер КМП. Кроме вышеупомянутой мутации в гене TTN, у двоих больных выявлены VUCS в генах MYH7 и MYBPC3.

Сочетание НКМ с **ВПС** наблюдалось у 4 больных (7,8%). ВПС были представлены ДМПП, ДМЖП, гипоплазией устья аорты, стенозом ЛА; хирургической коррекции пороков не проводилось ни у кого.

ХСН диагностирована у всех больных, почти у половины больных (n = 23, 46,9%) на уровне 3 и выше ФК по NYHA, распределение по стадиям и функциональным классам ХСН представлено на Рисунке 3.7.

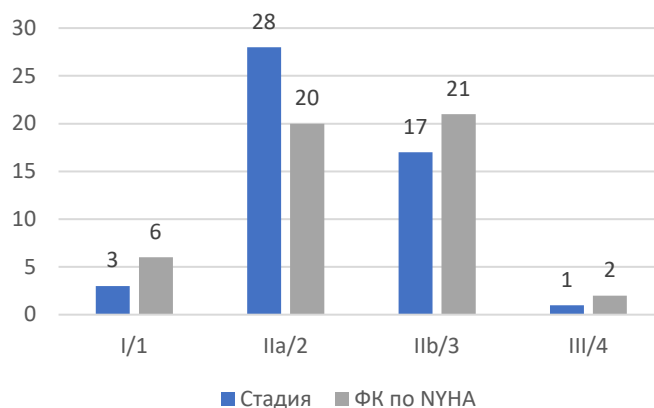


Рисунок 3.7. Распределение больных по стадиям и ФК ХСН в подгруппе с клиническим вариантом «ДКМП» (абсолютные количества больных)

Частота и характер **нарушений ритма и проводимости сердца** представлен в Таблице 3.10. Имплантируемые устройства установлены больше чем трети больных (n = 20, 40,8%), из них 1 ЭКС, 9 ИКД, 9 ресинхронизирующих устройств, 6 из них с функцией дефибриллятора (CRT-D), 1 с функцией водителя ритма (CRT-P). Двухкамерный ЭКС был установлен больной с тахикардией «пируэт» и CCCУ, от неоднократно предложенной с учетом низкой ФВ

реимплантации ИКД она отказывалась, в течение последних трёх лет выйти на контакт с ней или ее родственниками не удавалось.

Таблица 3.10 – Частота встречаемости различных нарушений ритма и проводимости у пациентов с вариантом ДКМП в группе НКМ

Нарушения ритма и проводимости сердца	Частота встречаемости, %
ЖТ, всего	49,0
ЖТ неустойчивая	49,0
Частая (более 500 в сутки) ЖЭ	46,9
МА и ТП, всего	36,7
Полная блокада ЛНПГ	28,6
МА пароксизмальная (в т.ч. ТП у одного)	12,2
Персистирующая МА	12,2
Постоянная МА	12,2
Блокада передней ветви ЛНПГ	8,2
ЖТ устойчивая	6,1
СССУ	6,1
АВ блокада I-III	6,1
Полная блокада ПНПГ	4,1

Тромбоэмболические осложнения (внутрисердечный тромбоз и тромбоэмболические осложнения) наблюдались у четверти больных ($n = 12$, 24,5%). Внутрисердечный тромбоз выявлен у 9 (18,4%), эмболические осложнения наблюдались у шестерых – ОНМК по ишемическому типу у 4, эмболия в артерии глаза и почек по 1. Ещё у двоих можно предполагать эмболический характер некроза миокарда. РЧА АВ соединения с имплантацией однокамерного ЭКС (в последующем заменён на CRT) в связи с неэффективностью медикаментозной терапии МА выполнена одной больной в анамнезе.

Трансплантация сердца в данной группе выполнена двоим (4,1%), оправданные шоки дефибриллятора зафиксированы у четверых (8,2%), шестеро пациентов умерло (12,2%).

Проведём сравнительный анализ данной подгруппы с аналогичной по клиническому варианту подгруппой пациентов с ПТ ЛЖ. Как видно из Рисунка 3.2 ДКМП среди пациентов с ПТ ЛЖ встречалась в процентном соотношении незначительно чаще, чем среди пациентов с НКМ (44% против 40%). Разница между частотой развития ХСН (100% у больных с НКМ и 95% у больных с ПТ), желудочковых аритмий (49% ЖТ среди больных подгруппы НКМ vs 40% в подгруппе ПТ), внутрисердечных тромбозов и тромбоэмболий (24,5% vs 15%) не достигает статистической достоверности (Таблица 3.11). При сравнении средних эхокардиографических показателей также не было выявлено статистически достоверных различий. При анализе ЭКГ-параметров разница в частоте встречаемости недостаточного нарастания зубца R в правых

грудных отведениях казалось существенной, но тоже не достигла статистической достоверности (33,3% и 10%, $p = 0,067$). Хотя в данной подгруппе пациентов с ПТ не было смертельных исходов и трансплантаций сердца в отличие от подгруппы НКМ, достоверного различия этих показателей не выявлено, что возможно обусловлено меньшей численностью подгруппы ПТ.

Таблица 3.11 – Сравнительная характеристика пациентов с ДКМП в группе НКМ и группе ПТ

Признак	НКМ ЛЖ	ПТ ЛЖ	Статистическая достоверность различий, p
N человек	49	20	
Возраст, лет	49,7±15,1	50,0±11,6	0,940
Средняя ФВ, %	32,9±10,8	36,1±10,5	0,263
Средний КДР, см	6,5 [5,9;7,1]	6,15[5,75;7,22]	0,812
Средний объём ЛПП, мл	106,5[79,0;144,0]	98,5[73,5;121,75]	0,410
Низкий вольтаж QRS в стандартных отведениях, %	3 (6,4)	0	0,549
Недостаточное нарастание амплитуды зубцов R в правых грудных отведениях, %	15 (33,3)	2 (10,0)	0,067
ХСН, n (%)	49 (100,0)	19 (95,0)	0,290
Тромбозы и эмболии, n (%)	12 (24,5)	3 (15,0)	0,526
Некроз миокарда, n (%)	7 (14,3%)	1 (5,0%)	0,422
ЖТ, n (%)	24 (49,0)	8 (40,0)	0,598
Частая ЖЭ, n (%)	23 (46,9)	10 (50,0)	1,0
МА, n (%)	18 (36,7)	5 (25,0)	0,410
СССУ, n (%)	3 (6,3)	0	0,550
АВ-блокада, n (%)	3 (6,3)	3 (15,0)	0,349
ПБЛНПГ	14 (28,6)	2 (10,0)	0,124
Миокардит, n (%)	27 (55,1)	16 (80,0)	0,061
Амиодарон, n (%)	22 (44,9)	11 (55,5)	0,596
ИКД, n (%)	18 (36,7)	4 (20,0)	0,256
Оправданные шоки ИКД, n (%)	4 (8,5)	1 (0,5)	1,0
Трансплантация сердца, n (%)	2 (4,1)	0	1,0
Смерть, n (%)	6 (12,2)	0	0,171

3.2.5. Острый/подострый миокардит

Синдром НКМ выявлялся у больных с острым и подострым миокардитом, в данную подгруппу вошло 15 человек; так же, как и в предыдущем клиническом варианте, преобладали мужчины – 11 мужчин и 4 женщины. Средний возраст составил $43,7 \pm 13,2$ года, что не сильно отличалось от среднего возраста всей группы НКМ ($46,5 \pm 15,1$ года).

Данная клиническая форма занимает четвертое по частоте место среди всех сценариев диагностики. Отчасти это объясняется тем, что больные с острым или подострым миокардитом попадают в нашу клинику не так часто, гораздо чаще мы видим хронический этап болезни (больные с хроническим миокардитом есть почти в каждой подгруппе). В этой подгруппе отмечена самая низкая исходная ФВ – $27,0 \pm 9,0\%$. Диагноз острого/подострого миокардита не вызывал сомнений ни у одного пациента, и следует отметить, что НКМ практически не проявлял себя до присоединения миокардита. Самочувствие и переносимость физических нагрузок были хорошими или удовлетворительными непосредственно до респираторной инфекции, связь которой с дебютом заболевания отмечается у большинства ($n = 13, 86,7\%$). У половины пациентов миокардит подтвержден морфологически с помощью биопсии миокарда – ЭМБ проведена 5 пациентам (33,3%), у двоих погибших – аутопсия, данные об исследовании эксплантационного сердца одного больного недоступны. У двоих пациентов в биоптате миокарда обнаружен парвовирус В19. Виремия подтверждена методом ПЦР у пятерых (33,3%): в 4 случаях был выявлен вирус Эбштейна-Барр (ВЭБ), в 1 – сочетание цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса 6 типа.

У половины больных диагноз подтвержден с помощью алгоритма неинвазивной диагностики миокардита, подробно описанного в главе «Материал и методы». Несомненная связь развития сердечной недостаточности с перенесенной респираторной инфекцией прослеживалась у 9 пациентов (60,0%), ещё у четверых больных такая связь была высоковероятной (26,7%). Острое начало (больные с точностью до нескольких дней указывают время появления одышки и резкого снижения переносимости физической нагрузки через некоторое время после ОРВИ) установлено у половины больных ($n = 10, 66,7\%$), ещё у пяти больных отмечено чуть более медленное развитие симптомов. Давность развития ХСН менее года наблюдалась у 12 больных (80,0%). Таким образом, у всех больных выявлена анамнестическая триада (связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией; острое начало; давность заболевания менее 1 года или острое начало + связь с инфекцией), являющаяся большим критерием диагноза миокардита. Другим большим критерием диагноза являются высокие титры антикардиальных антител. В норме АНФ не должен выявляться, а титры остальных антител не выше 1:80. Средние титры Ат в подгруппе составили: АНФ 0 [0; 1:40-1:80], АтЭ 1:80 [1:40-1:80;

1:320], АтКМЦ 1:80 [1:80; 1:160], АтГМК 1:80-1:160 [1:40; 1:160], АтВПС 1:160 [1:80-1:160; 1:320]. Признаки выпотного перикардита обнаружены у троих (21,3%), субэпикардальное отсроченное накопление контрастного препарата при МРТ/МСКТ у 11 (73,3% подгруппы, 78,5% пациентов, у которых оценивалось отсроченное накопление контрастного препарата при МСКТ и/или МРТ).

Рассмотрим частоту встречаемости основных проявлений НКМ, хотя оценить роль именно НКМ в их развитии в данной подгруппе затруднительно в связи с наличием сопутствующего острого/подострого миокардита.

Семейный характер КМП прослеживается у двоих – одна больная, у сестры которой также выявлен НКМ, у нее же обнаружены мутация и VUCS в гене MyBPC3. У отца другого больного выявлялся тромбоз полости ЛЖ, повторные ОНМК, он умер в возрасте 47 лет, сестра этого же больного страдает ГКМП с 10 лет, в возрасте 36 лет выявлен некомпактный слой миокарда. Сочетание НКМ с ВПС отмечено у одного больного.

ХСН выявлена у всех больных: I, IIА, IIБ стадии у 1, 4, 10 пациентов соответственно (6,7%, 26,7%, 66,7%). Больше чем у половины больных ХСН была на уровне 3 ФК по NYHA и выше (n = 9, 60,0%).

Нарушения ритма и проводимости сердца (Таблица 3.12). Нарушения проводимости, за исключением блокады передней ветви ЛНПГ, не часто встречались в данной подгруппе. МА успела развиться лишь у двоих больных (пароксизмальная и персистирующая по одному случаю), что может свидетельствовать об остроте декомпенсации. Более характерны были желудочковые нарушения ритма (Таблица 3.12.). У одного больного были пароксизмы устойчивой ЖТ с приступами Морганьи – Адамса – Стокса и постоянной АВ блокадой I степени, что потребовало имплантации ИКД в сочетании с назначением антиаритмической терапии кордароном и базисной терапии миокардита (противовирусная и иммуносупрессивная). Всего имплантируемые устройства были установлены троим (20,0%, всем ИКД). Один пациент отказывается от имплантации кардиовертера, ещё двое были направлены на установку ИКД. Оправданное срабатывание ИКД зарегистрировано у одного вышеупомянутого пациента с устойчивой ЖТ. Назначение амиодарона потребовалось больше чем у половины больных 57,1% (n = 8).

Тромбоэмболические осложнения были характерны для этой группы и встретились у половины больных: внутрисердечный тромбоз у семерых (46,7%), ОНМК кардиоэмболического генеза у одной. У четверых больных с выявленным внутрисердечным тромбозом может обсуждаться эмболический характер некроза миокарда.

Таблица 3.12 – Частота встречаемости различных нарушений ритма и проводимости у пациентов с острым/подострым миокардитом в группе НКМ

Нарушения ритма и проводимости сердца	Частота встречаемости, %
ЖТ, всего	66,7
ЖТ неустойчивая	60,0
Частая (более 500 в сутки) ЖЭ	40,0
Блокада передней ветви ЛНПГ	40,0
Полная блокада ЛНПГ	20,0
МА, всего	13,3
СССУ	13,3
АВ блокада I-III	13,3
Полная блокада ПНПГ	13,3
ЖТ устойчивая	6,7
МА пароксизмальная	6,6
Персистирующая МА	6,6

Некроз миокарда, развившийся больше чем у трети больных данной подгруппы (n=6, 40,0%, Таблица 3.13), можно считать характерным осложнением сочетания НКМ и острого/подострого миокардита. У 5 из 6 больных при визуализации коронарного русла (МСКТ и/или КАГ) атеросклеротического поражения не выявлено; у одной больной выявлено многососудистое коронарное поражение – окклюзия правой коронарной артерии и огибающей артерии с заполнением дистального русла по внутри- и межсистемным коллатералям. Однако хронический характер окклюзий, полное отсутствие стенокардии, несоответствие тяжести систолической дисфункции объему очагового поражения у этой больной, а также другие признаки (данные МРТ, одновременное развитие гепатита, выявление в крови ДНК ВЭБ и нарастающие в динамике титры антикардиальных антител, к антигенам кардиомиоцитов 1:320, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы 1:160) могут свидетельствовать в большей степени в пользу воспалительного (вирусного?) генеза некроза на фоне ишемии.

Исходы. В этой подгруппе наблюдался самый большой процент смертельных исходов – 33,3%, то есть треть пациентов (n = 5), одному пациенту проведена трансплантация сердца. Оправданные шоки ИКД зафиксированы у одного пациента (6,7%).

В группе ПТ диагноз острого/подострого миокардита поставлен пяти больным, данный вариант среди больных с ПТ встретился в таком же проценте случаев, что и в группе НКМ (11%) и также занимает четвёртое место по частоте. Средняя ФВ оказалась даже ниже, чем в группе НКМ – 20%, как и средний возраст – 39 лет против 44 лет, однако, статистической достоверности эти различия не достигли.

Таблица 3.13 – Признаки некроза миокарда у пациентов с острым/подострым миокардитом

Пациент	Клинические и инструментальные признаки
Пациентка П., 56 лет	ФЖ, асистолия, очаги некроза при аутопсии
Пациент Т., 64 года	ФЖ, асистолия, пестрые очаги некроза в передней, боковой и задней стенках ЛЖ при практически интактных коронарных артериях, отсутствии тромбов в их просвете, а также в полостях сердца при аутопсии
Пациентка Т., 62 года	удушьё, постепенно сформировавшиеся комплексы QS в отв. III и aVF, тропонин Т при поступлении 0,12 нг/мл, в повторном анализе через 2 недели – отрицательный; отсроченное накопление по данным МРТ (субэндокардиальное с признаками микроваскулярной обструкции и субэпикардиальное)
Пациент Ш., 38 лет	Синкопе, элевация сегмента ST в III отведении после купирования пароксизма ЖТ; рубцовые изменения по задней и заднеперегородочной стенкам ЛЖ при МРТ сердца
Пациентка Ш., 30 лет	Эпизоды интенсивных болей по типу стенокардии, удушье, элевация ST в V3-V6, повышение уровня тропонина, отсроченное субэндокардиальное накопление при МРТ с признаками микроваскулярной обструкции; признаки снижения перфузии миокарда при сцинтиграфии в области верхушки и верхушечных сегментов передней и передне-боковой стенки в покое с нарастанием дефекта при нагрузке.
Пациент З., 34 лет	Эпизод острой бивентрикулярной недостаточности с болями в области сердца у бессимптомного до этого больного, уровень тропонина на тот момент не исследован, на ЭКГ через 2 месяца коронарные зубцы Т в левых грудных отведениях с минимальным подъемом ST по типу застывшей кривой, снижение ФВ до 18%, тромбы в полости ЛЖ, субэпикардиальное и интрамиокардиальное отсроченное накопление гадолиния при МРТ, ЦМВ и герпес 6 типа в крови. НКМ подтверждён эхоКГ, МСКТ, МРТ. Эмболический инфаркт ЛЖ? Присоединение острого миокардита с развитием некроза?

Также не было выявлено достоверных различий по частоте основных клинических проявлений – ХСН, тромбоэмболическими осложнениями, нарушениями ритма и проводимости (Таблица 3.14). Двоим больным в группе ПТ проведена трансплантация сердца, одна больная умерла от декомпенсации ХСН в ожидании трансплантации сердца.

Сравнивая основную подгруппу и подгруппу ПТ, можно сделать вывод, что в случае развития острого/подострого миокардита основное значение в течении и исходах заболевания в данной ситуации имеет тяжесть и скорость прогрессирования миокардита.

Таблица 3.14 – Сравнительная характеристика пациентов с острым/подострым миокардитом в группе НКМ и группе ПТ

Признак	НКМ ЛЖ	ПТ ЛЖ	Статистическая достоверность различий, p
N человек	15	5	
Возраст, лет	43,7±13,2	39,8±16,3	0,597
Средняя ФВ, %	27,0±9,0	20,0±7,5	0,138
Средний КДР, см	6,5±0,7	6,5±0,4	0,912
Низкий вольтаж QRS в стандартных отведениях	2 (13,3)	1 (20,0)	1,000
Недостаточное нарастание амплитуды зубцов R в правых грудных отведениях	7 (46,7)	3 (60,0)	1,000
ХСН, n (%)	14 (100,0)	5 (100,0)	-
Тромбозы и эмболии, n (%)	8 (53,3)	3 (60,0)	1,000
Некроз миокарда, n (%)	6 (40,0%)	0	0,260
ЖТ, n (%)	10 (66,7)	3 (60,0)	1,000
Частая ЖЭ, n (%)	6 (40,0)	2 (40,0)	1,000
МА, n (%)	2 (13,3)	0	1,000
СССУ, n (%)	2 (13,3)	0	1,000
АВ блокада, n (%)	2 (13,3)	2 (40,0)	0,249
ПБЛНПГ	3 (20,0)	1 (20,0)	1,000
Амиодарон, n (%)	8 (53,3)	3 (60,0)	1,000
ИКД, n (%)	3 (20,0)	1 (20,0)	1,000
Оправданные шоки ИКД, n (%)	1 (6,7)	0	1,000
Трансплантация сердца, n (%)	1 (6,7)	2 (40,0%)	0,140
Смерть, n (%)	5 (33,3)	1 (20,0%)	1,000

3.2.6. НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями

Последний клинический вариант – это сочетание НКМ с другими, преимущественно первичными кардиомиопатиями; это второй по частоте вариант среди пациентов группы НКМ (n = 29, 23%). В подгруппу вошли 15 женщин, 14 мужчин, средний возраст 42,2 ± 14,1 года. Сочетание НКМ с ГКМП выявлено у девяти пациентов (31%), с достоверной или вероятной

АДПЖ – у восьмерых (27,6%), с РКМП – у шестерых (20,7%), с первичной миопатией - у троих (10,3%); сочетание НКМ с болезнью Данона, с постлучевой КМП встретилось по одному разу (по 3,4%). Средние ФВ и КДР составили $41,0 \pm 14,5\%$ и $5,7 \pm 0,7$ см, соответственно.

На данный момент наибольшее количество **мутаций** выявлено именно в этой подгруппе, что неудивительно, учитывая сочетание морфо-функциональных признаков двух первичных кардиомиопатий. Патогенные мутации выявлены больше чем у трети больных ($n = 10$, 34,5%) – в гене *MyBPC3* у четверых (у двоих из них также выявлены VUCS в том же гене и в гене *MYH7*), в гене *DSP* у двоих больных с АДПЖ, в гене *DES* у двоих больных с первичной миопатией, в гене *LAMP2* у пациента с болезнью Данона. Ещё у троих больных (10,3%) выявлены VUCS – в генах *MyBPC3*, *MyBPC3* и *ACTC1* и в генах *TMEM43* и *DSP* (Рисунок 3.8).

Семейный анамнез по КМП отягощён у 7 больных (24,1%), у 4 из них были выявлены патогенные мутации (*DES* – 1, *LAMP2* – 1, *MyBPC3* – 2), у одного VUCS в *MyBPC3*; ещё у двоих можно заподозрить семейный характер заболевания – у одной больной с первичной миопатией выявлена мутация в *DES*, её старший сын отмечает мышечную слабость.

Сочетание с **ВПС** отмечено у шестерых (20,7%): ДМПП у троих; ДМЖП в сочетании со стенозом выходного отдела ПЖ, персистирующая левая ВПВ, субаортальный стеноз – по одному случаю. Хирургическая коррекция ВПС проведена двоим больным, одному из них в возрасте 5 лет. У половины больных с ВПС ($n = 3$, ДМПП), двоих с ГКМП и одной пациентки с АДПЖ, выявлены патогенные мутации в гене *MyBPC3* (у двоих в сочетании с VUCS в *MyBPC3* и в *MYH7* соответственно).

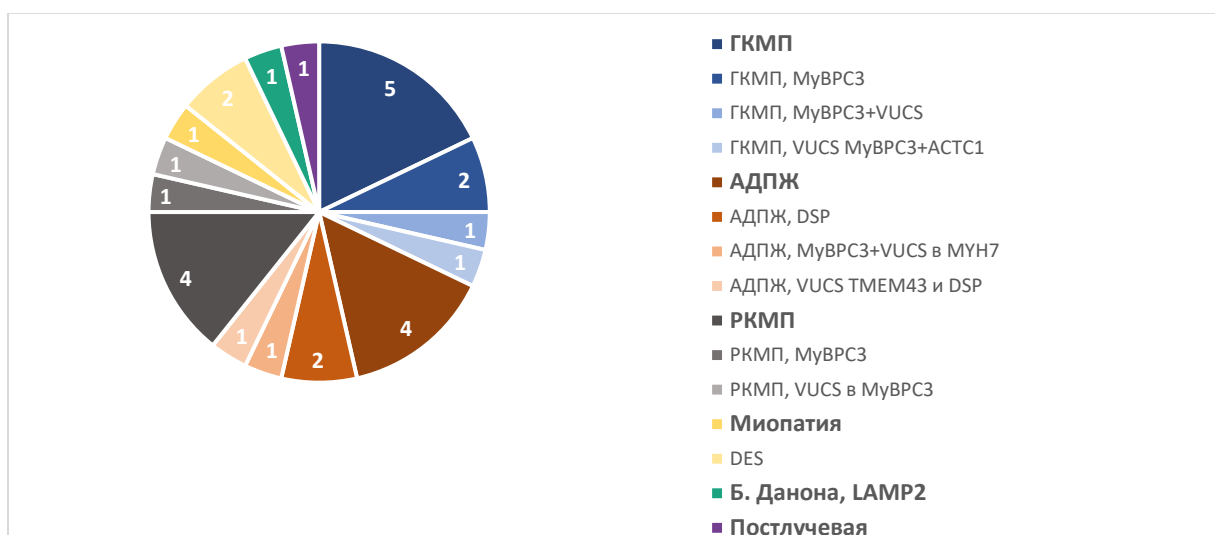


Рисунок 3.8. Спектр сочетанных кардиомиопатий с указанием количества пациентов с выявленными патогенными мутациями и VUCS (сектора закрашены менее насыщенным цветом).

У большинства, но не у всех пациентов выявлена ХСН (n = 24, 82,8%); I, IIА, IIБ стадии у 3,4%, 48,3%, 31,0 % соответственно. Более чем у трети больных подгруппы ФК по NYHA был на уровне третьего и выше (n = 10, 34,5%, у девяти определялся 3 ФК, у одного – 4).

Из нарушений ритма и проводимости сердца наиболее часто выявлялись желудочковые аритмии (Таблица 3.15), можно отметить самый высокий процент устойчивой ЖТ среди всех клинических вариантов, в т. ч. клиническая смерть (прерванная в двух случаях) у 3.

Таблица 3.15 – Частота встречаемости различных нарушений ритма и проводимости у пациентов с сочетанием НКМ и других КМП

Нарушения ритма и проводимости сердца	Частота встречаемости, %
ЖТ, всего	69
ЖТ неустойчивая	55,2
Частая (более 500 в сутки) ЖЭ	69
МА, всего	37,9
Полная блокада ЛНПГ	20,7
МА пароксизмальная	17,2
Персистирующая МА	10,3
Постоянная МА	10,3
Блокада передней ветви ЛНПГ	6,9
ЖТ устойчивая	37,9
СССУ	6,9
АВ блокада I-III	24,1
Полная блокада ПНПГ	10,3

Имплантируемые устройства установлены более чем половине пациентов (n = 16, 55,2%) – ЭКС в одном случае, в остальных – кардиовертеры (12 ИКД и 3 CRT-D), оправданные шоки зафиксированы у половины больных с ИКД (n = 7). РЧА выполнялась двоим пациентам – одной больной с сочетанием НКМ, АДПЖ, хронического миокардита, ДМПП, патогенной мутацией в гене MyВРС3 выполнялись повторные РЧА по поводу злокачественных желудочковых аритмий (частая ЖЭ, ЖТ, в том числе устойчивая с трансформацией в ФЖ) без стойкого эффекта; у второго пациента с сочетанием НКМ, достоверной АДПЖ, хронического миокардита повторные РЧА также не имели существенного эффекта.

Тромбоэмболические осложнения. Внутрисердечный тромбоз выявлен у 5 больных (17,2%). У троих из них развилось ОНМК – в одном случае у больного с тромбозом ЛП в анамнезе и на фоне приёма антикоагулянтов, в последующем пациенту была проведена успешная трансплантация сердца; две других пациентки умерли – у молодой больной одновременно развились ОНМК и ОИМ с доказанной при аутопсии эмболией в коронарную артерию,

антикоагулянтная терапия у неё не проводилась в связи с отсутствием стандартных показаний; у третьей больной случился фатальный ОНМК на фоне отмены варфарина. У четвёртой пациентки с учетом массивного внутрисердечного тромбоза на фоне МА была выполнена экстренная трансплантация сердца. Пятый пациент с сочетанием НКМ и первичной миопатией (выявлена патогенная мутация в гене DES) внутрисердечным тромбозом перенёс трансплантацию и ретрансплантацию сердца, однако спасти его не удалось. Таким образом, суммарно тромбозы и тромбозэмболии встретились в 17,2% в данной подгруппе.

У троих больных развился **ИМ** – вышеупомянутый фатальный эмболический ИМ; второй – клиническая смерть развилась на фоне физической нагрузки (игра в регби), после купирования ФЖ с помощью ЭИТ на ЭКГ были выявлены QS с V₁ – V₃, снижение ФВ до 42%, зоны акинеза задней стенки и верхушки ЛЖ, Т – тропонин 0,69 нг/мл, по данным КАГ коронарные артерии интактны; третий – у больного с необструктивной ГКМП, выявлено рубцовое поражение миокарда передне-перегородочной локализации неизвестной давности по данным скинтиграфии миокарда и ЭхоКГ; по данным МСКТ сердца ПМЖВ в среднем сегменте имеет мышечный мостик протяженностью 23 мм, стенозирующий в диастолу до 30 – 40%, что могло послужить дополнительной причиной некроза и рубцового поражения.

Хронический миокардит диагностирован больше чем у половины больных (n = 15, 51,7%), у 60% из них (n = 9) подтверждён морфологически: ЭМБ – у 4, при исследовании эксплантированного сердца – у 3, при аутопсии – у 3 (в одном случае после прижизненной верификации диагноза с помощью ЭМБ). Подробный анализ сочетания НКМ и миокардита будет представлен в соответствующем разделе данной главы.

В данной подгруппе умерло 7 человек, летальность составила 24,1%. Причинами смерти стали эмболический ИМ и ОНМК – 1, эмболический ОНМК – 1, ВСС – 2 (один больной с ИКД, другой с ЭКС), пневмония на фоне терминальной ХСН – 1, смерть в раннем периоде после трансплантации сердца – 1 и после ретрансплантации - 1. Всего трансплантация проведена четверым больным (13,8%), двоим успешно. Оправданные шоки наблюдались у половины больных с установленными ИКД (n = 7), никто из них не умер. Таким образом, суммарный процент неблагоприятных исходов (смерть + трансплантация + оправданные шоки дефибриллятора) составил 55,2%.

В *группе ПТ* сочетание с другими кардиомиопатиями было выявлено в 4 случаях: с ГКМП – 2, с катехоламининдуцированной кардиомиопатией тяжелого течения с развитием дилатации всех камер сердца на фоне двусторонней феохромоцитомы – 1, с кардиомиопатией (акромегалической, первичной саркомерной?) смешанного морфофункционального типа (диффузная гипертрофия ЛЖ, синдром ДКМП) – 1. При обнаружении ПТ на фоне ДКМП возникают сомнения в первичности данного состояния, так как нельзя исключить вторичную

(компенсаторную) природу гипертрофии трабекул в сочетании с улучшением визуализации некомпактного слоя в растянутом желудочке. В связи с малой численностью пациентов с ПТ проведение сравнительного анализа двух подгрупп нецелесообразно. ДНК-диагностика у троих пациентов не проводилась, у одного (больной с акромегалией) находится в работе.

Сочетание с ВПС отмечено у двоих. ДМЖП у больного с ГКМП и множественными врожденными аномалиями опорно-двигательного аппарата был выявлен вскоре после рождения, дефект впоследствии закрылся. У больной с катехоламининдуцированной кардиомиопатией диагностирована аномалия дуги аорты и ее ветвей: праворасположенная дуга, отхождение левой подключичной артерии от дистального отдела дуги аорты с прохождением позади трахеи и пищевода. ХСН выявлена у двоих больных (50%), у обоих ПБ стадии 3 ФК. Нарушения ритма (персистирующая МА, частая ЖЭ, неустойчивая и устойчивая ЖТ) выявлены у одного больного с ПТ, ему установлен ИКД. У остальных аритмий выявлено не было. Внутрисердечного тромбоза не обнаружено, у больной с двусторонней феохромоцитомой в анамнезе рецидивирующая ТЭЛА, источник не выявлен. Никто из этих больных не умер, трансплантация сердца не проводилась, срабатываний дефибрилятора не отмечено.

В ходе наблюдения за больными нашего регистра стало очевидным, что не у всех НКМ протекает стереотипно с наличием «классической» триады симптомов НКМ, выделяемых в литературе (ХСН, желудочковые нарушения ритма, тромбоэмболические осложнения), поэтому мы посчитали целесообразным выделить 6 клинических форм (клинических вариантов, сценариев диагностики) НКМ, каждая из которых имеет свои особенности. Бессимптомная, аритмическая, ишемическая, НКМ и синдром ДКМП, НКМ у больных с тяжёлым острым/подострым миокардитом, НКМ в сочетании с другими КМП. При бессимптомном варианте ($n = 3, 2,4\%$) НКМ выявлялся случайно при обследовании и не имел клинических проявлений. К «аритмическому» варианту ($n = 19, 15,2\%$) мы отнесли тех больных, у которых нарушения ритма были главным клиническим проявлением. «Ишемический» вариант определён у тех больных ($n = 10, 8,0\%$), у которых клиническая картина соответствовала ИБС в отсутствие гемодинамически значимых поражений коронарных артерий или у пациентов с сочетанием ИБС и НКМ. Наиболее частым ($n = 49, 39,2\%$) оказался вариант с синдромом ДКМП, который в наибольшей степени соответствует определению «некомпактной кардиомиопатии». Самым тяжёлым по состоянию больных вариантом было выявление НКМ у больных с острым/подострым миокардитом ($n = 15, 12,0\%$), характерным (но встречающимся и в других вариантах) клиническим проявлением в этой группе является некроз миокарда. Последний вариант – сочетание НКМ с другой, преимущественно, первичной КМП, – ГКМП, АДПЖ,

РКМП, постлучевая КМП, болезнь Данона, первичные миодистрофии ($n = 29, 23,2\%$). В группе ПТ также были представлены вышеперечисленные клинические формы в немного другом соотношении: бессимптомно ПТ протекала у двоих ($4,4\%$ пациентов группы ПТ), с «идиопатическими» аритмиями у 13 ($28,9\%$), под маской ИБС у одной ($2,2\%$), с синдромом ДКМП у 20 ($44,4\%$), с острым/подострым миокардитом у 5 ($11,1\%$), ПТ выявлена у больных с другой КМП у 4 ($8,9\%$).

При сравнении группы НКМ и группы ПТ выявлены следующие статистически достоверные различия: у больных с НКМ чаще выявлялся низкий вольтаж QRS в стандартных отведениях ($12,8$ vs $2,2$, $p = 0,049$) и недостаточное нарастание амплитуды зубцов R в правых грудных отведениях ($32,0$ vs $13,3$, $p = 0,02$). Сравнение основных эхокардиографических параметров не выявило достоверных различий. Из клинических проявлений ХСН всех стадий диагностировалась чаще у больных с НКМ ($83,2\%$ vs 60% , $p = 0,002$), у них чаще развивался инфаркт (некроз) миокарда ($16,0\%$ vs $2,2\%$, $p = 0,016$). При оценке относительного риска НКМ проявил себя как фактор риска развития ХСН ($OR = 1,38$, 95% ДИ: $1,07-1,78$), но не некроза миокарда ($OR = 7,2$, 95% ДИ: $0,99 - 52,11$). Сравнительный анализ отдельных клинических форм группы НКМ и группы ПТ проведён для аритмического варианта, варианта с ДКМП и острым/подострым миокардитом. Больные с аритмическим вариантом НКМ отличались от соответствующей подгруппы больных с ПТ более низкой ФВ ($53,2\%$ vs $59,7\%$, $p = 0,050$) и большей частотой выявления низкого вольтажа QRS в стандартных отведениях на ЭКГ ($26,3\%$ vs 0 , $p = 0,053$). В варианте с ДКМП и с острым/подострым миокардитом не было зафиксировано достоверных различий, ни структурно-функциональных, ни клинических.

3.3. Характеристика пациентов группы НКМ с выявленными НКМ-ассоциированными мутациями в сопоставлении с пациентами без выявленных мутаций

3.3.1. Результаты генетической диагностики у пациентов с НКМ

На сегодня ДНК-диагностика завершена у 41 ($32,8\%$) пациента с НКМ. Среди них патогенные мутации в генах, ассоциированных с развитием НКМ, были выявлены у 12 (29%), ещё у 7 (17%) были выявлены только VUCS, у остальных пациентов (54%) при проведении ДНК-диагностики не было выявлено ни патогенных мутаций, ни VUCS. Пациенты с VUCS были исключены из сравнительного анализа в связи со сложностью интерпретации выявленных у них изменений. Результаты генетической диагностики представлены в Таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Результаты генетической диагностики у пациентов группы НКМ

№	Мутация в гене	Клинический диагноз	Семейный анамнез	ВПС	Неблагоприятный исход
1	MyBPC3	НКМ, ГКМП без обструкции, инфекционный эндокардит	неотягощён	нет	смерть (ОНМК, ИМ)
2		НКМ, АДПЖ (?), миокардит	неотягощён	ДМПП (хирургическое лечение)	нет
3		НКМ, ГКМП без обструкции	неотягощён	ДМПП	трансплантация сердца (МА на фоне массивного тромбоза ЛЖ)
4		НКМ, генерализованный саркоидоз с развитием РКМП, миокардита	дочь и сын страдают ГКМП	нет	(декомпенсация ХСН)
5		НКМ, ГКМП без обструкции	ВСС отца в 49 лет, смерть дяди по отцу в 35 лет от ИМ (?)	ДМПП	нет
6		НКМ, острый инфарктоподобный миокардит (морфологически верифицированный вирус-позитивный)	НКМ у младшей сестры (?)	нет	нет
7	DSP	НКМ, АДПЖ, миокардит (морфологически верифицированный)	неотягощён	нет	оправданные срабатывание ИКД
8		НКМ, АДПЖ, миокардит	неотягощён	нет	нет
9	DES	НКМ, ДКМП, миодистрофия, миокардит	миопатия у сына	нет	оправданные срабатывание CRT-D
10		НКМ, ДКМП, миодистрофия, миокардит	ГКМП, миопатия у матери, ЭКС у деда по матери	нет	трансплантация и ретрансплантация сердца, смерть после ретрансплантации сердца
11	TTN	НКМ, ДКМП	НКМ у брата	нет	нет
12	LAMP2	НКМ, болезнь Данона	ГКМП у брата и матери	нет	нет

3.3.2. Сравнительная характеристика пациентов с выявленными патогенными мутациями в НКМ-ассоциированных генах и пациентов без мутаций

При сравнении клинических, структурно-функциональных параметров и основных конечных точек у пациентов с выявленными патогенными мутациями в НКМ-ассоциированных генах (n = 12, 35,3% пациентов с проведённой ДНК-диагностикой) и у пациентов, у которых при проведении ДНК-диагностики мутаций выявлено не было (n = 22, 64,7%), статистически достоверных различий не обнаружено Таблица 3.17.

Таблица 3.17 – Сравнение клинических, структурно-функциональных параметров и основных конечных точек у больных с выявленными патогенными мутациями в НКМ-ассоциированных генах и пациентов без мутаций

Признак	НКМ с выявленными мутациями	НКМ без мутаций	Статистическая достоверность различий, p
Всего больных, % от общего количества больных с завершённой ДНК-диагностикой	12 (35,3%)	22 (64,7%)	
Мужчины, %	50,0	54,5	1,0
Женщины, %	50,0	45,5	1,0
Возраст, годы	38,7±15,34	46,9±13,3	0,113
<i>ЭхоКГ-параметры:</i>			
КДР ЛЖ, см	5,7±0,84	6,1±0,63	0,177
КДО ЛЖ, мл	121,3±48,7	146,2±44,5	0,155
КСО ЛЖ, мл	66,4±31,9	96,4±41,7	0,047
ФВ ЛЖ, %	42,2±13,6	37,9±11,2	0,324
ФВ менее 35%, %	25,0	36,4	0,705
dp/dt, мм рт.ст./с	808,0±340,8	764,7±276,1	0,758
VTI, см	14,0±3,4	11,7±2,6	0,108
Толщина МЖП, мм	11,6±4,1	9,4±2,2	0,120
ЛП, см	4,2±1,1	4,4±1,1	0,726
ЛП, мл	111,1±45,8	97,5±45,5	0,435
ПП, мл	56,0 [46,0; 72,0]	60,0 [48,5; 98,5]	0,639
ПЖ, см	3,0 [2,8; 3,9]	3,0 [2,6; 3,4]	0,255
СДЛА, мм рт.ст.	30,3±10,7	35,1±16,6	0,425
Е/А	1,6 [1,1; 2,4]	1,4 [0,9; 1,8]	0,525
Митральная регургитация, ст.	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,1; 2,5]	0,736
Трикуспидальная регургитация, ст.	1,0 [0,5; 2,0]	1,0 [0,9; 1,5]	0,836
<i>ЭКГ-признаки:</i>			

Продолжение Таблицы 3.17

Недостаточное нарастание зубца R, %	45,5	40,9	1,0
Низкий вольтаж комплексов на ЭКГ, %	18,2	31,8	0,681
Продолжительность QRS, мс	110 [100;140]	105 [100;127]	0,451
<i>Клиническая картина:</i>			
ХСН, %	91,7	86,4	1,0
Стадия ХСН	IIA [IIA;IIA]	IIA [I; IIБ]	0,582
ФК ХСН	2,0 [1,625;3,0]	1,5 [1,0;3,0]	0,948
ЖЭ более 500/сутки, %	66,7	59,1	0,727
Неуст./уст. ЖТ, %	83,3	59,1	0,252
МА (любая форма), %	33,3	36,4	1,0
СССУ, %	9,1	22,7	0,637
АВ-блокада, %	18,2	27,3	0,687
ПБЛНПГ, %	16,7	9,1	0,602
Стенокардия (1-3 ФК), %	25,0	31,8	1,0
Внутрисердечный тромбоз, %	33,3	22,7	0,687
Эмболии, %	8,3	13,6	1,0
Тромбоз и эмболии, %	33,3	27,3	0,714
Миокардит, %	58,3	54,5	1,0
Имплантиция КД, %	66,7	40,9	0,282
Инфаркт (некроз) миокарда	25,0	18,2	0,677
<i>Исходы:</i>			
Оправданные шоки ИКД, %	50,0	33,3	0,637
Смерть, %	16,7	13,6	1,0
Трансплантация, %	16,7	9,1	0,602
Смерть+ Трансплантация, %	25,0	22,7	1,0

3.4. Влияние сопутствующего миокардита на клиническую картину

В задачи нашего исследования вошло изучение частоты сочетания синдрома НКМ с миокардитом и сравнение особенностей течения, развития неблагоприятных исходов у пациентов с сопутствующим миокардитом и без него.

Для решения этой задачи проведём сравнительный анализ среди пациентов группы НКМ, выделив подгруппу с миокардитом и подгруппу без сопутствующего миокардита. Также

проведём сравнение данной подгруппы (сочетание НКМ и миокардита) с аналогичной подгруппой в группе ПТ (пациенты с ПТ и миокардитом).

3.4.1 Сравнение исходных клинических, структурно-функциональных показателей и основных конечных точек у больных НКМ в зависимости от наличия/отсутствия миокардита

Из 125 пациентов группы НКМ миокардит диагностирован более чем у половины – у 68 пациентов (54,4%) (Рисунок 3.9). Почти у трети больных с миокардитом ($n = 20$, 29,5%) получено морфологическое подтверждение диагноза: при ЭМБ у 14 (20,6%), при аутопсии у 4 (5,9%), при морфологическом исследовании эксплантированного сердца у 1 (1,5%), при интраоперационной биопсии у 1 (1,5%). ДНК кардиотропных вирусов (вирус простого герпеса 1 типа, цитомегаловирус, вирус Эбштейна – Барр, парвовирус В19, вирус герпеса 6 типа) в миокарде обнаружена у 10 (14,7%) больных, в крови у 4 (5,9%). Всего морфологически подтверждённый вирус-положительный миокардит выявлен в 17,6% ($n = 12$); вирус-негативный в 10,3% ($n = 7$). У одного больного с морфологически подтверждённым миокардитом исследование на наличие кардиотропных вирусов в миокарде не проводилось. Ещё у двоих больных данные о морфологическом исследовании эксплантированного сердца получить не удалось, поэтому они отнесены в группу клинически диагностированного миокардита. Таким образом, у остальных 48 больных (70,6% пациентов с миокардитом) диагноз миокардита поставлен на основании алгоритма неинвазивной диагностики миокардита. Из них наличие кардиотропных вирусов в крови выявлено у 14,7% ($n = 10$).

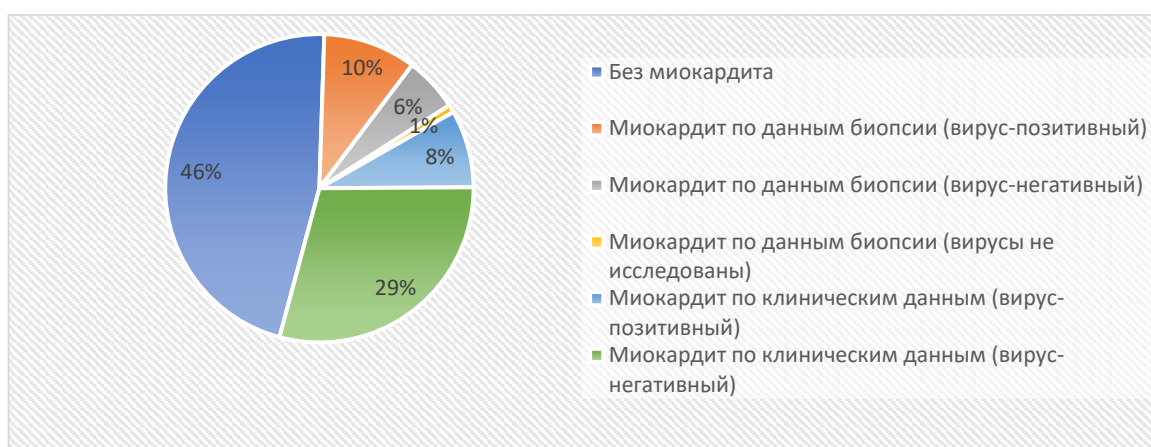


Рисунок 3.9. Частота выявления миокардита у больных с НКМ

Частота встречаемости основных критериев миокардита у больных без морфологического подтверждения представлена на Рисунке 3.10. Напомним, что ими являются анамнестическая

триада (связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией; острое начало; давность заболевания менее 1 года) или острое начало + связь с инфекцией; высокие титры антикардиальных антител, системные иммунные нарушения, отсроченное субэпикардальное накопление контрастного препарата при МСКТ/МРТ.

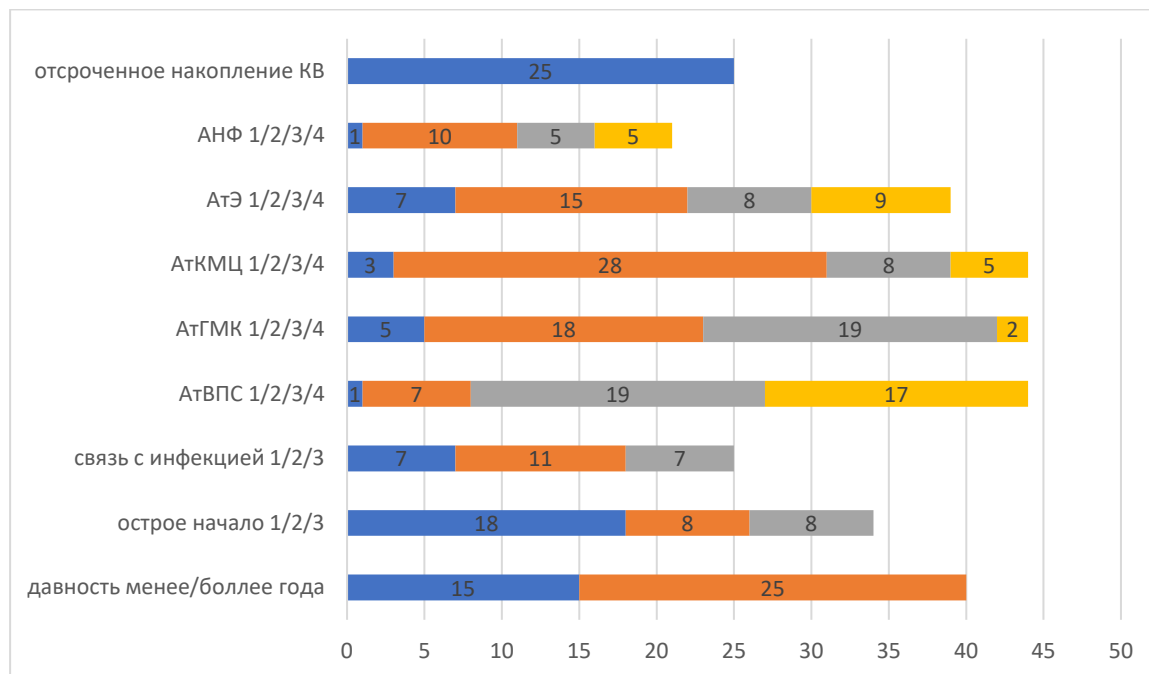


Рис. 3.10. Частота встречаемости основных критериев неинвазивной диагностики миокардита у больных без морфологического подтверждения диагноза

Примечание. Показатели «острое развитие симптомов заболевания» (появление одышки, перебоев в работе сердца, боли в области сердца, снижение переносимости физических нагрузок) ранжированы на 3 группы: 1 – развитие симптомов в течение месяца-нескольких, 2 – в течение 1-3 недель, 3 – острейшее развитие за один-несколько дней; и по такому же принципу ранжирован показатель «связь с инфекцией»: 1 – можно заподозрить связь развития симптомов заболевания с респираторной инфекцией, 2 – связь с ОРВИ более чёткая, 3 – связь с ОРВИ несомненна. Титры антикардиальных антител закодированы следующим образом: 1:40 – 1, 1:80 – 2, 1:160 – 3, 1:320 – 4. Указано абсолютное число больных. В норме АНФ не должен выявляться, а титры остальных антител не должны превышать 1:80. КВ – контрастное вещество.

При сравнении пациентов с НКМ и миокардитом и НКМ без миокардита выявлена статистическая достоверность различий исходных эхокардиографических показателей (Таблица 3.18) – больные с сопутствующим миокардитом отличались большими объёмами ЛЖ (КДО, КСО), кроме того, большим был объём ПП; достоверно хуже были показатели систолической и диастолической функции ЛЖ – ФВ была у них достоверно ниже (34,8% vs 43,1%, $p = 0,001$), достоверно большей была частота встречаемости ФВ ниже 35% (55,25% vs 29,8%, $p = 0,006$), показатель соотношения Е/А был достоверно выше. У пациентов с миокардитом достоверно выше была стадия (IIА [IIА;IIБ] vs IIА [I; IIА] $p = 0,011$) и ФК ХСН (2,25 [1,125;3,0] vs 2,0 [1,0;3,0], $p = 0,029$, чаще выявлялась ЖТ (63,2 vs 35,1%, $p = 0,002$, ОР 1,84, 95% ДИ 1,24 – 2,74) и, соответственно, этим больным чаще устанавливали ИКД (но разница в частоте оправданных срабатываний ИКД не достигла статистической значимости).

Таким образом, присоединение миокардита существенно утяжеляет течение и исходы заболевания – показатель летальности составил 22,4% против 5,3% в подгруппе без миокардита, $p = 0,010$, $OR = 4,19$, 95% ДИ: 1,27 – 13,75. Не было выявлено различий в частоте стенокардии, внутрисердечного тромбоза, эмболий. При оценке отношения рисков для развития ХСН между больными с миокардитом и без миокардита установлено, что миокардит не оказывал влияние на частоту ХСН ($OR = 1,09$, 95%ДИ 0,93 – 1,29). Хотя некроз миокарда был характерен для больных с острым/подострым миокардитом, как показано при описании подгруппы больных с таким сценарием диагностики, различий в частоте некроза миокарда в данном анализе не получено. Этот факт может говорить о наличии независимых от воспалительного процесса механизмов некроза некомпактного слоя. Одинаковой была и частота встречаемости ЭКГ-признаков – низкого вольтажа комплексов QRS и недостаточного нарастания зубца R.

Таблица 3.18 – Сравнение клинических, структурно - функциональных параметров и основных конечных точек у больных с НКМ в сочетании с миокардитом и без него

Признак	НКМ с миокардитом	НКМ без миокардита	Статистическая достоверность различий, p
Всего больных, % от общего количества больных	68 (54,4%)	57 (45,6%)	
Мужчины, %	60,3	57,9	0,786
Женщины, %	39,7	42,1	0,786
Возраст, годы	42,5 [34,0; 58,5]	44,0 [34,0; 63,5]	0,275
<i>ЭхоКГ-параметры:</i>			
КДР ЛЖ, см	6,2 ± 0,75	5,9 ± 0,94	0,080
КДО ЛЖ, мл	168,0 [120,0; 202,3]	134,5 [99,8; 182,0]	0,043
КСО ЛЖ, мл	100,0 [69,5; 137,0]	81,0 [49,0; 121,0]	0,030
ФВ ЛЖ, %	34,8 ± 13,0	43,1 ± 13,87	0,001
ФВ менее 35%	55,2	29,8	0,006
dp/dt, мм рт.ст./с	765,9 ± 239,1	763,1 ± 290,9	0,971
VTI, см	11,5 ± 3,8	12,3 ± 3,6	0,486
Толщина МЖП, мм	10,0 [8,0; 11,0]	10,0 [8,0; 12,0]	0,346
ЛП, см	4,5 [3,8; 5,1]	4,0 [3,5; 5,1]	0,344
ЛП, мл	95,0 [66,0; 119,0]	81,0 [63,5; 129,5]	0,682
ПП, мл	72,5 [48,8; 90,0]	54,0 [45,0; 85,5]	0,042
ПЖ, см	3,0 [2,6; 3,5]	2,8 [2,4; 3,2]	0,101
СДЛА, мм рт.ст.	35,0 [25,0; 45,0]	25,0 [20,0; 40,0]	0,135
Е/А	1,6 [1,1; 2,6]	1,3 [0,7; 1,8]	0,046
Митральная регургитация, ст.	1,5 [1,0; 2,0]	1,0 [0,5; 2,0]	0,139
Трикуспидальная регургитация, ст.	1,0 [0,5; 1,5]	1,0 [0,5; 1,0]	0,319

Продолжение Таблицы 3.18

<i>ЭКГ-признаки:</i>			
Недостаточное нарастание зубца R,%	42,4	26,4	0,069
Низкий вольтаж комплексов на ЭКГ, %	17,9	7,4	0,110
Продолжительность QRS, мс	110 [100;130]	100 [90;127]	0,117
<i>Клиническая картина:</i>			
ХСН, %	86,8	78,9	0,244
Стадия ХСН	IIA [IIA;IIB]	IIA [I; IIA]	0,011
ФК ХСН	2,25 [1,125;3,0]	2,0 [1,0;3,0]	0,029
ЖЭ более 500/сутки, %	51,5	42,1	0,296
Неуст./уст. ЖТ, %	63,2	35,1	0,002
МА (любая форма), %	32,4	28,1	0,697
СССУ, %	8,8	12,5	0,506
АВ-блокада, %	16,2	12,5	0,563
ПБЛНПГ, %	20,6	17,5	0,667
Стенокардия (1-3 ФК), %	16,2	24,6	0,243
Внутрисердечный тромбоз, %	22,1	17,5	0,530
Эмболии, %	10,3	5,3	0,344
Тромбоз и эмболии, %	26,5	21,1	0,480
Имплантация ИКД, %	37,3	21,1	0,049
Инфаркт (некроз) миокарда	13,2	19,3	0,357
<i>Исходы:</i>			
Оправданные шоки ИКД, %	16,2	3,5	0,149
Смерть, %	22,1	5,3	0,010
Трансплантация, %	8,8	1,8	0,125
Смерть+ Трансплантация, %	17,6	7,0	0,076

При сравнении показателей антикардиальных Ат уровень Ат к антигенам кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца оказался достоверно выше у пациентов с миокардитом (Рисунок 3.11). АтКМЦ 1:80 [1:80; 1:160] vs 1:80 [1:80; 1:80], $p = 0,046$; АтГМК 1:160 [1:80; 1:160] vs 1:80 [1:80; 1:80], $p = 0,002$; АтВПС 1:160 [1:160; 1:320] vs 1:80 [1:80; 1:160], $p = 0,000$. Медианы показателей АНФ и АтЭ оказались одинаковыми в обеих подгруппах: АНФ 0 [0; 1:160] vs 0 [0; 1:80], $p = 0,214$; АтЭ 1:80 [1:80; 1:160] vs 1:80 [1:40; 1:160], $p = 0,125$.

3.4.2. Сравнение исходных показателей и конечных точек у больных с сочетанием НКМ и миокардита и у больных с НКМ без миокардита внутри отдельных клинических вариантов

Для уточнения влияния сопутствующего миокардита проведём анализ клинических и структурно-функциональных показателей, а также исходов у пациентов с миокардитом и без внутри каждого клинического варианта, где встречались больные с миокардитом и без него.

Рассмотрим частоту встречаемости миокардита внутри каждого клинического варианта НКМ (Рисунок 3.12). Среди троих пациентов с бессимптомным сценарием диагностики НКМ миокардит не выявлялся; из 19 больных с аритмическим вариантом миокардит диагностирован у 9 (47,4%); из 10 больных с ишемическим сценарием миокардит выявлен у двоих (20%); из 49 пациентов с ДКМП – у 27 (55,1%); в пятый сценарий диагностики вошли только пациенты с острым/подострым миокардитом ($n = 15$); и из 29 больных с НКМ и другими кардиомиопатиями миокардит выявлен у 15 (51,7%).

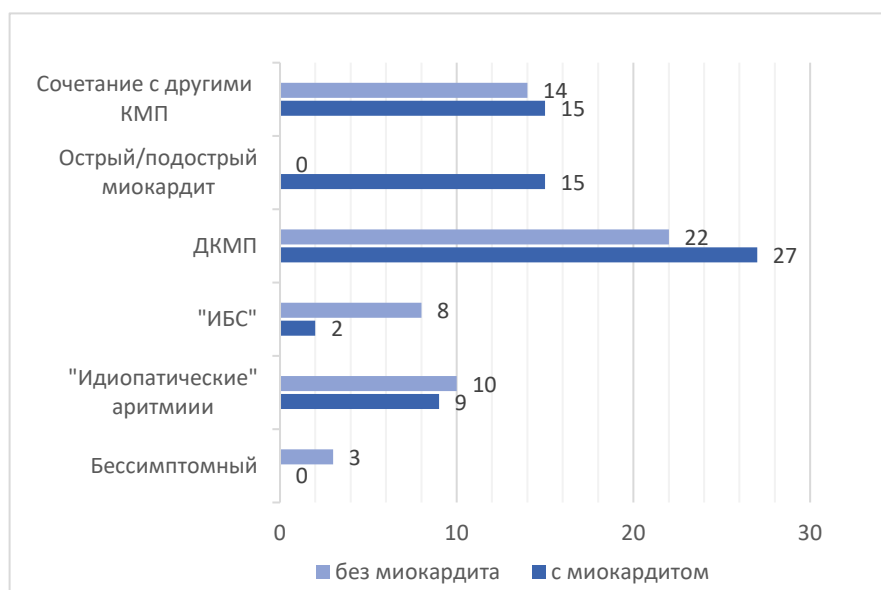


Рисунок 3.12. Количество пациентов с миокардитом и без него внутри отдельных клинических вариантов НКМ

В подгруппе больных с аритмическим вариантом НКМ миокардит выявлен почти у половины (47,4%), достоверных различий в показателях ЭхоКГ, ЭКГ- и клинических признаках между пациентами с сопутствующим миокардитом и без него не выявлено, неблагоприятных исходов не наблюдалось (таблица 3.19). Отсутствие различий может быть обусловлено более лёгким течением миокардита у больных в данной подгруппе. Также не выявлено статистически достоверной разницы между уровнями антикардиальных Ат, кроме Ат к антигенам гладкой мускулатуры: АтГМК 1:160 [1:80; 1:160] vs 1:80 [1:80; 1:80], $p = 0,034$ (Рисунок 3.13).

Таблица 3.19 – Сравнение клинических и структурных показателей у больных с «аритмическим» вариантом НКМ в сочетании с миокардитом и без него

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	Статистическая достоверность различий, p
Всего больных (% от общего количества больных)	9 (47,4%)	10 (52,6%)	
Мужчины, %	44,4	70,0	0,370
Женщины, %	55,6	30,0	0,370
Возраст, годы	41,1 ± 14,9	46,5 ± 18,4	0,496
<i>ЭхоКГ-параметры:</i>			
КДР ЛЖ, см	5,6 ± 0,56	5,31 ± 0,50	0,362
КДО ЛЖ, мл	141,4 ± 54,7	119,1 ± 29,8	0,329
КСО ЛЖ, мл	68,5 [40,0; 83,5]	49,0 [46,0; 75,0]	0,536
ФВ ЛЖ, %	51,3 ± 7,6	54,7 ± 9,7	0,425
ФВ менее 35%	0	0	
Толщина МЖП, мм	9,5 [8,3; 11,5]	8,0 [8,0; 11,5]	0,423
ЛП, см	4,1 ± 0,6	3,5 ± 0,4	0,118
ЛП, мл	66,5 [54,3; 98,3]	62,0 [55,0; 81,5]	0,607
ПП, мл	49,0 [48,0; 74,0]	52,0 [44,5; 59,5]	0,536
ПЖ, см	2,7 ± 0,6	2,5 ± 0,4	0,474
СДЛА, мм рт.ст.	27,0 [20,5; 35,5]	20,0 [20,0; 23,5]	0,126
Е/А	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,4	0,546
Митральная регургитация, ст.	0,5 [0; 1,0]	0,5 [0; 1,75]	1,0
Трикуспидальная регургитация, ст.	0,5 [0; 1,0]	0,5 [0; 1,0]	0,918
<i>ЭКГ-признаки:</i>			
Недостаточное нарастание зубца R, %	50,0	20,0	0,321
Низкий вольтаж комплексов на ЭКГ, %	37,5	20,0	0,608
Продолжительность QRS, мс	100 [85;105]	100 [91,5;100]	0,950
<i>Клиническая картина:</i>			
ХСН, %	44,4	30,0	0,650
Стадия ХСН	0 [0; I-IIA]	0 [0; I]	0,549
ФК ХСН	0 [0; 1,0]	0 [0; 1,0]	0,661
ЖЭ более 500/сутки, %	33,3	40,0	1,0
Неуст./уст. ЖТ, %	55,6	30,0	0,370
МА (любая форма), %	33,3	40,0	1,0
СССУ, %	11,1	30,0	0,582
АВ-блокада, %	0	30,0	0,211

Продолжение Таблицы 3.19

ПБЛНПГ, %	0	0	
Стенокардия (1-3 ФК), %	0	10,0	1,0
Внутрисердечный тромбоз, %	0	20,0	0,474
Эмболии, %	0	0	
Тромбоз и эмболии, %	0	20,0	0,474
Имплантация КД, %	0	20,0	0,474
Инфаркт (некроз) миокарда	0	0	

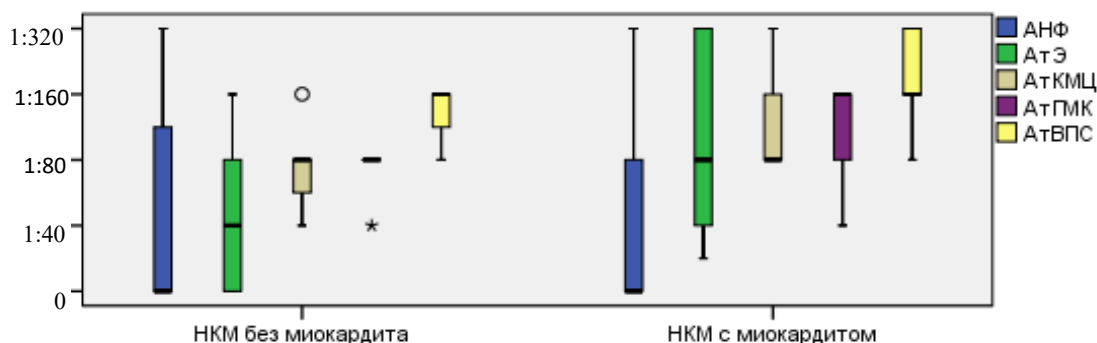


Рисунок 3.13. Спектр титров антикардиальных антител у больных с миокардитом и без него в подгруппе пациентов с «аритмическим» вариантом НКМ

В подгруппе пациентов с НКМ, протекающим под маской ИБС, также не выявлено достоверных различий в клинических и структурно-функциональных показателях между больными с миокардитом и без него. Стоит отметить, что в этом немногочисленном клиническом варианте миокардит диагностирован только у двоих, что делает результаты сравнительного анализа малоинформативными.

Сравнительный анализ пациентов с миокардитом и без в подгруппе НКМ с ДКМП представлен в Таблице 3.20. Кроме показателя диастолической функции (уровень E/A был достоверно выше у пациентов с миокардитом – 2,20 vs 0,75, $p = 0,014$), эхокардиографические параметры не имели достоверных различий. Частота клинических проявлений была в основном одинаковой, кроме частоты ЖТ (устойчивой и неустойчивой) и, соответственно, пациентам с миокардитом чаще устанавливали ИКД. Различия в оправданных срабатываниях ИКД не достигли статистической достоверности (26,7% vs 0, $p = 1,0$), как и частота неблагоприятных исходов (летальность при наличии миокардита была существенно выше, различия приближались к достоверным). При сравнении показателей антикардиальных Ат уровень Ат к антигенам гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца оказался достоверно выше у пациентов с миокардитом (Рисунок 3.14). АтГМК 1:160 [1:80; 1:160] vs 1:80 [1:80; 1:80], $p = 0,021$;

АтВПС 1:160 [1:160; 1:320] vs 1:80 [1:80; 1:160], $p = 0,031$. Сравнение же медиан показателей АНФ, АтЭ, АтКМЦ не выявило достоверных различий в обеих подгруппах: АНФ 1:40 [0; 1:160] vs 0 [0; 1:80], $p = 0,921$; АтЭ 1:80 [1:40; 1:160] vs 1:80 [1:40; 1:160], $p = 0,828$, АтКМЦ 1:80 [1:40-1:80; 1:160] vs 1:80 [1:80; 1:80], $p = 0,257$.

Таблица 3.20 – Сравнение клинических и структурных показателей и основных конечных точек у больных с вариантом ДКМП в сочетании с миокардитом и без него

Признак	НКМ с миокардитом	НКМ без миокардита	Статистическая достоверность различий, p
Всего больных, % от общего количества больных	27 (55,1%)	22 (44,9%)	
Мужчины, %	66,7	63,6	0,825
Женщины, %	33,3	36,4	0,825
Возраст, годы	48,7 ± 14,8	50,9 ± 15,7	0,635
<i>ЭхоКГ-параметры:</i>			
КДР ЛЖ, см	6,4 ± 0,8	6,6 ± 0,8	0,582
КДО ЛЖ, мл	187,5 [158,3; 209,3]	181,0 [144,0; 246,5]	0,764
КСО ЛЖ, мл	122,0 [102,8; 155,5]	120,0 [89,0; 152,0]	0,806
ФВ ЛЖ, %	32,1 ± 9,9	33,7 ± 11,8	0,596
ФВ менее 35%	66,7	59,1	0,584
dp/dt, мм рт.ст./с	801,5 ± 238,4	648,5 ± 231,3	0,127
VTI, см	11,8 ± 4,8	11,4 ± 2,9	0,815
Толщина МЖП, мм	10,0 [8,0; 10,0]	10,0 [8,0; 12,0]	0,402
ЛП, см	4,6 ± 0,7	4,8 ± 1,8	0,606
ЛП, мл	109,2 ± 37,7	111,0 ± 42,6	0,874
ПП, мл	83,0 [63,0; 95,0]	52,0 [47,5; 94,0]	0,312
ПЖ, см	3,0 [2,5; 3,5]	3,0 [2,6; 3,6]	0,526
СДЛА, мм рт.ст.	39,9 ± 17,7	34,4 ± 15,0	0,335
Е/А	2,20 [1,09; 2,70]	0,75 [0,60; 1,40]	0,014
Митральная регургитация, ст.	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,233
Трикуспидальная регургитация, ст.	1,0 [0,5; 1,5]	1,0 [0,75; 1,5]	0,811
<i>ЭКГ-признаки:</i>			
Недостаточное нарастание зубца R, %	38,5	26,3	0,526
Низкий вольтаж комплексов на ЭКГ, %	11,1	0	0,251
Продолжительность QRS, мс	110 [100;132,5]	100 [87,5;132,5]	0,470
<i>Клиническая картина:</i>			
ХСН, %	100	100	

Продолжение Таблицы 3.20

Стадия ХСН	ПА [ПА;ПБ]	ПА [ПА;ПБ]	0,607
ФК ХСН	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,453
ЖЭ более 500/сутки, %	51,9	40,9	0,567
Неустойчивая/устойчивая ЖТ, %	66,7	27,3	0,010
МА (любая форма), %	44,4	27,3	0,248
СССУ, %	7,4	4,8	1,00
АВ-блокада, %	11,1	0	0,246
ПБЛНПГ, %	33,3	22,7	0,414
Стенокардия (1-3 ФК), %	25,9	22,7	1,000
Внутрисердечный тромбоз, %	18,5	18,2	0,976
Тромбоз и эмболии, %	25,9	22,7	0,796
Имплантация КД, %	55,6	9,1	0,001
Инфаркт (некроз) миокарда	11,1	18,2	0,685
<i>Исходы:</i>			
Оправданные шоки ИКД, %	26,7	0	1,000
Смерть, %	18,5	4,5	0,204
Трансплантация, %	7,4	0	0,495
Смерть+ Трансплантация, %	25,9	4,5	0,059

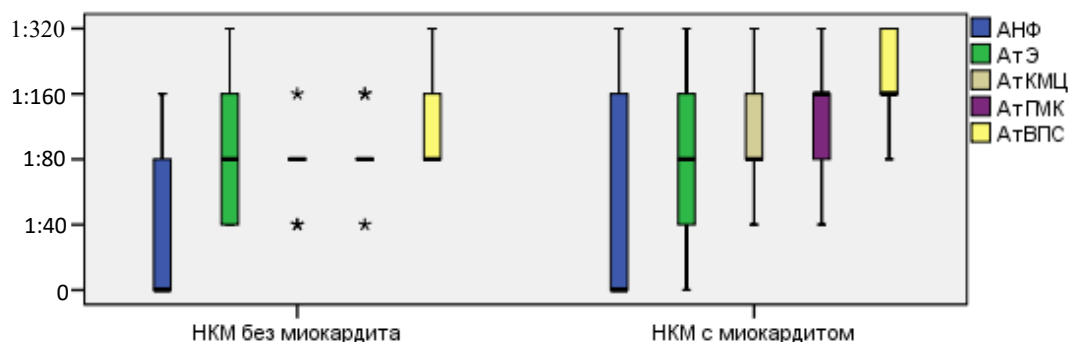


Рисунок 3.14. Спектр титров антикардиальных антител у больных с НКМ и миокардитом и без него в подгруппе пациентов с ДКМП

В связи с тем, что следующий клинический вариант НКМ целиком представлен больными с острым/подострым миокардитом, перейдем к сравнению пациентов в последнем клиническом варианте – НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями (Таблица 3.21).

В этом варианте достоверно различались эхокардиографические показатели: у пациентов с миокардитом были больше КДР (5,9 см vs 5,4 см, $p = 0,04$), КДО (131,9 vs 95,1, $p = 0,024$), КСО

(83,7 vs 56,9, $p = 0,029$), ниже была ФВ (35,7 vs 46,7, $p = 0,04$); толщина МЖП была больше у пациентов без миокардита (10,0 vs 14,0, $p = 0,025$), что обусловлено тем, что только у одного из 9 пациентов с ГКМП в данном клиническом варианте диагностирован миокардит. Достоверной разницы в частоте ХСН, нарушений ритма, тромбоэмболических осложнений выявлено не было; оправданные срабатывания ИКД среди больных с миокардитом встречались чаще (85,7% vs 14,3%, $p = 0,029$), другие неблагоприятные исходы наблюдались с одинаковой частотой. При анализе спектра титров антикардиальных Ат достоверных различий не выявлено (Рисунок 3.15).

Таблица 3.21 – Сравнение клинических, структурных показателей и основных конечных точек у больных с НКМ и другими КМП в сочетании с миокардитом и без него

Признак	НКМ с миокардитом	НКМ без миокардита	Статистическая достоверность различий, p
Всего больных, % от общего количества больных в подгруппе	15 (51,7%)	14 (48,3%)	
Мужчины, %	53,3	42,9	0,573
Женщины, %	46,7	57,1	0,573
Возраст, годы	42,1 ± 12,2	42,2 ± 16,5	0,978
<i>ЭхоКГ-параметры:</i>			
КДР ЛЖ, см	5,9 ± 0,5	5,4 ± 0,9	0,040
КДО ЛЖ, мл	131,9 ± 39,8	95,1 ± 41,5	0,024
КСО ЛЖ, мл	83,7 ± 28,9	56,9 ± 32,6	0,029
ФВ ЛЖ, %	35,7 ± 13,8	46,7 ± 13,5	0,040
ФВ менее 35%	40,0	14,3	0,215
dp/dt, мм рт.ст./с	649,0 [350,0; 926,0]	986,5 [920,8; 1122,0]	0,073
VTI, см	12,5 [8,5; 13,8]	15,4 [9,7; 19,5]	0,304
Толщина МЖП, мм	10,0 [8,0; 11,0]	14,0 [9,0; 17,5]	0,025
ЛП, см	4,4 ± 1,2	4,7 ± 0,8	0,566
ЛП, мл	86,7 ± 31,6	117,5 ± 49,4	0,056
ПП, мл	58,0 [43,0; 74,0]	60,0 [45,5; 101,5]	0,786
ПЖ, см	3,4 ± 0,8	2,9 ± 0,8	0,117
СДЛА, мм рт.ст.	34,1 ± 15,4	49,5 ± 26,9	0,146
Е/А	1,8 ± 0,8	2,0 ± 0,9	0,630
Митральная регургитация, ст.	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,533
Трикуспидальная регургитация, ст.	1,0 [0,5; 2,0]	1,0 [0,5; 1,0]	0,561
<i>ЭКГ-признаки:</i>			
Недостаточное нарастание зубца R, %	40,0	38,5	1,000

Продолжение Таблицы 3.21

Низкий вольтаж комплексов на ЭКГ, %	26,7	15,4	0,655
Продолжительность QRS, мс	120 [100; 160]	110 [100;155]	0,235
<i>Клиническая картина:</i>			
ХСН, %	86,7	78,6	0,651
Стадия ХСН	IIA [IIA;IIБ]	IIA [I-IIA;IIA]	0,201
ФК ХСН	2,0 [1,0-2,0;3,0]	2,0 [0,75; 2,25]	0,377
ЖЭ более 500/сутки, %	80,0	57,1	0,245
Неуст./уст. ЖТ, %	73,3	64,3	0,700
МА (любая форма), %	33,3	42,9	0,710
СССУ, %	6,7	7,1	1,00
АВ-блокада, %	40,0	7,1	0,080
ПБЛНПГ, %	13,3	28,6	0,390
Стенокардия (1-3 ФК), %	13,3	14,3	1,0
Внутрисердечный тромбоз, %	20,0	14,3	1,0
Эмболии, %	13,3	7,1	1,0
Тромбоз и эмболии, %	20,0	14,3	1,0
Имплантация КД, %	46,7	50,0	0,858
Инфаркт (некроз) миокарда	0	21,4	0,100
<i>Исходы:</i>			
Оправданные шоки ИКД, %	85,7	14,3	0,029
Смерть, %	33,3	14,3	0,390
Трансплантация, %	20,0	7,1	0,598
Смерть+ Трансплантация, %	40,0	21,4	0,427

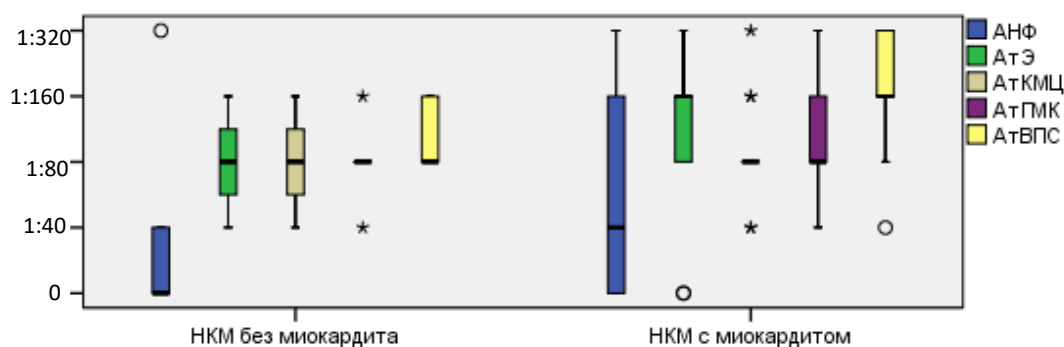


Рисунок 3.15. Спектр титров антикардиальных антител у больных с НКМ и миокардитом и без него в подгруппе пациентов с другими КМП

3.4.3 Сравнение структурно-функциональных, клинических показателей и основных конечных точек между больными с миокардитом группы НКМ и группы ПТ

Частота обнаружения миокардита в группе НКМ и в группе ПТ оказалась почти одинаковой (54,4% vs 60,0%, $p = 0,516$). Выявлены следующие статистически достоверные различия: у больных с миокардитом в группе НКМ большим оказался размер ПЖ (3,1 vs 2,7, $p = 0,036$), чаще встречалось недостаточное нарастание зубца R в правых грудных отведениях (42,4% vs 14,8, $p = 0,015$), также эти больные чаще имели неустойчивую/устойчивую ЖТ (63,2 vs 40,7, $p = 0,046$) и большему числу больных установлены ИКД.

Кроме того, в группе НКМ выше была частота неблагоприятных исходов (смерть, смерть + трансплантация сердца, Таблица 3.22). Сравнение титров антикардиальных Ат не выявило достоверных различий в их уровнях (Рисунок 3.16).

Таблица 3.22 – Сравнение клинических, структурных показателей и основных конечных точек у больных с НКМ и миокардитом и у больных с ПТ и миокардитом

Признак	НКМ с миокардитом	ПТ с миокардитом	Статистическая достоверность различий
Всего больных, % от общего количества больных в группе	68 (54,4%)	27 (60%)	0,516
Мужчины, %	60,3	59,3	1,0
Женщины, %	39,7	40,7	1,0
Возраст, годы	44,9 ± 13,8	47,1 ± 14,6	0,484
<i>ЭхоКГ-параметры:</i>			
КДР ЛЖ, см	6,2 ± 0,7	6,1 ± 1,0	0,648
КДО ЛЖ, мл	168,0 [120,0; 202,3]	151,0 [108,0; 215,0]	0,767
КСО ЛЖ, мл	100,0 [69,5; 137,0]	92,0 [46,0; 128,0]	0,394
ФВ ЛЖ, %	34,8 ± 13,0	39,7 ± 16,7	0,134
ФВ менее 35%	55,2	40,7	0,256
dp/dt, мм рт.ст./с	781,0 [601,0; 909,0]	860,0 [568,0; 873,0]	0,822
VTI, см	11,5 ± 3,8	12,2 ± 5,6	0,676
Толщина МЖП, мм	10,0 [8,0; 11,0]	9,0 [7,75; 11,0]	0,207
ЛП, см	4,5 ± 0,8	4,4 ± 0,9	0,715
ЛП, мл	95,0 [66,0; 119,0]	91,0 [60,0; 108,0]	0,267
ПП, мл	72,5 [48,8; 90,0]	56,0 [45,8; 76,5]	0,084
ПЖ, см	3,1 ± 0,7	2,7 ± 0,8	0,036
СДЛА, мм рт.ст.	37,5 ± 15,5	37,8 ± 15,0	0,945
Е/А	1,6 [1,1; 2,6]	1,6 [0,9; 2,0]	0,736

Продолжение Таблицы 3.22

Митральная регургитация, ст.	1,5 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	0,703
Трикуспидальная регургитация, ст.	1,0 [0,5; 1,5]	1,0 [0; 1,0]	0,310
<i>ЭКГ-признаки:</i>			
Недостаточное нарастание зубца R,%	42,4	14,8	0,015
Низкий вольтаж комплексов на ЭКГ, %	17,9	3,7	0,100
Продолжительность QRS, мс	110 [100; 130]	110 [92,5; 127,5]	0,826
<i>Клиническая картина:</i>			
ХСН, %	86,8	74,1	0,222
Стадия ХСН	IIА [IIА;IIБ]	IIА [0; IIБ]	0,889
ФК ХСН	2,25 [1,125; 3,0]	2,0 [0; 3,0]	0,360
ЖЭ более 500/сутки, %	51,5	44,4	0,650
Неустойчивая/устойчивая ЖТ, %	63,2	40,7	0,046
МА (любая форма), %	32,4	18,5	0,214
СССУ, %	8,8	0	0,179
АВ блокада, %	16,2	25,9	0,384
ПБЛНПГ, %	20,6	11,1	0,379
Стенокардия (1-3 ФК), %	16,2	7,4	0,337
Внутрисердечный тромбоз, %	22,1	18,5	0,787
Тромбоз и эмболии, %	26,5	18,5	0,596
Имплантация КД, %	37,3	14,8	0,047
Инфаркт (некроз) миокарда	13,2	3,7	0,273
<i>Исходы:</i>			
Оправданные шоки ИКД, %	44,0	20,0	0,622
Смерть, %	22,1	3,7	0,035
Трансплантация, %	8,8	3,7	0,669
Смерть+ Трансплантация, %	27,9	7,4	0,031

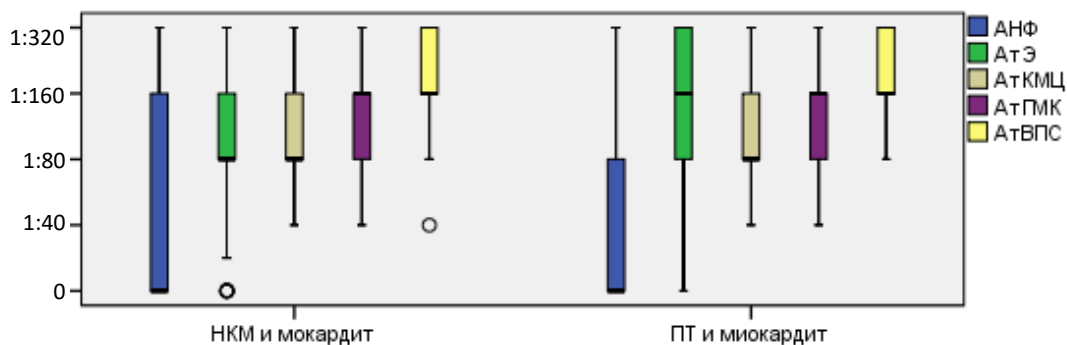


Рисунок 3.16. Спектр титров антикардиальных антител у больных с миокардитом в группе НКМ и группе ПТ

При сравнении больных с миокардитом и без него в группе НКМ стало очевидным, что миокардит существенно утяжеляет течение НКМ, получена достоверная разница в частоте развития ХСН и ЖТ, достоверно хуже были показатели объёмов ЛЖ и систолической и диастолической функции ЛЖ, больные с миокардитом умирали чаще (подробный анализ исходов заболевания будет представлен в последнем разделе данной главы).

Далее мы сравнили между собой больных с миокардитом из группы НКМ и группы ПТ. Было выявлено, что больные с НКМ чаще имели ЖТ, им чаще устанавливали ИКД, также достоверно выше была частота неблагоприятных исходов (смерть, смерть+ трансплантация).

Обнаружение генома кардиотропных вирусов в миокарде не было ассоциировано с достоверно более высокой летальностью – среди пациентов с вирус-позитивным миокардитом умерло 5 человек (45,5%), среди пациентов с морфологически подтверждённым миокардитом без вирусного генома в миокарде умерло трое (30,0%, $p = 0,659$), трансплантация сердца проведена двоим вирус-позитивным по миокарду больным (18,2% vs 0, $p = 0,476$). Однако при сравнении вирус-позитивных по крови и/или миокарду пациентов с пациентами без вирусного генома в крови и/или миокарде были выявлены статистически достоверные различия в суммарном показателе «смерть + трансплантация» (43,5% vs 19,6%, $p = 0,048$).

Проявления НКМ и миокардита во многом очень схожи, и для того, чтобы нивелировать влияние миокардита, мы сравнили больных без миокардита в группе НКМ и в группе ПТ (Таблица 3.23). Не для всех показателей, для которых была выявлена достоверная разница при анализе всей группы НКМ и всей группы ПТ [недостаточное нарастание зубца R, низкий вольтаж комплексов QRS, частота инфаркта (некроза) миокарда, частота и тяжесть ХСН], мы получили достоверные различия при анализе больных без миокардита. Больные без миокардита в группах наблюдения не отличались между собой ни по ЭКГ-признакам, ни по ЭхоКГ-параметрам, частота желудочковых нарушений ритма и тромбоэмболических осложнений также не достигла достоверных различий. Близкой к достоверной была разница в частоте некроза миокарда. Частота развития (78,9% vs 38,9%, $p = 0,003$) и тяжесть ХСН (стадия ПА [I; ПА] vs 0 [0; ПА], $p = 0,011$; ФК по NYHA 2,0 [1,0; 3,0] vs 0 [0; 2,5] $p = 0,018$) были достоверно выше у больных с НКМ (OR = 2,03, %95 ДИ 1,12 – 3,67).

Таблица 3.23 – Сравнение клинических, структурных показателей и основных конечных точек у больных без сопутствующего миокардита в группе НКМ и группе ПТ

Признак	НКМ без миокардита	ПТ без миокардита	Статистическая достоверность различий, p
Всего больных, % от общего количества больных в группе	57 (45,6%)	18 (40%)	0,6
Мужчины, %	57,9	61,1	1,0
Женщины, %	42,1	38,9	1,0
Возраст, годы	44,0 [34,0; 63,5]	37,0 [23,3; 55,3]	0,057
<i>ЭхоКГ-параметры:</i>			
КДР ЛЖ, см	5,9 ± 0,9	5,7 ± 1,1	0,468
КДО ЛЖ, мл	144,8 ± 63,5	135,9 ± 60,8	0,620
КСО ЛЖ, мл	88,8 ± 49,6	72,7 ± 52,4	0,268
ФВ ЛЖ, %	43,1 ± 13,9	50,1 ± 18,1	0,096
ФВ менее 35%	29,8	23,5	0,763
dp/dt, мм рт.ст./с	699,0 [535,0; 956,0]	826,0 [757,0; -]	0,586
VTI, см	11,0 [8,8; 14,7]	12,7 [9,4; 15,4]	0,907
Толщина МЖП, мм	10,0 [8,0; 12,0]	10,0 [9,0; 11,8]	0,534
ЛП, см	4,0 [3,5; 5,1]	4,1 [3,6; 5,2]	0,934
ЛП, мл	81,0 [63,5; 129,5]	80,0 [51,0; 118,0]	0,237
ПП, мл	54,0 [45,0; 85,5]	55,0 [37,0; 64,0]	0,256
ПЖ, см	2,8 [2,4; 3,2]	2,8 [2,2; 3,3]	0,717
СДЛА, мм рт.ст.	25,0 [20,0; 40,0]	33,0 [30,0; 54,0]	0,171
Е/А	1,27 [0,7; 1,8]	1,4 [1,1; 1,9]	0,386
Митральная регургитация, ст.	1,0 [0,5; 2,0]	0,5 [0; 2,25]	0,303
Трикуспидальная регургитация, ст.	1,0 [0,5; 1,0]	0,3 [0; 1,0]	0,013
<i>ЭКГ-признаки:</i>			
Недостаточное нарастание зубца R, %	26,4	17,6	0,536
Низкий вольтаж комплексов на ЭКГ, %	7,4	0	0,566
Продолжительность QRS, мс	100 [90; 127]	100 [90; 105]	0,289
<i>Клиническая картина:</i>			
ХСН, %	78,9	38,9	0,003
Стадия ХСН	IIA [I; IIA]	0 [0; IIA]	0,011
ФК ХСН	2,0 [1,0; 3,0]	0 [0; 2,5]	0,018
ЖЭ более 500/сутки, %	42,1	27,8	0,406
Неуст./уст. ЖТ, %	35,1	33,3	1,0
МА (любая форма), %	28,1	16,7	0,535
СССУ, %	12,5	5,6	0,670
АВ-блокада, %	12,5	11,1	1,0

Продолжение Таблицы 3.23

ПБЛНПГ, %	17,5	0	0,105
Стенокардия (1-3 ФК), %	24,6	5,6	0,099
Внутрисердечный тромбоз, %	17,5	5,6	0,279
Тромбоз и эмболии, %	21,1	5,6	0,169
Имплантация КД, %	21,1	16,7	1,000
Инфаркт (некроз) миокарда	19,3	0	0,056
<i>Исходы:</i>			
Оправданные шоки ИКД, %	16,7	0	0,509
Смерть, %	5,3	0	1,000
Трансплантация, %	1,8	5,6	0,425
Смерть+ Трансплантация, %	7,0	5,6	1,000

Таким образом, сравнительный анализ больных с миокардитом и без него внутри группы НКМ выявил достоверные различия между ними. Достоверно различались ЭхоКГ-параметры – у больных с миокардитом был больше уровень КДО (168,0 vs 134,5, $p = 0,043$), КСО (100,0 vs 81,0, $p = 0,030$), ниже ФВ (34,8 vs 43,1, $p = 0,001$), выше Е/А (1,6 vs 1,3, $p = 0,046$), выше процент пациентов, имевших ФВ ниже 35% (55,2 vs 29,8%, $p = 0,006$). Различий в частоте развития ХСН не было, однако у больных с миокардитом выше были её стадия (IIA [IIA;IIБ] vs IIA [I; IIA] $p = 0,011$) и ФК (2,25 [1,125; 3,0] vs 2,0 [1,0; 3,0], $p = 0,029$); выше была частота ЖТ (63,2 vs 35,1%, $p = 0,002$, ОР 1,84, 95% ДИ 1,24 – 2,74), летального исхода (22,1 vs 5,3, $p = 0,010$), ОР = 4,19, 95% ДИ: 1,27 – 13,75. Таким образом, очевидно, что миокардит оказывает существенное влияние на течение заболевания, однако более подробно его влияние на исходы мы разберём в параграфе 3.6.2.

3.5. Влияние отсроченного накопления контрастного вещества на течение и исходы в группе НКМ

В ряде исследований было показано влияние отсроченного накопления гадолиния в миокарде (late gadolinium enhancement, LGE) на состояние систолической функции миокарда и исходы у пациентов с НКМ [122,131,152,157]. Работ, посвящённых оценке распространения отсроченного накопления контрастного препарата при выполнении МСКТ (LE) у пациентов с НКМ, в литературе не встретилось. Накопление контрастного препарата в миокарде при проведении МРТ (LGE) или МСКТ (LE) может происходить в очагах некроза, воспаления или

фиброза. Основным механизмом данного феномена является внеклеточное накопление контрастного препарата в увеличенных внеклеточных пространствах очагов некроза и отёка, либо нарушение его элиминации из зон фиброза, либо сочетание этих факторов [7]. Этим объясняется высокая частота выявления миокардита у больных с LGE или LE, который затрудняет анализ влияния LGE или LE на течение собственно НКМ.

3.5.1. Оценка связи отсроченного накопления контрастного вещества при МРТ с особенностями клинических проявлений и исходами в группе НКМ

МРТ сердца было проведено 48,8% пациентов группы НКМ (n = 61), у 54 пациентов – с контрастированием. LGE различной локализации (субэпикардальное, интрамиокардиальное, субэндокардиальное, трансмуральное) выявлено у 66,6% из них. Сравнительный анализ пациентов с выявленным LGE и без него представлен в Таблице 3.24.

Таблица 3.24 – Сравнение клинических, структурных показателей и основных конечных точек у больных с LGE и без него в группе НКМ

Признак	Наличие LGE	Отсутствие LGE	Статистическая достоверность различий, p
Всего больных, % от общего количества выполненных МРТ с оценкой LGE	36 (66,7)	18 (33,3)	
Мужчины, %	61,1	44,4	0,264
Женщины, %	38,9	55,6	0,264
Возраст, годы	39,0 [32,0; 53,0]	41,0 [32,2; 60,5]	0,607
<i>ЭхоКГ-параметры:</i>			
КДР ЛЖ, см	6,0 ± 0,8	6,0 ± 0,9	0,996
КДО ЛЖ, мл	152,0 ± 60,9	168,3 ± 63,8	0,394
КСО ЛЖ, мл	96,2 ± 51,4	99,6 ± 44,8	0,827
ФВ ЛЖ, %	37,3 ± 13,6	40,0 ± 15,0	0,521
ФВ менее 35%, %	41,7	41,2	1,0
dp/dt, мм рт.ст./с	814,3 ± 285,2	600,8 ± 217,6	0,136
VTI, см	11,6 ± 3,6	9,5 ± 1,7	0,214
Толщина МЖП, мм	10,2 ± 2,8	9,6 ± 2,6	0,425
ЛП, см	4,5 ± 1,0	4,0 ± 0,8	0,167
ЛП, мл	97,4 ± 37,1	96,6 ± 39,1	0,947
ПП, мл	66,0 [49,0; 89,0]	51,0 [44,0; 79,0]	0,361
ПЖ, см	3,0 [2,6; 3,5]	2,5 [2,1; 3,4]	0,045
СДЛА, мм рт.ст.	36,2 ± 15,6	31,1 ± 10,8	0,325

Продолжение Таблицы 3.24

Е/А	1,8 ± 0,7	1,7 ± 1,2	0,824
Митральная регургитация, ст.	1,0 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	0,843
Трикуспидальная регургитация, ст.	1,0 [0,5; 1,0]	1,0 [0,5; 1,5]	0,704
<i>ЭКГ-признаки:</i>			
Недостаточное нарастание зубца R,%	37,1	40,0	1,0
Низкий вольтаж комплексов на ЭКГ, %	11,4	12,5	1,0
Продолжительность QRS, мс	110 [100; 140]	100 [100; 155]	0,410
<i>Клиническая картина:</i>			
ХСН, %	83,3	66,7	0,184
Стадия ХСН	2,0 [1,25; 2,5]	2,0 [0;3,0]	0,501
ФК ХСН	2,0 [1,25; 3,0]	2,0 [0;3,0]	0,259
ЖЭ более 500/сутки, %	41,7	50,0	0,577
Неуст./уст. ЖТ, %	66,7%	44, 4%	0,148
МА (любая форма), %	33,3	11,1	0,106
СССУ, %	13,9	0	0,163
АВ блокада, %	19,4	0	0,082
ПБЛНПГ, %	19,4	33,3	0,319
Стенокардия (1-3 ФК), %	8,3	16,7	0,388
Внутрисердечный тромбоз, %	33,3	5,6	0,040
Эмболии, %	13,9	5,6	0,651
Тромбоз и эмболии, %	36,1	11,1	0,062
Миокардит, %	75,0	33,3	0,007
Инфаркт (некроз) миокарда	19,4	5,6	0,245
<i>Исходы:</i>			
Оправданные шоки ИКД, %	30,8	33,3	1,0
Смерть, %	13,9	11,1	1,0
Трансплантация, %	13,9	0	0,157
Смерть+ Трансплантация, %	22,2	11,1	0,466

У пациентов с выявленным LGE достоверно чаще выявлялся внутрисердечный тромбоз (33,3% vs 5,6%, $p = 0,04$), статистически различались размеры ПЖ (3,0 vs 2,5, $p = 0,045$). Значимых различий в частоте неблагоприятных исходов не выявлено.

Анализ связи наличия LGE с тяжестью течения НКМ затрудняется тем, что у 75% ($n = 27$) среди пациентов с выявленным LGE диагностирован миокардит. Миокардит морфологически верифицирован у 33,3% ($n = 9$), у остальных 66,7% ($n = 18$) диагностирован на основании алгоритма неинвазивной диагностики. Таким образом, точно установить причину выявления

LGE в каждом конкретном случае (воспалительный процесс в миокарде или сам по себе некомпактный слой) затруднительно.

3.5.2. Оценка связи отсроченного накопления контрастного вещества при МСКТ с особенностями клинических проявлений и исходами в группе НКМ

МСКТ сердца было проведено 71,2% пациентов группы НКМ (n = 89). У 62 из них проводилась оценка отсроченного накопления контрастного вещества (LE) в миокарде. LE различной локализации (субэпикардальное, интрамиокардиальное, субэндокардиальное, трансмуральное) выявлено у 56,5% из них. Сравнительный анализ пациентов с выявленным LE и без него представлен в Таблице 3.25.

Таблица 3.25 – Сравнение клинических, структурных показателей и основных конечных точек у больных с LE и без него в группе НКМ

Признак	Наличие LE	Отсутствие LE	Статистическая достоверность различий, р
Всего больных, % от общего количества выполненных МРТ с оценкой LGE	35 (56,5)	27 (43,5)	
Мужчины, %	60,0	59,3	1,0
Женщины, %	40,0	40,7	1,0
Возраст, годы	44,6 ± 14,0	44,9 ± 15,0	0,916
<i>ЭхоКГ-параметры:</i>			
КДР ЛЖ, см	6,2 ± 0,8	6,0 ± 0,9	0,248
КДО ЛЖ, мл	172,0 [126,2; 201,2]	146,0 [100,0; 194,0]	0,122
КСО ЛЖ, мл	119,1 ± 69,9	93,4 ± 45,3	0,108
ФВ ЛЖ, %	32,4 ± 12,0	40,0 ± 11,9	0,016
ФВ менее 35%, %	65,7	33,3	0,020
dp/dt, мм рт.ст./с	803,5 [613,0; 874,7]	770,0 [627,0; 919,0]	0,870
VTI, см	11,6 ± 4,0	13,2 ± 3,4	0,271
Толщина МЖП, мм	10,0 [8,0; 11,0]	10,0 [8,0; 11,0]	0,375
ЛП, см	4,6 ± 0,8	4,2 ± 1,0	0,173
ЛП, мл	107,2 ± 32,9	96,9 ± 40,4	0,283
ПП, мл	79,0 [61,0; 90,0]	56,0 [47,0; 92,0]	0,176
ПЖ, см	3,1 ± 0,7	3,1 ± 0,8	0,972
СДЛА, мм рт.ст.	38,0 [26,5; 47,5]	28,5 [20,0; 37,2]	0,076
Е/А	2,2 ± 0,9	1,2 ± 0,6	0,001
Митральная регургитация, ст.	1,5 [1,0; 2,5]	1,5 [1,0; 2,0]	0,273

Продолжение Таблицы 3.25

Трикуспидальная регургитация, ст.	1,0 [0,5; 2,0]	1,0 [0,5; 1,5]	0,855
<i>ЭКГ-признаки:</i>			
Недостаточное нарастание зубца R, %	52,9	29,6	0,076
Низкий вольтаж комплексов на ЭКГ, %	17,1	7,4	0,447
Продолжительность QRS, мс	110 [100; 127]	100 [90; 122]	0,141
<i>Клиническая картина:</i>			
ХСН, %	94,3	88,9	0,645
Стадия ХСН	2,0 [2,0; 2,5]	2,0 [1,0; 2,5]	0,784
ФК ХСН	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,068
ЖЭ более 500/сутки, %	48,6	25,9	0,114
Неустойчивая/устойчивая ЖТ, %	68,6%	29,6%	0,004
МА (любая форма), %	42,9	44,4	0,901
СССУ, %	11,4	7,4	0,689
АВ блокада, %	20,0	3,7	0,123
ПБЛНПГ, %	20,0	11,1	0,491
Стенокардия (1-3 ФК), %	17,1	11,1	0,719
Внутрисердечный тромбоз, %	25,7	18,5	0,555
Эмболии, %	11,4	3,7	0,376
Тромбоз и эмболии, %	31,4	18,5	0,381
Миокардит, %	91,4	44,4	<0,001
Инфаркт (некроз) миокарда	17,1	0	0,031
<i>Исходы:</i>			
Оправданные шоки ИКД, %	35,3	25,0	1,0
Смерть, %	22,9	7,4	0,164
Трансплантация, %	11,4	0	0,125
Смерть+ Трансплантация, %	31,4	7,4	0,028

У пациентов с выявленным LE статистически меньше была ФВ ЛЖ (32,4% vs 40,0%, $p = 0,016$), чаще наблюдались ФВ менее 35% (65,7 vs 33,3, $p = 0,02$), ЖТ (68,6% vs 29,6%, $p = 0,004$) и некроз миокарда (17,1% vs 0, $p = 0,031$), также статистически чаще наблюдалась суммарная конечная точка – смерть + трансплантация сердца (31,4% vs 7,4%, $p = 0,028$). При оценке относительного риска наступления суммарной конечной точки смерть + трансплантация было получено значение OR = 4,2 %₉₅ ДИ 1,0 – 17,6, следовательно выявление LE при МСКТ нельзя назвать фактором риска наступления неблагоприятного исхода.

Анализ связи наличия LE с тяжестью течения НКМ, как и в случае с LGE, затрудняется тем, что у 91,4% ($n = 32$) среди пациентов с выявленным LE диагностирован миокардит. Миокардит

морфологически верифицирован у 37,5% из них (n = 12), у остальных 62,5% (n = 20) диагностирован на основании алгоритма неинвазивной диагностики.

3.6. Лечение больных НКМ в сопоставлении с группой ПТ

В данном разделе мы рассмотрим спектр медикаментозной кардиотропной терапии у больных группы НКМ в сопоставлении с группой ПТ, а также иммуносупрессивную терапию у больных с миокардитом в обеих группах.

3.6.1. Спектр и частота назначения кардиотропной и иммуносупрессивной терапии в группе НКМ и группе ПТ

Большинству пациентов обеих групп назначалась кардиотропная терапия. Мы сравнили частоту назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторов (бета-АБ), диуретиков (в основном эта группа была представлена фуросемидом, реже торасемидом, диакарбом, урегитом), спиронолактона, антикоагулянтов (варфарин и новые пероральные антикоагулянты (НОАК), амиодарона у больных группы НКМ и группы ПТ (Таблица 3.26, Рисунок 3.17). Достоверные различия выявлены лишь в назначении антикоагулянтов (61,3 vs 52,3, p = 0,002) при отсутствии значимой разницы в частоте выявления МА/ТП.

Таблица 3.26 – Частота назначения основных кардиотропных препаратов у больных с НКМ и ПТ

Группа препаратов	Больные с НКМ, %	Больные с ПТ, %	Статистическая достоверность различий, p
иАПФ	64,2	51,2	0,148
бета-АБ	72,5	77,3	0,689
иАПФ + бета-АБ	57,5	45,5	0,216
диуретики	44,0	37,8	1,000
спиронолактон	51,3	23,3	0,370
амиодарон	48,0	46,7	0,488
антикоагулянты	61,3	52,3	0,002

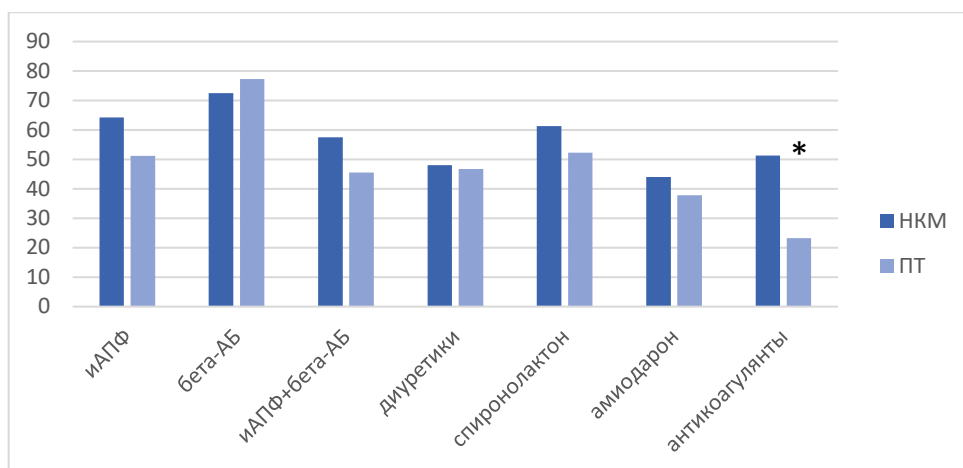


Рисунок 3.17. Частота назначения основных кардиотропных препаратов у больных НКМ и ПТ, * - уровень р меньше 0,05.

Примечание. Количество больных, получающих тот или иной препарат, указано в процентах.

Таблица 3.27 – Частота назначения основных кардиотропных препаратов и иммуносупрессивной терапии у больных с различными клиническими вариантами НКМ и ПТ ЛЖ

Клинический вариант	Бессимптомный	Аритмический	ИБС	ДКМП	Острый/подострый миокардит	Сочетание с другими КМП	ПТ
иАПФ, %	66,7	31,6	40,0	77,6	93,3	44,8	48,9
бета-АБ, %	0	42,1	60,0	79,6	93,3	58,6	75,6
Спиронолактон/эплеренон, %	33,3	0	40,0	73,5	93,3	62,1	51,1
Диуретики	0	5,3	20,0	61,2	93,3	44,8	46,7
Амиодарон, %	0	21,1	40,0	44,9	53,3	58,6	37,8
Варфарин/НОАК, %	0	31,6	30,0	57,1	80,0	37,9	22,2
Аспирин, %	0	10,5	40,0	16,3	93,3	20,7	15,6
ИСТ, %	66,7	31,6	10,0	40,8	60,0	31,1	35,6

Таблица 3.28 – Частота назначения препаратов иммуносупрессивной терапии миокардита в группе НКМ и группе ПТ

Группа препаратов	Больные с НКМ, %	Больные с ПТ, %	Достоверность различий, р
ГКС (метилпреднизолон), %	18,4	25,0	0,348
Гидроксихлорохин (плаквенил), %	22,4	13,6	0,212
Азатиоприн, %	7,2	13,6	0,197
ИСТ, суммарно, %	39,5	36,4	0,715

3.6.2. Интервенционное лечение больных с НКМ и с ПТ

Частота проведения различных методов интервенционного лечения представлена в Таблице 3.29.

Таблица 3.29 – Частота проведения РЧА, имплантации ЭКС, ИКД, ресинхронизирующих устройств в группе НКМ и группе ПТ

Вмешательство	Больные с НКМ, %	Больные с ПТ, %	Достоверность различий, p
РЧА, %	4,8	4,4	1,0
Имплантация ИКД и CRT-D, %	30,6	15,6	0,050
Имплантация CRT-D, CRT-P%	9,6	2,2	0,188
Имплантация ЭКС, %	4,8	2,2	0,677

3.7. Динамика основных эхокардиографических показателей у больных НКМ и ПТ

3.7.1. Динамика основных эхокардиографических показателей среди больных с НКМ

Средний срок наблюдения за больными группы НКМ составил 14,0 [4,0; 41,0] месяцев, контрольная ЭхоКГ выполнена 57,6% больным (n = 72), средний срок до проведения последнего контрольного исследования составил у повторно обследованных больных 24 месяца [12,0; 47,0].

При оценке динамики основных эхокардиографических показателей у больных, контрольное исследование у которых проводилось не один раз, в расчёт были взяты результаты последней ЭхоКГ (Таблица 3.30). Статистической достоверности достигла разница в исходной и контрольной ФВ (37,4 vs 41,8, p = 0,0001) и в КДР ЛЖ (6,0 vs 5,9, p = 0,021).

Таблица 3.30 – Динамика структурно-функциональных показателей у больных НКМ

Показатель	Исходно	В динамике	Статистическая достоверность различий, p
ФВ, %	37,4 ± 13,3	41,8 ± 12,9	0,0001
КДР, см	6,0 ± 0,7	5,9 ± 0,8	0,021
КДО, см	148,0 ± 44,4	147,0 ± 52,7	0,753
КСО, см	92,5 [61,5; 130,0]	82,0 [53,5; 117,5]	0,175
ЛП, мл	93,0 [65,3; 119,8]	87,0 [62,0; 120,0]	0,421
ПЖ, см	2,9 [2,5;3,4]	3,0 [2,5;3,3]	0,905
СДЛА, мм рт.ст.	32,5 [23,0;44,8]	28,0 [24,0;39,5]	0,199
Митральная регургитация, степень	1,25 [1,0;2,0]	1,5 [1,0;2,0]	0,138
Трикуспидальная регургитация, степень	1,0 [0,5;1,25]	1,0 [1,0;1,5]	0,206

Сравнение исходного и контрольного уровня ФВ у больных с различными клиническими вариантами выявило достоверный прирост ФВ в двух подгруппах – ДКМП (32,2% vs 37,4%, $p = 0,015$) и острого/подострого миокардита (25,5% vs 37,2%, $p = 0,005$, Рисунок 3.18). В остальных подгруппах, кроме троих бессимптомных больных и больных с ишемическим вариантом течения, виден прирост ФВ, не достигший, однако, статистической достоверности. В подгруппе больных с аритмическим вариантом выявлено достоверное уменьшение КДР ($5,4 \pm 0,5$ vs $5,2 \pm 0,4$ см, $p = 0,023$) и степени трикуспидальной регургитации – с 1,0 [0,75; 1,125] до 0,5 [0; 1,0], а также увеличение объёма ЛП с $65,8 \pm 16,7$ до $77,1 \pm 23,9$, $p = 0,028$. Статистически достоверных различий в динамике других показателей (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, объём ПП, ПЗР ПЖ, СДЛА, VTI, dp/dt, митральная и трикуспидальная регургитация) ни в одной из групп больше не отмечено.

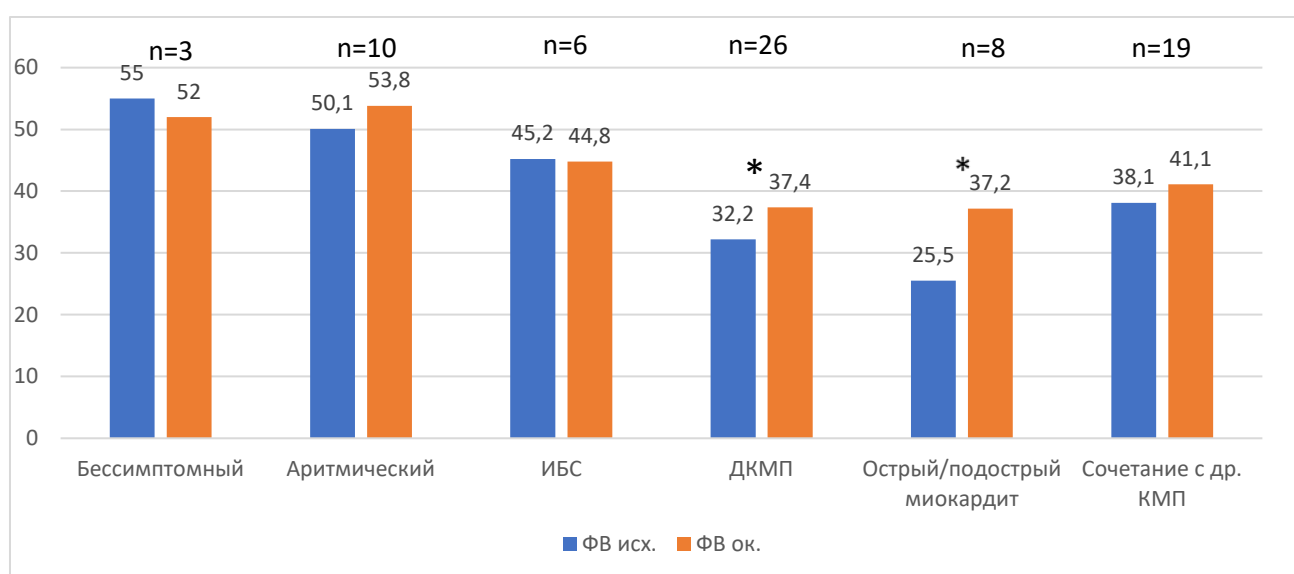


Рисунок 3.18. Динамика ФВ при различных клинических формах НКМ, * - уровень p меньше 0,05

Анализ изменения ФВ и КДР в зависимости от степени исходной систолической дисфункции ЛЖ выявил достоверный прирост ФВ только у тех больных, у которых исходная ФВ была меньше или равна 35% - $26,0 \pm 8,0\%$ vs $33,1 \pm 9,5\%$, $p < 0,001$ (Рисунок 3.19). Также у этих больных достоверно ниже исходного оказался контрольный показатель СДЛА ($44,3 \pm 16,2$ vs $35,6 \pm 11,8$, $p = 0,038$).

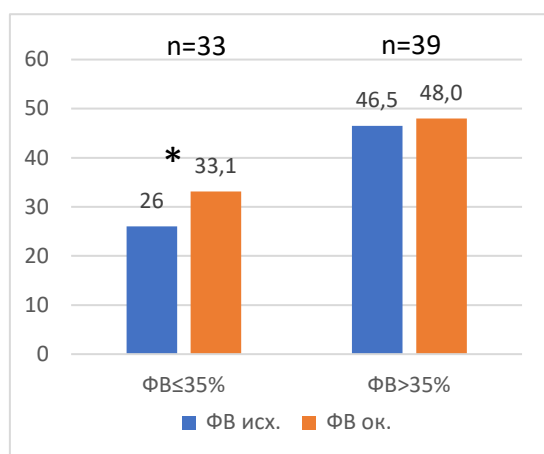


Рисунок 3.19. Динамика ФВ в зависимости от степени исходной систолической дисфункции ЛЖ, * - уровень p меньше 0,05

Кроме того, среди больных с более низкой ФВ достоверно больше было пациентов с миокардитом – 68,5% vs 42,9%, $p = 0,004$. При оценке динамики ФВ и КДР у пациентов с миокардитом и без него, достоверное улучшение систолической функции ЛЖ выявлено в обеих подгруппах, кроме того, у больных с сопутствующим миокардитом отмечено близкое к достоверному уменьшение КДР с $6,2 \pm 0,6$ до $6,0 \pm 0,8$ см, $p = 0,051$ (Рисунок 3.20).

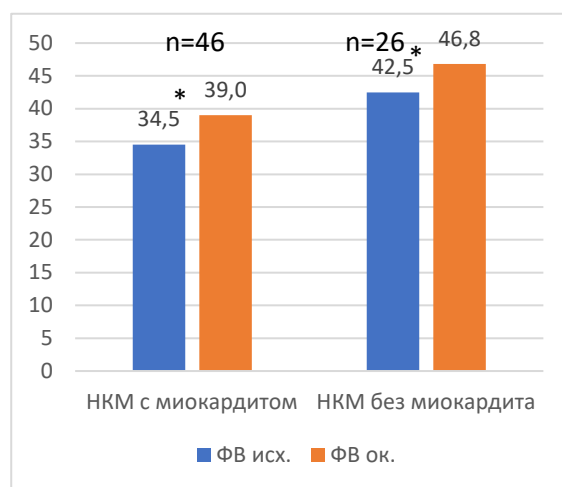


Рисунок 3.20. Динамика ФВ в зависимости от наличия сопутствующего миокардита, * - уровень p меньше 0,05

При анализе частоты назначения основных групп кардиотропных препаратов у больных с ФВ, равной или меньше 35%, и у больных с ФВ больше 35%, выявлено, что больным с более выраженной систолической дисфункцией достоверно чаще назначались препараты группы иАПФ (75,9% vs 53,0%, $p = 0,008$), бета-АБ (83,3% vs 63,6%, $p = 0,013$) и одновременно обе группы препаратов (70,4% vs 47,0%, $p = 0,008$).

Для оценки влияния объёма проводимой кардиотропной терапии на ЭхоКГ-показатели проведено сравнение исходных и конечных ФВ (Рисунок 3.21) и КДР (Рисунок 3.22) у больных, получавших и не получавших иАПФ, бета-АБ, комбинацию иАПФ с бета-АБ. Прирост ФВ отмечен во всех группах; статистически значимого уровня он достиг в группах больных, получавших и не получавших иАПФ, получавших бета-АБ и получавших и не получавших комбинацию иАПФ и бета-АБ. В группе больных без терапии бета-АБ прирост ФВ не достиг достоверного уровня. Уменьшение КДР отмечено в 4 из 6 данных группах, но статистически достоверным уменьшение было только в 2 группах больных - получавших бета-АБ и получавших комбинацию иАПФ и бета-АБ.

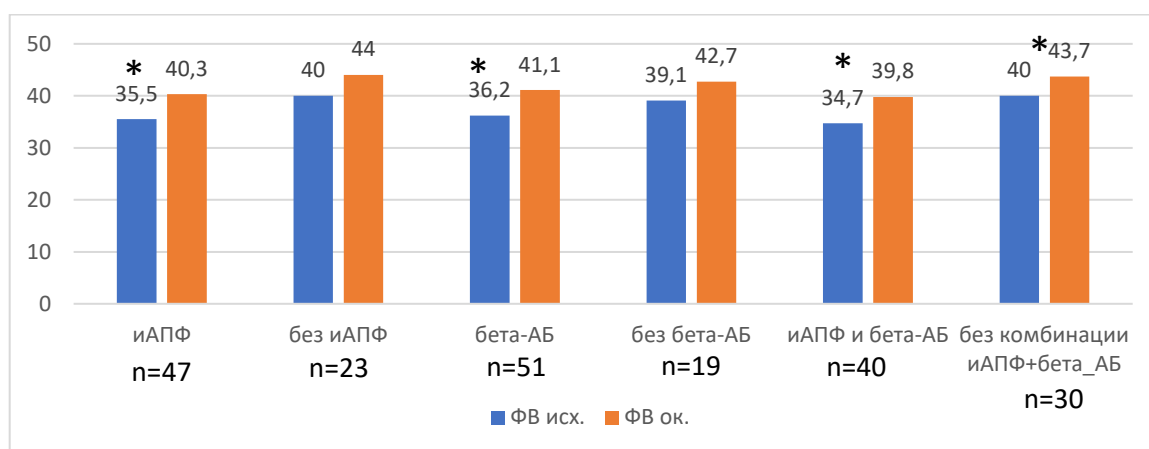


Рисунок 3.21 Динамика ФВ в зависимости от объёма кардиотропной терапии,
* - уровень p меньше 0,05

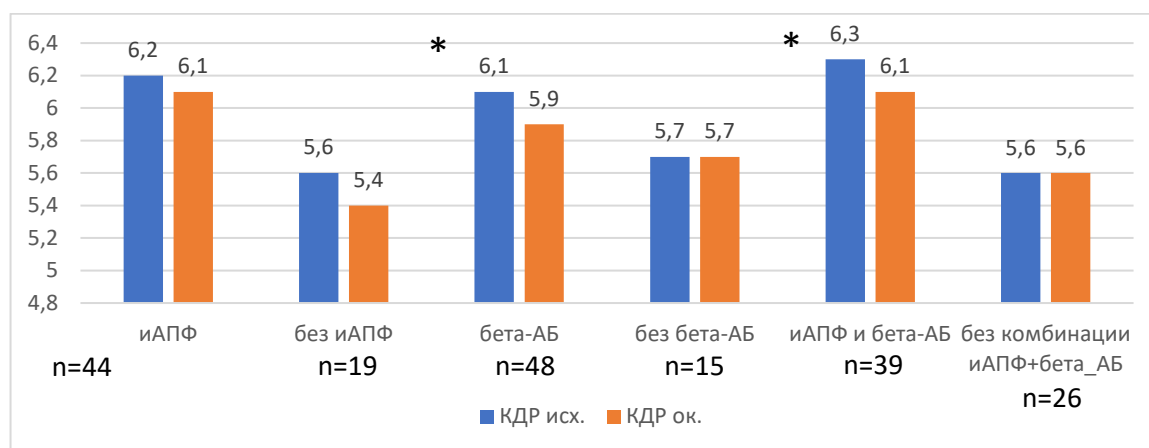


Рисунок 3.22. Динамика КДР в зависимости от объёма кардиотропной терапии,
* - уровень p меньше 0,05

При анализе динамики систолической функции миокарда ЛЖ в зависимости от исходной ФВ и объёма проводимой кардиотропной терапии (иАПФ, бета-АБ) статистически достоверный прирост ФВ был отмечен только в группе больных с исходной ФВ ниже 35% как при назначении,

так и без терапии иАПФ. У пациентов данной группы ($n = 6$) без терапии бета-АБ наблюдался прирост ФВ, не достигший статистической значимости, в отличие от пациентов, получающих бета-АБ (Рисунок 3.23). Прирост ФВ наблюдался и в группах пациентов с ФВ от 36 до 45% и с ФВ выше 45%, но ни в одном случае он не достиг статистической достоверности. Стоит отметить малую численность двух последних групп, что могло повлиять на результаты статистического анализа (Рисунок 3.24, 3.25).

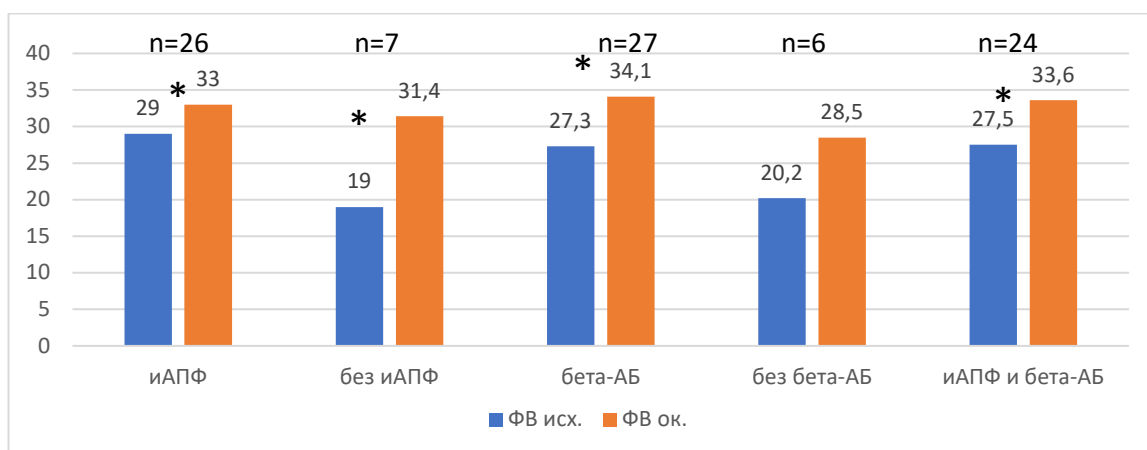


Рисунок 3.23. Динамика ФВ в зависимости от объема кардиотропной терапии у пациентов с исходной ФВ менее 35%, * - уровень p меньше 0,01

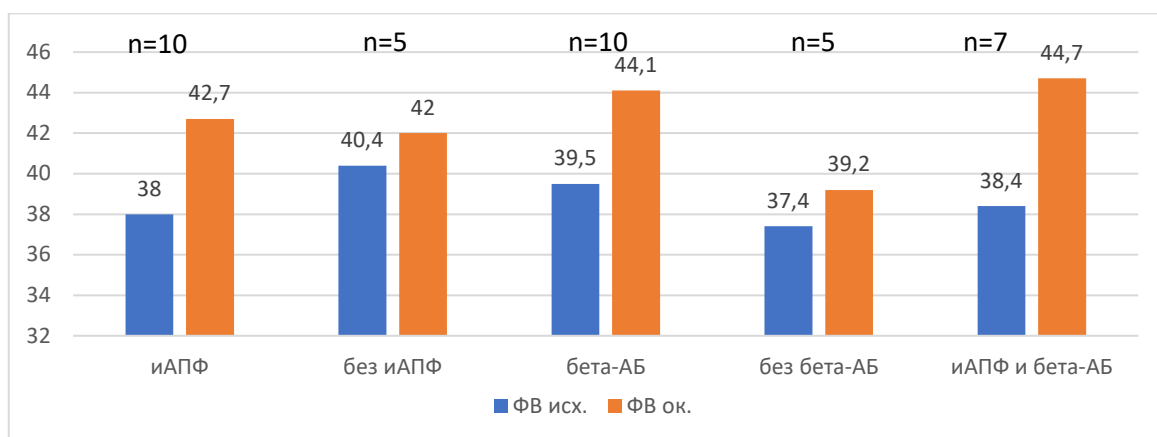


Рисунок 3.24. Динамика ФВ в зависимости от объема кардиотропной терапии у пациентов с исходной ФВ от 36% до 45%, * - уровень p меньше 0,05

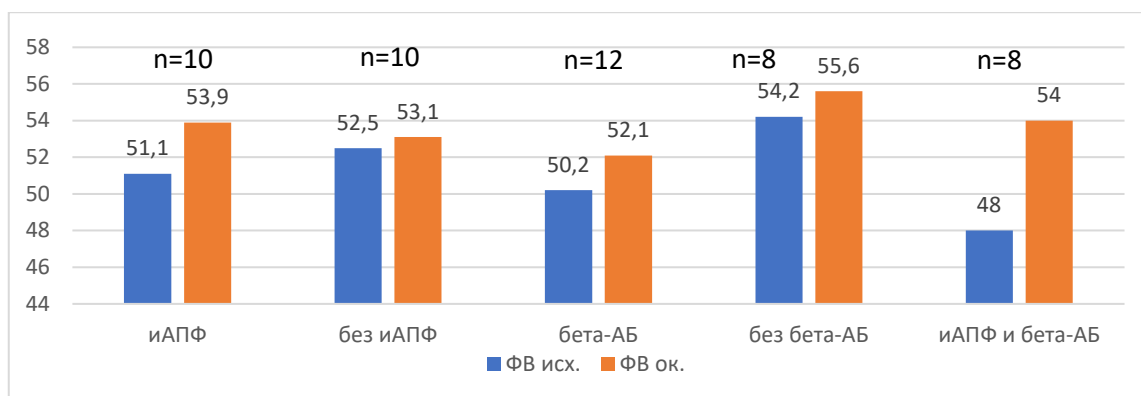


Рисунок 3.25. Динамика ФВ в зависимости от объёма кардиотропной терапии у пациентов с исходной ФВ выше 45%, * - уровень p меньше 0,05

Проведение ИСТ оказывало положительное влияние на систолическую функцию миокарда. В подгруппе больных с миокардитом, которым проводилась ИСТ, отмечено достоверное возрастание ФВ (с $34,2 \pm 13,4$ до $39,6\% \pm 12,0$, $p = 0,00$, $n=32$), в то время как в отсутствие ИСТ достоверной динамики не было ($33,3 \pm 12,6$ vs $35,6 \pm 13,5\%$, $p = 0,346$, $n=13$). При отдельном анализе пациентов с хроническим и острым/подострым миокардитом получены такие же результаты. При анализе изменения систолической функции у пациентов с вариантом ДКМП и хроническим миокардитом достоверный прирост ФВ отмечен только у больных, получавших ИСТ (Рисунок 3.27). Достоверного уменьшения КДР ЛЖ не выявлено ни в группе больных с ИСТ, ни в группе больных без неё (Рисунок 3.26). Среди пациентов с острым/подострым миокардитом сравнительный анализ динамики ФВ и КДР ЛЖ проведён только у больных, получавших ИСТ – выявлено достоверное улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ, КДР ЛЖ в динамике, напротив, оказался больше, но без достижения статистической достоверности.

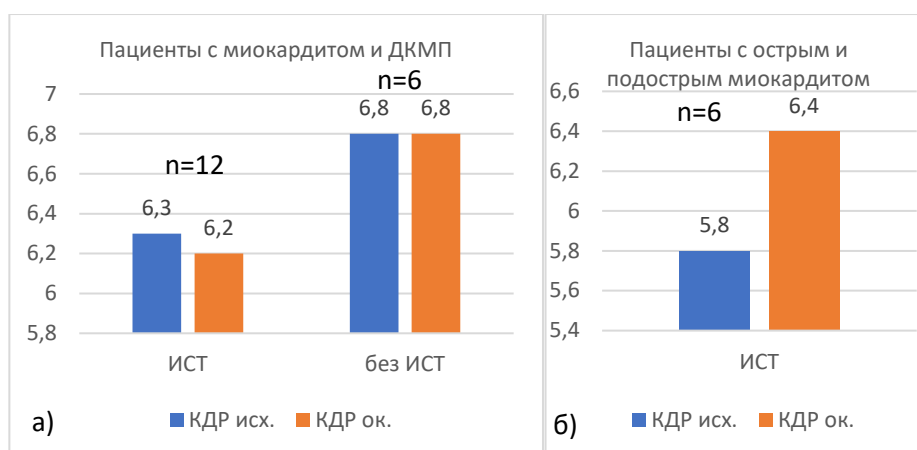


Рисунок 3.26. а) Динамика КДР у пациентов варианта ДКМП с сопутствующим миокардитом в зависимости от проведения ИСТ.

б) Динамика КДР у пациентов с острым и подострым миокардитом, получавших ИСТ

Примечание. ИСТ – иммуносупрессивная терапия

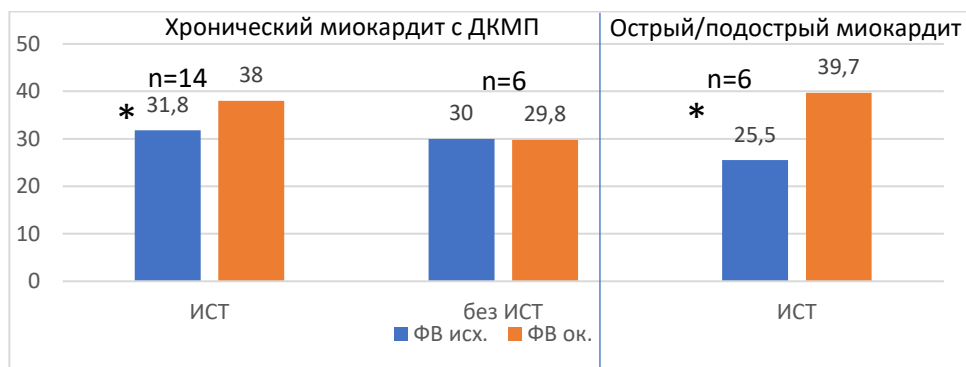


Рисунок 3.27. Динамика ФВ в зависимости от наличия ИСТ у пациентов с вариантом ДКМП и сопутствующим миокардитом (слева) и у пациентов с острым/подострым миокардитом (справа), * - уровень p меньше 0,05.

3.7.2. Динамика основных эхокардиографических показателей среди больных группы ПТ

Контрольная ЭхоКГ выполнена у трети больных с ПТ (n = 16, 35,6%), средний срок выполнения контрольного исследования (если их было несколько, в расчётах учитывалось последнее) составил 17,5 месяцев [6,25; 30,0]. Различия в исходных и контрольных уровнях основных эхокардиографических показателей у больных группы ПТ не достигли статистической достоверности (Таблица 3.31).

Таблица 3.31 – Динамика структурно-функциональных показателей у больных с ПТ

Показатель	Исходно	В динамике	Статистическая достоверность различий, p
ФВ, %	41,1 ± 17,2	44,7 ± 13,4	0,105
КДР, см	6,0 ± 0,9	5,8 ± 0,9	0,247
КДО, см	158,3 ± 51,6	161,5 ± 59,4	0,787
КСО, см	90,5 ± 40,0	83,6 ± 36,1	0,284
ЛП, мл	82,5 [51,0; 108,5]	77,0 [59,0; 99,2]	0,272
ПЖ, см	2,8 ± 0,9	3,0 ± 0,4	0,599
СДЛА, мм рт.ст.	46,5 ± 15,4	42,7 ± 11,8	0,687
Митральная регургитация, степень	1,0 [0,5;2,0]	1,5 [1,0; 2,5]	0,582
Трикуспидальная регургитация, степень	0,5 [0 ;1,0]	1,0 [0,5;1,0]	0,587

3.7.3. Динамика титров антикардиальных антител у больных группы НКМ

Почти у трети больных группы НКМ проведён контрольный анализ титров антикардиальных Ат ($n = 40, 32,0\%$), у $82,5\%$ из них диагностирован миокардит. Достоверная разница была выявлена только для исходного и контрольного уровня Ат к волокнам проводящей системы сердца – $1:160 [1:80-1:160; 1:320]$ vs $1:80 [1:80; 1:160]$, $p = 0,001$ (Рисунок 3.28).

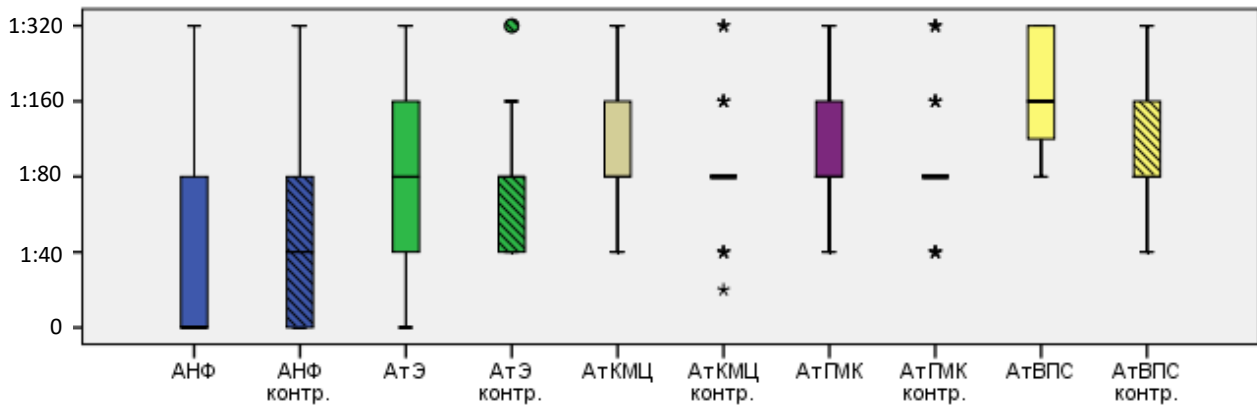


Рисунок 3.28. Динамика титров антикардиальных антител у больных группы НКМ

При оценке динамики титров антикардиальных Ат среди пациентов с миокардитом, получавших ИСТ ($n = 25$), достоверная разница обнаружена для Ат к антигенам кардиомиоцитов ($1:80 [1:80; 1:160]$ vs $1:80 [1:80; 1:80]$, $p = 0,046$) и волокон проводящей системы сердца – $1:160 [1:160; 1:320]$ vs $1:160 [1:80; 1:80-1:160]$, $p = 0,008$ (Рисунок 3.29).

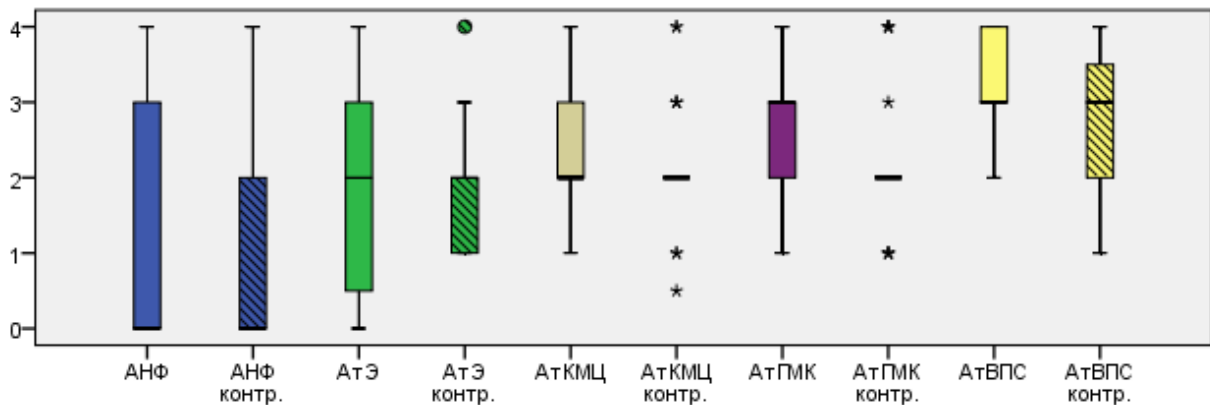


Рисунок 3.29 Динамика титров антикардиальных антител среди пациентов с миокардитом, получавших ИСТ.

Примечание. ИСТ – иммуносупрессивная терапия

Таким образом, у больных с НКМ при среднем сроке наблюдения 14 месяцев выявлено достоверное улучшение систолической функции – прирост ФВ с 37,4 до 41,8% ($p = 0,0001$) и уменьшение КДР ЛЖ с 6,0 до 5,9 см ($p = 0,021$) и, как показал дальнейший анализ динамики данных параметров в каждом из клинических вариантов, это улучшение наблюдается за счёт двух подгрупп – пациенты с ДКМП и пациенты с острым и подострым миокардитом. Увеличение ФВ у пациентов с исходно худшей систолической функцией ЛЖ ($ФВ \leq 35\%$) было достоверным ($26,0 \pm 8,0$ vs $33,1 \pm 9,5$, $p < 0,001$) в отличие от больных с исходной ФВ выше 35% ($46,5 [40,0;56,2]$ vs $48,0 [42,0;58,0]$, $p = 0,104$). Увеличение ФВ достигло статистически значимого уровня как у пациентов, принимающих иАПФ, так и у не принимающих препараты этой группы, так же, как и у пациентов, получающих или не получающих комбинацию иАПФ с бета-АБ, в отличие от больных без бета-АБ – у них увеличение ФВ не было достоверным. Анализ динамики ФВ отдельно для трёх уровней ФВ (ФВ менее 35%, от 35 до 45%, выше 45%) показал, что достоверный прирост ФВ наблюдается лишь в группе больных с исходной ФВ менее 35%. Неназначение бета-АБ пациентам с ФВ менее 35% и неназначение ИСТ в случае присоединения миокардита ассоциируется со статистически недостоверным приростом ФВ в первом случае и отсутствием улучшения систолической функции миокарда во втором. Достоверного различия исходного и контрольного уровня основных эхокардиографических показателей среди больных группы ПТ не выявлено. Исходный уровень антикардиальных антител к волокнам проводящей системы сердца был достоверно выше контрольного в группе НКМ и отдельно в группе больных с миокардитом, получающих ИСТ, - так же в этой подгруппе отмечено достоверное снижение уровня антител к кардиомиоцитам.

3.8. Частота неблагоприятных исходов у больных группы НКМ в сопоставлении с группой ПТ

Конечные точки нашего исследования (неблагоприятные исходы) включали смерть от кардиологических и иных причин, оправданные срабатывания дефибрилляторов, трансплантацию сердца, суммарный показатель «смерть + трансплантация». Мы рассмотрели частоту неблагоприятных исходов и вмешательств (имплантация ИКД, РЧА) в группе НКМ в целом и в каждом клиническом варианте по отдельности, оценили достоверность различий в частоте неблагоприятных исходов в группе НКМ и группе ПТ. Затем сравнили частоту неблагоприятных исходов внутри группы НКМ между больными с сопутствующим миокардитом и без, а также между больными с миокардитом в группе НКМ и группе ПТ.

3.8.1. Исходы и вмешательства у больных группы НКМ и группы ПТ

Средний срок наблюдения в группе НКМ составил 14,0 [4,0; 41,0], месяцев, за это время умерло 18 человек (14,4%). Шестеро больных умерли внезапно, трое больных умерло от терминальной ХСН, у двоих причиной смерти было ОНМК - у одной больной в сочетании с ИМ (при аутопсии была доказана эмболия в коронарную артерию), у другой фатальный ОНМК произошёл на фоне отмены варфарина; двое больных умерли после трансплантации и ретрансплантации сердца, точная причина смерти ещё четверых больных не известна (высоковероятны терминальная ХСН/ВСС).

ИКД суммарно были установлены 38 пациентам (30,4%), у 13 из них были оправданные срабатывания (10,4%), двое из них впоследствии умерли от терминальной ХСН. РЧА была выполнена 6 больным – троим по поводу частой ЖЭ и ЖТ с недостаточным эффектом; одному больному по поводу ортодромной тахикардии на фоне синдрома WPW с появлением частой ЖЭ вскоре после операции; другой больной РЧ-деструкция АВ-соединения в связи с неэффективностью медикаментозной терапии МА с последующей установкой ЭКС и сменой на CRT-D; шестому больному РЧА проведена по поводу МА, с эффектом. У 68 пациентов (54,4%) неблагоприятных исходов и вмешательств на момент окончания наблюдения не было (Рисунок 3.30).

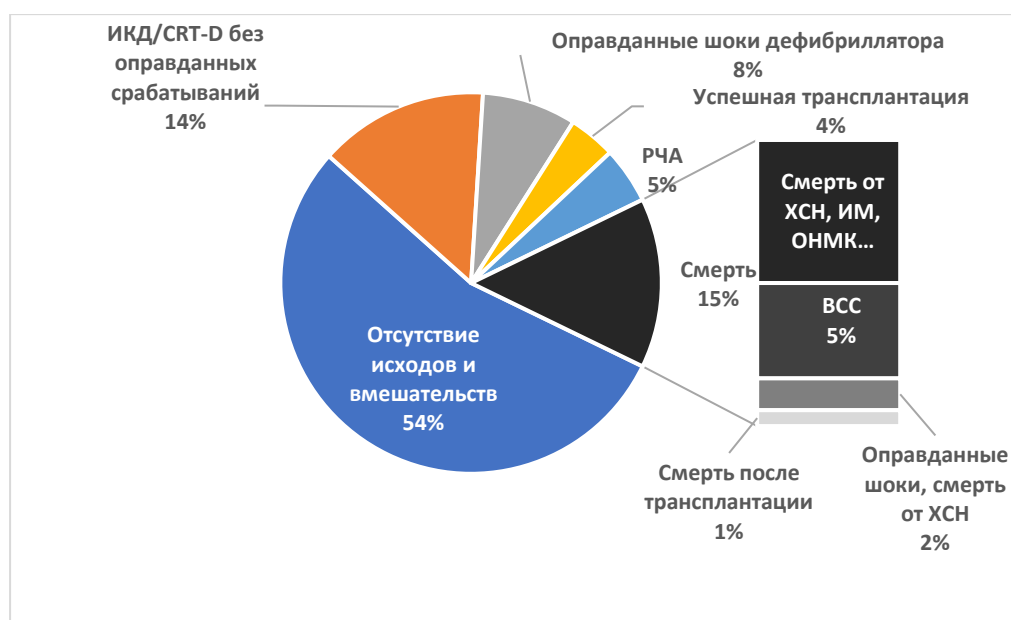


Рисунок 3.30. Исходы и вмешательства у больных группы НКМ (n=125),
средний срок наблюдения 14,0 [4,0; 41,0]

В группе ПТ средний срок наблюдения составил 6,0 [2,0; 26,5] месяцев, умерла одна больная с тяжёлым подострым миокардитом в ожидании трансплантации сердца, успешная трансплантация сердца проведена двоим больным - пациенту с подострым миокардитом и с сочетанием ДКМП, ПТ и синдромом Альпорта с доказанной мутацией в гене COL4A5 (также ему проведена трансплантация почки в связи с терминальной почечной недостаточностью). Всего ИКД установлены 7 больным, у 1 из них зарегистрировано оправданное срабатывание, у него же в анамнезе безуспешное РЧА каватрикуспидального истмуса, другому вышеназванному пациенту затем была выполнена трансплантация сердца. У 35 больных (80%) неблагоприятных исходов и вмешательств не наблюдалось (Рисунок 3.31).

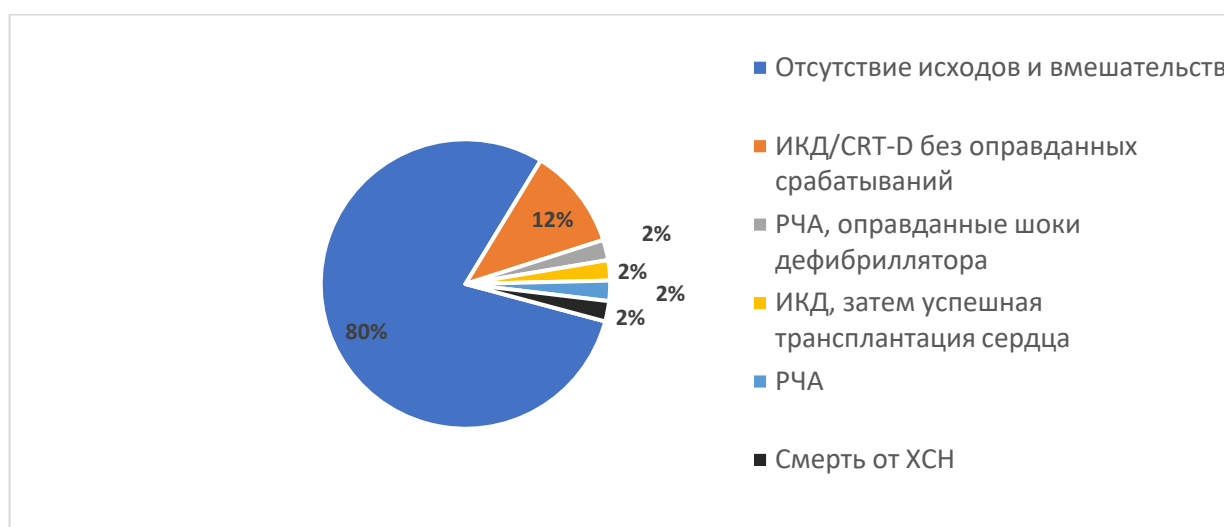


Рисунок 3.31. Исходы и вмешательства у больных группы ПТ (n=45), средний срок наблюдения 6,0 [2,0; 26,5]

3.8.2. Частота неблагоприятных исходов у больных группы НКМ в сопоставлении с группой ПТ

При сравнении частоты неблагоприятных исходов в группе НКМ и группе ПТ выявлена достоверность различий в частоте летальных исходов, которая в группе больных НКМ составила 14,4% против 2,2% в группе с ПТ. В связи с достоверно различающимся средним сроком наблюдения в группе НКМ и группе ПТ (14,0 [4,0; 41,0] vs 6,0 [2,0; 26,5], $p = 0,02$) мы проверили разницу в частоте неблагоприятных событий у больных со сроком наблюдения 12 месяцев и меньше. Достоверность различий в частоте летального исхода сохранилась (27,3% vs 3,1%, $p=0,006$), различия в частоте проведения трансплантации сердца (9,1 vs 3,1, $p = 0,390$) и

оправданных срабатываний дефибриллятора (11,1 vs 0, $p = 1,0$) как и в первом анализе, не достигли статистической достоверности.

При оценке относительного риска наступления смерти в группе больных с НКМ и группе больных с ПТ было получено значение ОР 6,52, 95%ДИ 0,89 – 47,86, что не позволяет сделать вывод о НКМ как о факторе риска смерти.

При подсчёте частоты неблагоприятных исходов по отдельности в каждом клиническом варианте наибольший показатель смертности (33,3%) был среди больных с сочетанием НКМ и острым/подострым миокардитом, а наибольшие показатели трансплантации сердца (13%) и оправданных срабатываний дефибриллятора (24,1%) у больных с НКМ в сочетании с другими КМП (Таблица 3.32). При сравнении частоты летального исхода между подгруппами больных с острым/подострым миокардитом и больных НКМ в сочетании с другими КМП статистически достоверных различий не выявлено (33,3% vs 24,1%, соответственно, $p = 0,722$), при анализе относительного риска не выявлено неблагоприятного влияния того или иного клинического варианта на различие частоты летального исхода, ОР = 1,38, 95%ДИ 0,53 – 3,62.

Случаев обратного развития НКМ при улучшении систолической функции при проведении повторной ЭхоКГ не зафиксировано.

Таблица 3.32 – Частота неблагоприятных исходов у пациентов с НКМ в сопоставлении с группой ПТ

Неблагоприятный исход	Всего в группе НКМ	Всего в группе ПТ	В каждом клиническом варианте по отдельности (% от n в каждом варианте)					
			I	II	III	IV	V	VI
			n=3	n=19	n=10	n=49	n=15	n=29
Смерть от всех причин, %	14,4*	2,2*	0	0	0	12,2	33,3	24,1
Трансплантация сердца, %	5,6	4,4	0	0	0	4,1	6,7	13,0
Оправданные срабатывания дефибриллятора, %	10,4	2,2	0	5,3	0	8,2	6,7	24,1

Примечание. * $p=0,027$

I – бессимптомный вариант, II – «аритмический», III – «ИБС»,

IV – ДКМП, V – острый/подострый миокардит, VI – сочетание с другими КМП.

3.8.3. Сравнение частоты неблагоприятных исходов у больных группы НКМ и группы ПТ в зависимости от наличия миокардита

Как было сказано в параграфе 3.4, миокардит оказывает существенное влияние на течение и исходы заболевания. Смертность среди больных группы НКМ с сопутствующим миокардитом составила 22,1%, что оказалось достоверно выше уровня смертности больных НКМ без сопутствующего миокардита – 5,3%, $p = 0,010$, ОР 4,19 95% ДИ 1,27 – 13,75 (Таблица 3.33). Этот факт позволяет сделать вывод от том, что наличие сопутствующего миокардита у пациентов с НКМ является фактором риска смерти. При проведении ROC-анализа было получено значение $AUC = 0,7$ ($p < 0,05$), что говорит о средней прогностической значимости наличия миокардита в отношении смерти среди больных с НКМ (Рисунок 3.34).

При аналогичном сравнении в группе больных с ПТ достоверных различий в уровне неблагоприятных исходов выявлено не было.

Больные с миокардитом в группе НКМ умирали достоверно чаще больных с миокардитом в группе ПТ (38,5% vs 5,9%, $p = 0,029$), при оценке относительного риска было получено значение ОР 5,95, 95% ДИ 0,83 – 42,90, что говорит об отсутствии достоверного повышения риска смерти у больных с миокардитом в группе НКМ по сравнению с больными миокардитом в группе ПТ. Достоверной разницы в частоте смерти между больными с НКМ без миокардита и с ПТ без миокардита выявлено не было. При сравнении с больными из группы ПТ мы отбирали больных (из обеих групп) со сроком наблюдения 12 месяцев и менее из-за значимо различающегося среднего срока наблюдения в группах (Таблица 3.34).

Таблица 3.33 – Частота неблагоприятных исходов у больных группы НКМ в зависимости от наличия миокардита

Неблагоприятный исход	НКМ с миокардитом	НКМ без миокардита	p	ПТ с миокардитом	ПТ без миокардита	p
Смерть от всех причин, %	22,1	5,3	0,010	3,7	0	1,0
Трансплантация сердца, %	8,8	1,8	0,125	3,7	5,6	1,0
Оправданные срабатывания дефибриллятора, %	44,0	15,4	0,148	20,0	0	0,417

Таблица 3.34 – Частота неблагоприятных исходов у больных группы НКМ с миокардитом и без него в сопоставлении с аналогичными подгруппами группы ПТ

Неблагоприятный исход	НКМ с миокардитом	ПТ с миокардитом	p	НКМ без миокардита	ПТ без миокардита	p
Смерть от всех причин, %	38,5	5,9	0,029	11,1	0	0,489
Трансплантация сердца, %	15,4	0	0,140	0	6,7	0,455
Оправданные срабатывания дефибриллятора, %	20,0	0	1,0	0	0	

Примечание. Среди больных со сроком наблюдения 12 месяцев и меньше

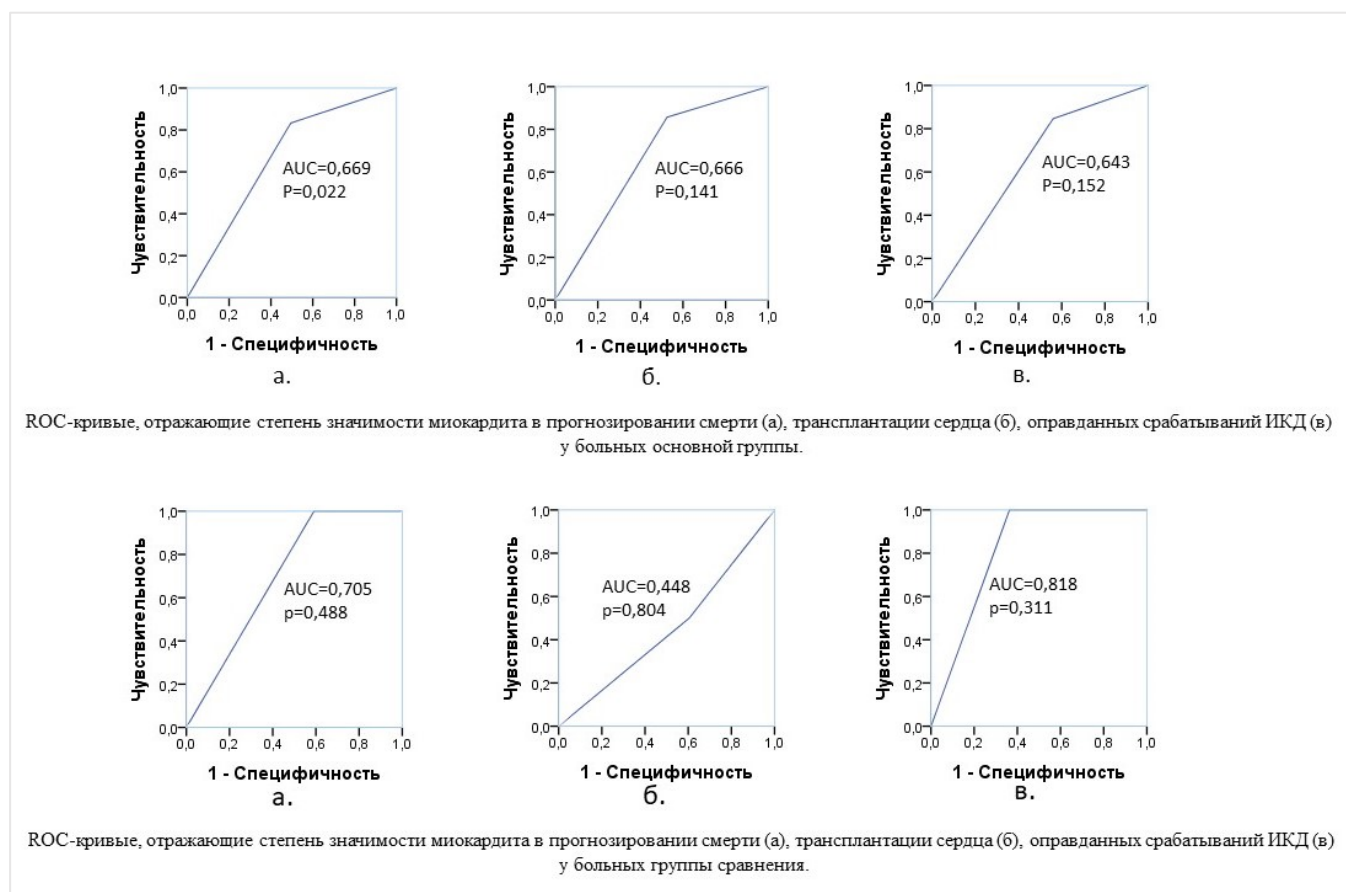


Рисунок 3.32. Результаты ROC-анализа для оценки прогностической значимости миокардита для наступления смерти, трансплантации сердца и оправданных срабатываний ИКД среди больных группы НКМ (верхние графики) и группы ПТ (нижние графики).

Примечание. Выводы считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

3.9. Клинические примеры

В данном разделе будут представлено по одному клиническому примеру каждого варианта НКМ.

3.9.1. Бессимптомный вариант

Пациентка 35 лет

Жалобы: на повышенную утомляемость, учащённое сердцебиение, одышку при значительных физических нагрузках, эпизодически – перебои в работе сердца, ощущение кома в горле.

Из анамнеза: росла и развивалась в соответствии с возрастом, физические нагрузки переносила удовлетворительно. Семейный анамнез по КМП неотягощён. В течение полугода беспокоит общая слабость, повышенная утомляемость, одышка при значительных физических нагрузках, учащённое сердцебиение. Изредка отмечает перебои в работе сердца, ощущение кома в горле. Обратилась к терапевту, при холтеровском мониторировании ЭКГ значимых изменений не выявлено, проведена Эхо-КГ, после которой было рекомендовано выполнение МРТ сердца.

Перенесенные заболевания: тонзиллэктомия в 2009 г., частные ангины. В течение многих лет отмечается анемия лёгкой степени, принимает препараты железа; регулярно переносит herpes labialis (чаще чем раз в год). Также с 2009 г. болеет идиопатической крапивницей, наблюдается у аллерголога, последние несколько лет проводится лечение ксаромом (омализумаб) раз в 1,5 месяца либо дексаметазоном в/м, с положительным эффектом.

При осмотре: состояние относительно удовлетворительное. Отёков нет. Кожные покровы обычной окраски. Рост 170 см, вес 70 кг, ИМТ 24,2 кг/м². В лёгких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 78 в мин., АД 120/70 рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Щитовидная железа при пальпации не увеличена.

Стандартные лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимический, маркёры инфекций, общий анализ мочи) без существенных изменений, кроме железодефицитной анемии лёгкой степени (Hb 117,0 г/л, ЦП 0,84, железо 6,20 мкмоль/л)

Анализ крови на антикардиальные антитела: АНФ спец. нет, АтЭ 1:80, АтКМЦ 1:20, АтГМК 1:40, АтВПС 1:80. **ДНК-диагностика: в работе**

ЭКГ: ритм синусовый, на вдохе – предсердный, ЧСС 78/мин. Нормальное положение ЭОС. Снижение вольтажа комплексов QRS в aVL. PQ 134 мс, QRS 90 мс, QT/QTc 344/395 мс. Отрицательные Т в III отведении (Рисунок 3.33).

ЭхоКГ: КДР 4,8 см; КДО 82 мл, КСО 34 мл (по Simpson), МЖП 0,9 см; ЗС 0,8-0,9 см, в ЛЖ в области задней и боковой стенок слой некомпактного миокарда толщиной до 8 мм по боковой стенке и 7-10 мм в области задней стенки, кроме того, определяются 2 дополнительные хорды, которые крепятся к средней и нижней трети МЖП. ФВ 59%. Нарушений локальной сократимости нет. Е/А=1,27. ПЖ: 2,6 см, толщина свободной стенки ПЖ: 0,3 см, характер движения стенок не изменён. ЛП 53 мл. ПП 47 мл (по Simpson). Межпредсердная перегородка: аневризматическое выпячивание МПП в сторону правого предсердия до 8 мм без признаков сброса. Митральный клапан не изменен. МР 1-2 степени. Аортальный клапан: не изменен, АР нет. Трикуспидальный клапан: не изменен, ТР 1-2 степени, СДЛА 20 мм рт.ст. Диаметр корня аорты: 2,9 см. Стенки аорты не изменены. Жидкости в полости перикарда нет.

МРТ сердца: камеры сердца не расширены (КДР ЛЖ 5,4 см), гипертрофии миокарда нет, сократимость миокарда левого желудочка не снижена (ФВ 56%). Трабекулярность миокарда ЛЖ в области верхушки, всех верхушечных сегментов и средних сегментов боковой и нижней стенок повышена, в т. ч. за счет наличия дополнительных тонких хорд в области верхушки ЛЖ и «рассыпного» типа строения папиллярных мышц. Толщина некомпактного слоя составляет 10-15 мм при толщине компактного 3-5мм. Масса некомпактного миокарда - 11,5 г/м², что составляет 19 % от массы миокарда ЛЖ (в норме – до 20 %). Участков накопления контрастного препарата в миокарде ЛЖ и ПЖ не выявлено.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (на «чистом» фоне): ритм синусовый. Частая миграция ритма по предсердиям. ЧСС: днем 81-156/мин (ср. ~ 94 уд/мин), ночью 66-79/мин (ср. ~ 74/мин). Суправентрикулярные экстрасистолы - 4. ST-T: значимой динамики не отмечено.

ЭКГ-проба с гипервентиляцией: на ЭКГ в покое ритм синусовый, ЧСС 84/мин, сегмент ST на изолинии. После пробы с гипервентиляцией – учащение ЧСС до 88/мин, снижение амплитуды зубца Т в отведениях aVF, V6. Заключение: проба положительная.

ЭКГ-проба с ортостатикой: на ЭКГ в покое ритм синусовый, ЧСС 84/мин, сегмент ST на изолинии. После пробы с ортостатикой – учащение ЧСС до 93/мин, снижение амплитуды зубца Т в отведениях II, aVF, V4-V6. Заключение: проба положительная.

Заключение: Наличие НКМ подтверждено двумя методами - ЭхоКГ и МРТ. Учитывая нормальные размеры камер сердца, сохранную систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, отсутствие значимых нарушений ритма сердца, клинический вариант НКМ у пациентки определён как бессимптомный. Жалобы обусловлены подтверждённой при проведении ЭКГ-проб нейроциркуляторной дистонией. Определённый вклад в повышенную утомляемость вносит железодефицитная анемия лёгкой степени (на данный момент почти компенсирована).

Клинический диагноз: первичная (генетически детерминированная?) кардиомиопатия: некомпактный миокард левого желудочка, бессимптомный вариант. Нейроциркуляторная дистония с тахикардальным, астеническим синдромами. Митральная и трикуспидальная недостаточность I-II степени. Хронический поверхностный гастрит типа В. Хроническая инфекция вирусом простого герпеса вне обострения. Тонзиллэктомия в 2009 г. Железодефицитная анемия лёгкой степени, леченная препаратами железа. Идиопатическая крапивница, леченная омализумабом, дексаметазоном.

Лечение: конкор 2,5 мг по 1 т. утром. На протяжении 6 месяцев наблюдения состояние стабильное, периодически беспокоит повышенная утомляемость.

ЭхоКГ через 6 месяцев: КДР 5,1 см; КДО 94 мл, КСО 45 мл (по Simpson), МЖП 0,8 см; ЗС 0,8 см, в левом желудочке в области верхушки и боковой стенки выражена трабекулярность в 2 раза превосходящая компактный слой миокарда. ФВ 52%. Нарушений локальной сократимости нет. Е/А 1,2. ПЖ: 3,1 см, ЛП 73 мл. ПП 40 мл (по Simpson). СДЛА 22 мм рт.ст. Жидкости в полости перикарда нет.

Пациентке *рекомендован* приём конкора 2,5 мг в сутки, проведение ЭКГ, ЭхоКГ раз в год, избегание чрезмерных физических нагрузок и профилактика респираторных инфекций.

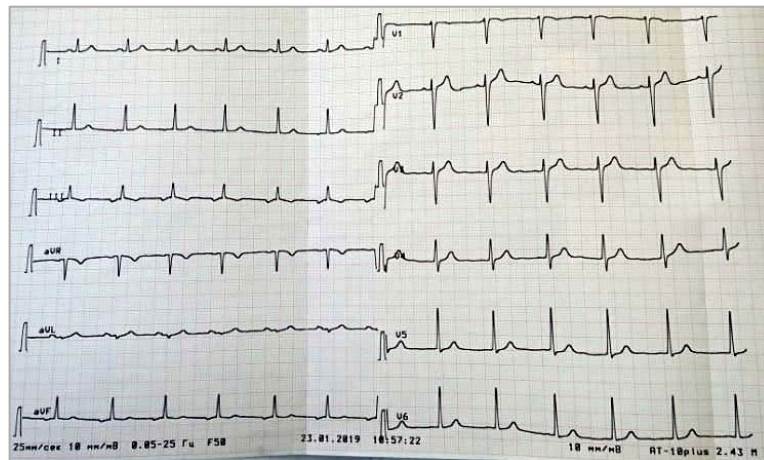


Рисунок 3.33 ЭКГ пациентки с бессимптомным вариантом НКМ

3.9.2. Аритмический вариант

Пациент 25 лет

Жалобы: на периодически возникающее учащённое неритмичное сердцебиение.

Анамнез заболевания: семейный анамнез по КМП не отягощён. В раннем детстве однократно отмечалось синкопальное состояние, подробные обстоятельства неизвестны. Приблизительно с того же времени стали отмечаться эпизоды неритмичного сердцебиения. Длительное время наблюдается в ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии по поводу частой ЖЭ, лечение не проводилось. При ХМ в возрасте 24 лет регистрировалось до 17 тыс. ЖЭ. При МРТ сердца данных за АДПЖ нет, выявлена повышенная трабекулярность обоих желудочков с толщиной НКМ ЛЖ 12 мм при толщине «компактной» части 6 мм, с незначительным снижением ФВ до 53% (на фоне частой ЖЭ). Пациенту назначался конкор 7,5 мг/сутки без эффекта. В качестве антиаритмической терапии назначен этацизин. Госпитализирован в кардиологическое отделение для хирургического лечения нарушений ритма сердца.

Состояние при поступлении: относительно удовлетворительное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 62/мин, АД 120/80 рт.ст. Живот мягкий, безболезненный.

Стандартные лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимический, маркёры инфекций, общий анализ мочи) без существенных изменений.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 59 в мин. Нормальное положение ЭОС. Снижен вольтаж в стандартных отведениях. Единичная ЖЭ. Медленное нарастание зубца R в правых грудных отведениях (Рисунок 3.34).

ЭхоКГ: КДР 5,5 см, КДО 105 мл, КСО 44 мл (по Simpson). МЖП 0,7 см, ЗС 1,1 см ФВ ЛЖ 59%).

Нарушение локальной сократимости нет. E/A=1,6. ПЖ 2,1 см. ЛП 52 мл. ПП 44 мл (по Simpson). МЖП без особенностей. МР нет. АР нет. ТР: 0-1. Признаков легочной гипертензии нет, легочная регургитация: нет. Стенки аорты не изменены. Жидкости в полости перикарда нет. Признаков НКМ не выявлено.

ХМ: Ритм синусовый. Миграция водителя ритма по предсердиям. Постэкстрасистолическая депрессия синусового узла с образованием пауз всего 13 (макс. до 2,1 сек.) в ночное время. Средняя ЧСС днем 58/мин, ночью 52/мин. ЖЭ (1 морфологии) **всего 11 801** (макс 1465/час в 11:00), 140 куплетов, 624 эпизода бигемии, 619 эпизодов тригемии преимущественно в активное время суток. ST-T: без диагностически значимой динамики.

Заключение: пациент госпитализирован в кардиологическое отделение в связи с частой желудочковой экстрасистолией, целесообразно проведение РЧА. В качестве антиаритмической терапии до проведения РЧА назначен этацизин 75 мг/сутки. При проведении МРТ сердца выявлены признаки НКМ, при ЭХО-КГ убедительных данных за вышеуказанную патологию не получено.

Клинический диагноз: **первичная (генетически детерминированная?) кардиомиопатия: некомпактный миокард левого желудочка.** Нарушение ритма сердца: частая желудочковая экстрасистолия. Радиочастотная катетерная абляция аритмогенного фокуса выносящего отдела ПЖ, радиочастотная катетерная абляция аритмогенного фокуса в левом желудочке от 15.11.11.

Протокол РЧА: исходно на ЭКГ регистрируется синусовый ритм с ЧСС 55 уд/мин, PQ 140 мс, QRS – 90 мс, частая желудочковая экстрасистолия двух морфологий (право- и левожелудочковая). В зону эктопической активности в области выводного тракта ПЖ в заднем отделе (подклапанное пространство) нанесена серия аппликаций РЧ-энергии при температуре до 43 град. с мощностью до 45 Вт, длительностью до 60 сек. Отмечается исчезновение правожелудочковой экстрасистолии. Изменения устойчивы в течение 30 мин наблюдения. В зону эктопической активности в дистальных отделах задней ветви ЛНПГ нанесена серия аппликаций РЧ-энергии при температуре до 43 град. С, мощностью до 45 Вт, длительностью до 60 сек. Отмечается исчезновение левожелудочковой экстрасистолии. Изменения устойчивы в течение 30 мин наблюдения.

Операция и послеоперационный период протекали без особенностей. После выписки состояние оставалось удовлетворительным. Через 2 месяца после РЧА отмечался короткий эпизод учащенного сердцебиения, сопровождавшийся общей слабостью, прошедший самостоятельно. Через год после РЧА когда развилось предобморочное состояние - на ЭКГ тахикардия с узкими комплексами до 140/мин. Синусовый ритм восстановлен ЭИТ. В качестве антиаритмической терапии получал ритмонорм 450 мг/сутки в течение нескольких месяцев. После выписки состояние оставалось относительно удовлетворительным, нарушения ритма не рецидивировали. При отмене антиаритмической терапии отмечено увеличение желудочковой экстрасистолии, а также появление пробежек СВТ. С учётом не вполне ясного генеза суправентрикулярных нарушений ритма пациенту взят анализ крови на антикардиальные антитела – выявлено значимое

повышение титров АтКМЦ, АтГМК, АтВПС (АНФ спец. нет, АтЭ нет, АтКМЦ 1:160, АтГМК 1:320, АтВПС 1:>320), которое говорит о вкладе воспаления в развитие политопной аритмии. Скорректирована антиаритмическая терапия: ритмонорм заменен на этацизин, рекомендован прием плаквенила.

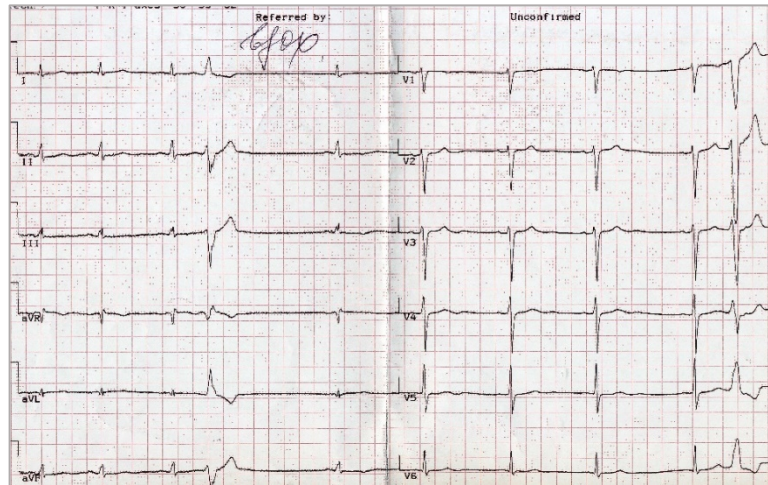


Рисунок 3.34. ЭКГ пациента с аритмическим вариантом НКМ

3.9.3. НКМ под маской ИБС

Пациентка 46 лет

Жалобы на периодические ноющие, давящие боли в области сердца без четкой связи с физической или эмоциональной нагрузкой, подъемы АД максимально до 180/80 мм рт. ст., сопровождающиеся головной болью, слабостью.

Анамнез заболевания: с 14 лет наблюдается в миастеническом центре по поводу миастении (генерализованная форма, ремитирующее течение), принимает калимин. В анамнезе, леченная ПВТ до отрицательной ПЦР HCV инфекция. В возрасте 30 лет - инфекционный эндокардит с поражением аортального клапана, лечение ванкомицином и гентамицином с хорошим эффектом. Чувствовала себя удовлетворительно. С 40-летнего возраста – повышение АД максимально до 180/80 мм рт. ст., проводится антигипертензивная терапия лозап 15 мг/сутки, норваск 5 мг/сутки. Ухудшение самочувствия через 3 недели после перенесенного бронхита (проводилась антибиотикотерапия) во время уборки снега появились боли за грудиной сжимающего характера, без иррадиации, длительностью до 2-3 минут, с эпизодами возобновления болей меньшей интенсивности в покое в течение последующих суток. За медицинской помощью не обращалась. Через 2 месяца после этого эпизод при плановом проведении ЭКГ (перед ЭГДС) выявлены очаговые изменения передне-перегородочных, верхушечных, боковых и нижних отделов ЛЖ. Госпитализирована с подозрением на инфаркт, диагноз отвергнут (тропонин отрицательный). При ЭхоКГ зон гипокинезии не выявлено. Состояние расценено как острый миокардит; проводилась терапия эналаприлом, бисопрололом, кардиомагнилом, верошпироном, боли в области сердца не беспокоили. В течение последнего времени возобновились ноющие, давящие боли в области сердца без связи с нагрузкой. Поступила в ФТК.

При осмотре и в стандартных анализах крови без отклонений от нормы. ДНК кардиотропных вирусов в крови нет. Антикардимальные антитела: специфический АНФ 1:160, антитела к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры 1:80, волокон проводящей системы сердца 1:160.

ЭКГ при поступлении (Рисунок 3.35): двухфазные зубцы Т в левых грудных отведениях.

ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,4 см, КДО 82 мл, КСО 38 мл, толщина МЖП 1,0 см, ФВ 54%, VTI 17,3 см, dp/dt 1010 мм рт. ст. Локальных нарушений сократимости нет. ЛП 61 мл, ПП 41 мл, Е/А 1,3. Двустворчатый аортальный клапан, аортальная и митральная регургитация I ст. СДЛА 31 мм рт. ст.

ХМ: 505 НЖЭ, короткие (6-9 RS) пробежки СВТ с ЧСС до 144 уд/мин, всего – 28, 17 ЖЭ. ST-T без динамики.

При сцинтиграфии (Рисунок 3.35) миокарда в покое и с нагрузкой включение индикатора в миокард ЛЖ с неравномерным распределением, с локальным снижением аккумуляции в верхушке ЛЖ и апикальных и средних отделах перегородки (дефекты перфузии). При нагрузке характер распределения индикатора не изменен по сравнению с покоем.

При МСКТ сердца коронарные артерии не изменены, кальциноза нет. Миокард ЛЖ повышенной трабекулярности, с соотношением компактного и некомпактного слоев до 1:2 в области нижней стенки и верхушки. Отсроченного накопления нет.

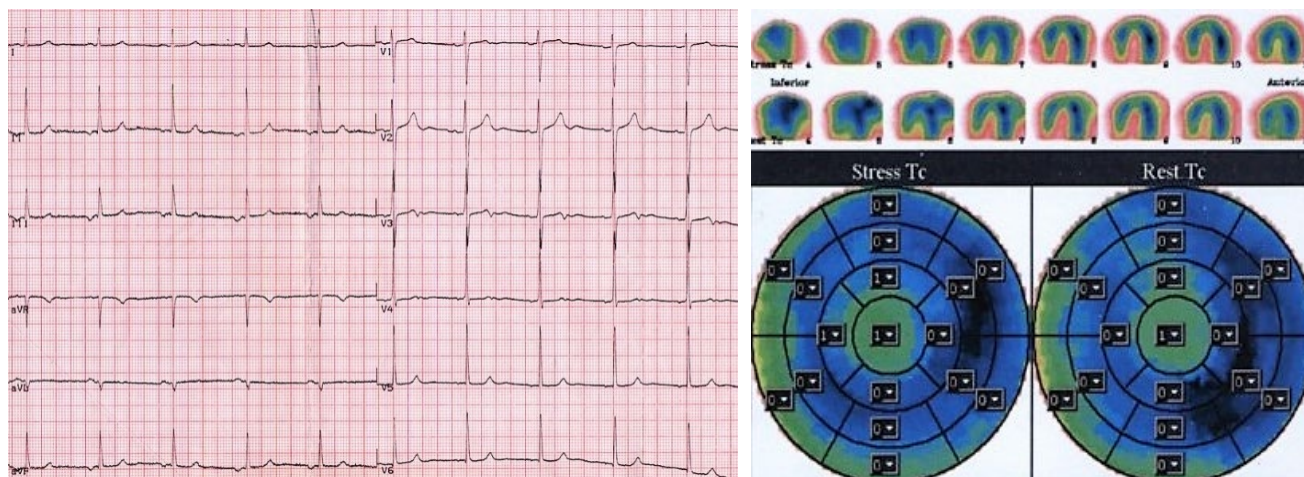


Рисунок 3.35. Результаты инструментального обследования больной Д.

Слева – ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (двухфазные зубцы Т в отв. V₃-V₄). Справа – сцинтиграфия миокарда (зеленый цвет - дефект перфузии в области верхушки ЛЖ как при нагрузке, так и в покое).

Заключение: больная с факторами риска ИБС (гипертония, гиперлипидемия) поступила в клинику в связи с появлением «коронарных» отрицательных зубцов Т после интенсивного приступа болей в грудной клетки, возникшего на фоне физических нагрузок. При МСКТ коронарных артерий признаков атеросклероза не отмечено, однако выявлены достоверные критерии некомпактного миокарда, что подтверждено при ЭхоКГ. Кроме того, при сцинтиграфии отмечен дефект перфузии, который не нарастает при физической нагрузке (данных за стресс-индуцированную ишемию нет), что в сочетании с остротой развития симптомов в апреле этого года, лабильностью зубцов Т и высокими титрами антикардиальных антител (включая АНФ 1:160) свидетельствует в пользу присоединения миокардита как причины ишемических изменений. Течение НКМ может быть расценено как относительно благоприятное (отсутствие значимой систолической дисфункции, дилатации камер сердца, желудочковых нарушений ритма), показаний к назначению антикоагулянтов на данный момент нет. К лечению целесообразно добавить плаквенил, провести контроль ЭхоКГ, ЭКГ и уровня антикардиальных антител в октябре 2016 г

Клинический диагноз: первичная (генетически детерминированная?) кардиомиопатия: некомпактный миокард левого желудочка. Подострый инфекционно-иммунный миокардит (псевдокоронарный вариант). Нарушения ритма сердца: наджелудочковая экстрасистолия, пробежки неустойчивой наджелудочковой тахикардии. Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени повышения АД, риск 3. Врожденный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан (умеренно выраженная недостаточность аортального клапана). Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий (без гемодинамически значимых стенозов). Гиперлипидемия 2а типа. Полипы желчного пузыря. HCV инфекция, леченная противовирусной терапией (до отрицательной ПЦР). Миастения, генерализованная форма (в анамнезе).

Состояние расценено как НКМ в сочетании с подострым миокардитом, к лечению (бисопролол 2,5 мг утром, периндоприл 2,5 мг, эплеренон 25 мг в сутки, аспирин 100 мг, розувастатин 10 мг) добавлен плаквенил 200 мг/сутки. Боли в грудной клетке беспокоить перестали. На ЭКГ нормализовались зубцы Т. При контрольной ЭхоКГ через полгода ФВ ЛЖ 59%, камеры сердца не увеличены.

3.9.4. Вариант с ДКМП (кардиоэмболическая маска).

Пациент 63 лет

Жалобы: на умеренную слабость, эпизод онемения левой руки.

Из анамнеза: активно занимался спортом, значительные физические нагрузки в течение всей жизни переносит хорошо. Примерно 3 года назад развился кратковременный эпизод онемения руки, который быстро купировался. В течение примерно года при измерении АД на экране электронного тонометра регистрировались тахикардия, аритмия. Ухудшения самочувствия не отмечал, ко врачу по этому поводу не обращался. Последние полтора месяца отмечает появление усталости, слабости, три дня назад после физической нагрузки появилось онемение левой руки, которое самостоятельно прошло через 40 минут. Обратился к неврологу в частную клинику: не исключалось развитие ОНМК. При осмотре на ЭКГ впервые выявлена фибрилляция предсердий с ЧСС 115 в минуту неизвестной давности.

При осмотре: состояние средней тяжести. Конституция гиперстеническая. Рост 168 см, вес 80 кг, ИМТ 28,3 кг/м². Кожные покровы обычной окраски. Периферических отеков нет. Лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца неритмичные, ясные. ЧСС 100-110 уд/мин., АД 110/70 рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Стандартные лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимический, маркёры инфекций, общий анализ мочи) без существенных изменений, кроме изменений липидного спектра - общий холестерин 6,92 ммоль/л (N 3,88-6,47), ЛПНП-хс 5,59 ммоль/л (N 2,6 – 4,2), ЛПОНП-хс 0,37 ммоль/л (N 0,114-0,342), КА 6.21.

Анализ крови на антикардиальные антитела: АНФ спец. 1:80, АтЭ 1:80, АтКМЦ 1:80, АтГМК 1:80, АтВПС 1:160.

ДНК-диагностика: клинически значимых мутаций в 11 генах, значимых для синдрома НКМ ЛЖ, выявлено не было.

ЭКГ: мерцательная аритмия с ЧСС 114/мин, полугоризонтальное положение ЭОС, неглубокие отрицательные зубцы Т в отвед. II, III, V4 – V5. QRS- 116 мс, QT/QTс. – 378/521 мс

ЭхоКГ: КДР 6,3 см; КДО 146 мл, КСО 89 мл, МЖП 1,1 см; ЗС 1,1 см. ФВ 39%. Диффузный гипокинез. ЛП 186 мл, 6,3 см. ПП 166 мл. Митральный клапан не изменен, степени. Аортальный клапан: не изменен, АР нет. Трикуспидальный клапан: не изменен, регургитация I-II степени. Признаков лёгочной гипертензии нет. Жидкости в полости перикарда нет. Заключение: выраженная дилатация обоих предсердий. Дилатация ЛЖ. Обращает на себя внимание диффузная гипокинезия миокарда, косвенные признаки синдрома малого выброса. Значительная систолическая дисфункция ЛЖ. Митральная и трикуспидальная регургитация I – II степени. Давление в ПП в пределах нормы. Определяется некомпактный миокард в области верхушки ЛЖ. ЭХО-КГ признаки ДКМП.

Чреспищеводная ЭхоКГ: в полости ушка ЛП определяется эхопозитивное малоподвижное образование размером до 8 мм (тромб).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (биспролол 5 мг утром и 2,5 мг вечером): Фибрилляция предсердий. RR min- 0,312" RR max-2, 712". Ср. ЧСС 78/мин, ночью 68/мин, макс. пауза-2,712 сек (в 01:54). Желудочковые полиморфные экстрасистолы, всего-329, желудочковые куплеты-14, регистрировались в течение всей записи, макс за час ~31 (с 04 до 05 час). ST – T: отмечалась депрессия сегмента ST до 0,10 мВ, лабильность зубца Т в отведениях V5 – V6.

МСКТ сердца и коронарных артерий: визуализируется кальцинат в проекции проксимального сегмента ПМЖВ. Правый тип коронарного кровоснабжения. Коронарные артерии имеют типичное отхождение и ветвление. Ствол ЛКА имеет широкий просвет, ровные контуры. ПМЖВ в проксимальном сегменте имеет неровности контуров, в среднем сегменте хорошо заполняется контрастным препаратом. В дистальном сегменте, после отхождения 2-й ДА, визуализируется короткий мышечный мостик со стенозированием в диастолу более 50%. Проксимальные, 1 средние и дистальные сегменты ОА и ПК А, ветви 2-го порядка имеют ровные контуры, заполняются контрастным препаратом без признаков стенозирования просвета. Определяется расширение всех камер сердца (в меньшей степени ЛЖ), ПЖ до 67мм, значительно расширен выходной тракт ПЖ. Миокард ЛЖ повышенной трабекулярности в области верхушечных сегментов циркулярно. и в среднем сегменте передней стенки, соотношение компактного и некомпактного слоев до 1:2,5. В отсроченную фазу контрастирования миокард диффузно неоднороден, без отчетливых данных за накопление контрастного препарата. *Заключение:* Мышечный мостик ПМЖВ. Некомпактный миокард ЛЖ.

МРТ сердца с внутривенным контрастным усилением в режиме перфузии и в отсроченную фазу: МР-признаки локальной гипертрофии миокарда ЛЖ в области перегородки. МР-признаки некомпактного миокарда ЛЖ (в апикальных сегментах стенок ЛЖ резко выраженная трабекулярность, соотношение компактного слоя миокарда к некомпактному более чем 1:2,3). Умеренное увеличение полостей сердца. В отсроченную фазу определяется локальное (в виде очагов) интрамуральное накопление контрастного препарата на фоне локальной гипертрофии в базальных и средних сегментах передне-перегородочной и ниже-перегородочной стенок ЛЖ.

МРТ головного мозга: МР-картина единичного очага ишемии в правой лобной доле в ранней подострой стадии. МР-картина единичных очагов в белом веществе головного мозга, вероятно, сосудистого генеза.

Заключение: пациент с хорошей переносимостью физических нагрузок в анамнезе обследован в связи с транзиторным онемением левой руки - выявлены МА неизвестной давности, тромб в ушке ЛП. ОНМК подтверждено при проведении МРТ головного мозга и носило, вероятнее всего, кардиоэмболический характер. НКМ ЛЖ выявлен при ЭхоКГ, подтверждён при МСКТ сердца, а позже подтверждён и при МРТ. Семейный анамнез по КМП не отягощён, сыну и дочери пациента проведена ЭхоКГ, признаков НКМ не выявлено. ДНК-диагностика патогенных мутаций и VUCS не выявила.

Клинический диагноз: первичная (генетически детерминированная?) кардиомиопатия: синдром некомпактного миокарда левого желудочка с развитием дилатации всех камер сердца. Мышечный мостик над передней межжелудочковой артерией со стенозированием ее в диастолу более 50%. Безболевого ишемия миокарда. Нарушения ритма сердца: персистирующая форма мерцательной аритмии, желудочковая экстрасистолия. Тромбоз ушка левого предсердия. Транзиторная ишемическая атака от 2012 года. Острое нарушение мозгового кровообращения в правой средней мозговой артерии от 15.02.2015 г. Относительная недостаточность митрального (I-II степени) и трикуспидального (I-II степени) клапанов. Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени повышения АД, риск 3. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, IФК. Сахарный диабет 2 типа (целевой индивидуальный уровень HbA < 6,5%). Гиперлипидемия 2а типа. Атеросклероз аорты, коронарных артерий (начальные проявления). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения

Лечение: бисопролол 7,5 мг, ривароксабан 20 мг, периндоприл 1,25 мг (тенденция к гипотонии), розувостатин 20 мг.

Через 3 месяца проведена безуспешная попытка восстановления синусового ритма методом ЭИТ (после лизирования тромба в ушке ЛП). На протяжении 4 лет наблюдения состояние стабильное, эхоКГ проводится 1 раз в год. Ниже приводятся данные последнего исследования, когда было отмечено некоторое ухудшение самочувствия в виде нарастания одышки, снижения переносимости физических нагрузок.

ЭхоКГ через 47 месяцев: КДР 6,4 см; КДО 115 мл, КСО 51 мл, МЖП 1,2 см; ЗС 1,0 см. ФВ 56%. Нарушений локальной сократимости нет. ЛП 190 мл, 6,1 см. ПП 130 мл. Митральный клапан не изменен, регургитация I степени. Трикуспидальный клапан: не изменен, регургитация I степени. СДЛА 45-47 мм рт. ст. Жидкости в полости перикарда нет. Заключение: выраженная дилатация обоих предсердий, больше левого. Нарушений глобальной и локальной сократимости нет. НКМ ЛЖ.

При ЭхоКГ отмечена положительная динамика: увеличение систолической функции ЛЖ, уменьшение митральной и трикуспидальной регургитации; сохраняются дилатация обоих предсердий, умеренная легочная гипертензия. При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру – тахисистолическая МА, средняя ЧСС днем 118/мин, ночью 63/мин, в связи с чем к терапии добавлен целанид 0,25 мг ½ т. утром. Пациенту рекомендован приём бисопролола, целанида, престариума, верошпирона, диувера, статинов; контроль ЭХО-КГ, суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру – раз в год или при ухудшении состояния.

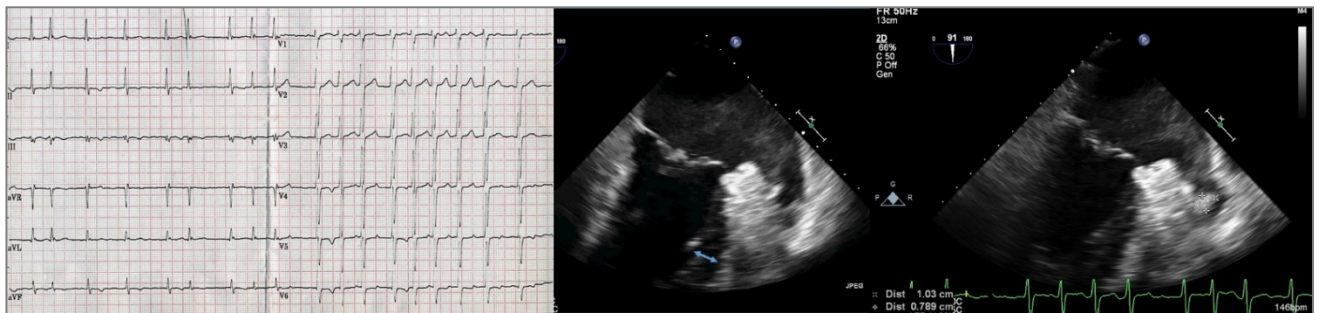


Рисунок 3.36. ЭКГ и ЭхоКГ пациента с НКМ и ДКМП

3.9.5. НКМ на фоне острого/подострого миокардита

Пациентка 30 лет

Жалобы: боли давящего, колющего характера за грудиной с иррадиацией в левую руку и подлопаточную и в затылочную области, без чёткой связи с физической нагрузкой, проходят самостоятельно, пресинкопальные состояния с гипотонией (АД до 70/50 мм рт. ст.), чувство нехватки воздуха, возникающее преимущественно в положении лёжа.

Анамнез заболевания: около 5 лет назад стала беспокоить небольшая одышка и дискомфорт за грудиной при физической нагрузке. Полгода назад без чёткой связи с чем-либо (в поезде) стала отмечать интенсивные колющие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку и подлопаточную область, нехватку воздуха, одышку. После курса терапии мовалисом боли уменьшились, однако одышка продолжала нарастать. Четыре месяца назад развилась серия приступов интенсивной боли за грудиной с онемением левой руки, в связи с наличием подъема сегмента ST и двухфазных T в отв. V₃ – V₆, госпитализирована в ГНИЦПМ с диагнозом инфаркт миокарда. Выявлен уровень тропонина 0,1 нг/мл, коронарные артерии по данным коронарографии интактны. При ЭхоКГ – КДР ЛЖ 6,5 см, ФВ 25%, подозрение на тромбоз ЛЖ (Рисунок 3.37г), при МРТ – НКМ с соотношением слоев 3:1, тромб в ЛЖ, ФВ менее 20%, участки интрамиокардиального и субэпикардиального контрастирования в области верхушки ЛЖ и в перегородке и субэндокардиально-трансмурального контрастирования по нижней стенке (Рисунок 3.37б). На фоне назначения кардиотропных препаратов и низкомолекулярного гепарина развился повторный ангинозный приступ с подъемом сегмента ST (Рисунок 3.37а) и повышением уровня тропонина. Антифосфолипидных антител и первичных тромбофилий не выявлено. Боли за грудиной сохранялись, при сцинтиграфии – дефект перфузии в области верхушечных сегментов передней и передне-боковой стенки с нарастанием его при нагрузке (Рисунок 3.37в). Поступила в ФТК для верификации предполагаемого миокардита.

В анализах крови воспалительных изменений нет, признаки холестаза, повышение уровня сывороточного железа (55-35 мкмоль/л при норме 9 – 31,3), % насыщения железом (100 – 58% при норме до 55%).

Генома кардиотропных вирусов в крови не найдено, антитела к антигенам волокон проводящей системы 1:320, остальные антикардиальные антитела в пределах нормы.

ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,6 см, толщина МЖП и задней стенки ЛЖ 1,1 см, КДО ЛЖ 201 мл, КСО 50 мл, ФВ 33%, VTI 12,7 см, глобальная деформация – 10,2%, dp/dt 1153 мм рт.ст., E/A 2,3, DecT 128 мс, E/E' 11,9. ЛП 100 мл, ПП 46 мл, ПЖ 2,5 см, толщина стенки 0,6 – 0,7 см. Митральная регургитация I степени. СДЛА 23 мм рт. ст. Гипокинез верхушечных сегментов. Повышенная трабекулярность ЛЖ (8:6 мм).

ХМ (кордарон 200 мг/сутки, бисопролол 2,5 мг): 232 политопных ЖЭ, 2 куплета. ST – T: без динамики.

При МСКТ сердца тромбов не отмечено, ЛЖ шаровидной конфигурации, миокард неоднородной структуры; выявлена гипертрофия ЛЖ (передняя стенка до 17 мм, МЖП до 15 мм), в верхушечных сегментах боковой и задней стенки повышенная трабекулярность с соотношением слоев до 1,8:1, в отсроченную фазу участки накопления контрастного препарата в основном в среднем слое передне-перегородочной и боковой стенок.

При ЭМБ ПЖ выявлены ДНК парвовируса В19 и признаки миокардита (сосуды с набухшим эндотелием и периваскулярными скоплениями лимфоцитов, более 14 в поле зрения, Рисунок 3.37д). При окраске по Перлсу и ШИК-реактивом накопления не выявлено.

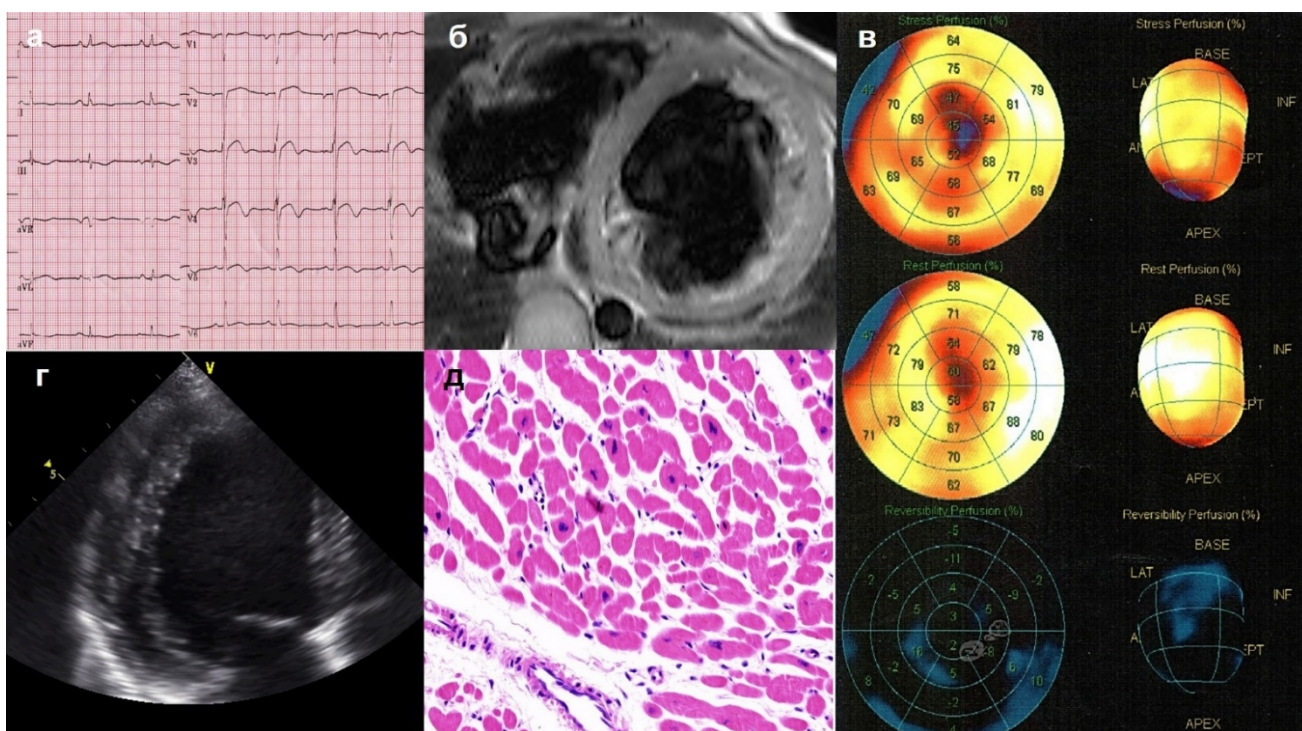


Рисунок 3.37. Инфаркт (некроз) миокарда у больной №3 30 лет с некомпактным миокардом и верифицированным миокардитом.

а – ЭКГ после двух интенсивных ангинозных приступов; б – признаки некомпактного миокарда левого желудочка, сочетание субэндо- и субэпикардального отсроченного накопления в миокарде на МР-томограммах; в – диффузно-очаговые дефекты перфузии на томосцинтиграммах миокарда; г – некомпактный слой миокарда на эхокардиограмме (г); биоптат миокарда правого желудочка, большая увеличение, окраска гематоксилином-эозином: лимфогистиоцитарная инфильтрация (более 14 клеток) периваскулярно и в интерстиции.

Заключение: наличие НКМ не вызывает сомнений, хотя по данным ЭхоКГ толщина некомпактного слоя не достигает диагностического уровня (соотношение с толщиной компактного слоя менее 2:1). Данный синдром носит первичный (генетически детерминированный) характер: некомпактный слой выявлен также у младшей сестры пациентки. В качестве проявлений НКМ можно расценивать периодическое появление ощущения нехватки воздуха в течение последних 5 лет. Однако острая декомпенсация с резким падением ФВ ЛЖ (минимальная – 15%), которая сопровождалась эпизодами интенсивных болей по типу стенокардии, инфарктоподобной динамикой на ЭКГ и повышением уровня тропонина, требовала проведения дифференциальной диагностики между инфарктом миокарда и псевдоинфарктным вариантом миокардита. Изменений в коронарных артериях (в т.ч. врожденных) при коронарографии не выявлено. Несмотря на внутрижелудочковый тромбоз в анамнезе, эмболический характер инфаркта (с попаданием эмбола в достаточно крупную ветвь коронарной артерии) представлялся менее вероятным. При скintiграфии миокарда, наряду с дефектом накопления в покое (который при ЭхоКГ выглядит как умеренная гипокинезия верхушки, что не соответствует основным изменениям на ЭКГ), выявлена стресс-индуцированная ишемия, что подтверждает наличие микроваскулярной стенокардии.

При морфологическом исследовании биоптатов правого желудочка – геном парвовируса В19 (тропного к эндотелию), картина продуктивного васкулита интрамиокардиальных артерий, что позволяет расценивать состояние как подострый псевдоинфарктный миокардит, сохраняющий умеренную активность.

Клинический диагноз: синдром ДКМП смешанного генеза: подострый парвовирус В19-положительный миокардит, псевдоинфарктный вариант, с преобладанием продуктивного васкулита (морфологически подтвержденный); некомпактный миокард левого желудочка (семейная форма). Микроваскулярная стенокардия. Пристеночный тромбоз левого желудочка в анамнезе. Нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасистолия, пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии. Относительная недостаточность митрального клапана I степени. Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии, 3

ФК. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: рефлюкс эзофагит. Недостаточность кардии. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения. Синдром Жильбера? Хронический тонзиллит, субкомпенсированный, вне обострения.

Лечение: рамиприл 2,5 мг, бисопролол 2,5 мг, амиодарон 200 мг, спиронолактон 50мг, фуросемид 40мг, омепразол 20мг, предуктал 70мг, варфарин 5,0 мг. С учетом морфологической активности и умеренного повышения титра антикардиальных антител, а также сохраняющихся приступов стенокардии (без динамики на ЭКГ) и значительного снижения ФВ больной была показана базисная терапия миокардита метипредом и азатиоприном, от которой больная отказалась, как и от имплантации ИКД (НКМ, снижение ФВ менее 35%, эпизоды ЖТ). На фоне нерегулярной кардиотропной, антикоагулянтной терапии состояние стабилизировалось, ФВ увеличилась до 33%. Пациентка была выписана по собственному желанию. Позже была выявлена патогенная мутация в гене МуВРС3, которая типична как для изолированного НКМ, так и для его сочетаний с ГКМП, подозрение на которую не может быть отвергнуто.

3.9.6. НКМ в сочетании с другими КМП

Пациентка 37 лет

Жалобы: на одышку, возникающую при незначительных физических нагрузках (при ходьбе в обычном темпе), на ощущения перебоев в работе сердца при незначительных физических нагрузках и в покое, купирующиеся самостоятельно, часто сопровождающиеся пресинкопальными состояниями, на умеренную слабость в проксимальных мышцах ног.

Из анамнеза: о КМП у старших родственников не известно; старший сын 16 лет отмечает мышечную слабость. Пациентка росла и развивалась нормально. В 2003 г. (25 лет) впервые в жизни во время второй беременности при ходьбе развился эпизод потери сознания. Не обследовалась. В 25-28 лет при сильном волнении отмечала возникновение ощущения учащенного сердцебиения и предобморочных состояний. Физические нагрузки переносила хорошо, работала преподавателем физ. культуры у детей. С 31 года стала замечать невозможность быстро бежать, поднимать ногу при прохождении полосы препятствий (мышечная слабость), пришлось сменить работу. Затем появились неприятные ощущения в сердце, перебои в работе сердца на фоне стресса. В 32 года перенесла тяжелую ОРВИ длительностью около месяца с фебрильной температурой, слабостью, болями в горле, кашлем. После этого стала отмечать усугубление перебоев в сердце (даже в состоянии покоя), «замирание» сердца, появилась одышка при подъеме на второй этаж. На ЭКГ была зафиксирована полная блокада ЛНПГ. При ЭХО-КГ выявлены снижение ФВ до 42 %, дилатация полости ЛЖ (КСР 4,9 см, КДР 6,3 см), диффузный гипокинез ЛЖ. По данным ХМ-ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 34-151/мин., частая НЖЭС и ЖЭС. Приём этацизина 25 мг 3 раза в день сопровождался слабостью, падением АД, в связи с чем препарат был отменен. В течение следующих 5 лет самочувствие оставалось прежним, беспокоила слабость, одышка, перебои в работе сердца, существенной динамики эхоКГ показателей не отмечалось. Начала принимать периндоприл, верошпирон. Затем отметила частые ОРВИ с последующим ухудшением общего состояния. В 36 лет впервые поставлен диагноз некомпактной кардиомиопатии (при МРТ сердца), также нельзя было исключить миокардит. Получены повышенные титры Ат к структурам миокарда, ПЦР на вирусы отрицательная. В связи с высоким риском тромбозомболических осложнений и значимым снижением ФВ (28%) начата антикоагулянтная терапия варфарином. С целью профилактики ВСС рекомендована имплантация CRT-D. Получала терапию: спиронолактон 25 мг утром, периндоприл 2,5 мг вечером, бисопролол 1,25 мг утром, варфарин 2,5 мг, дипиридамол 25 мг 3 раза в день. Кроме того, заподозрена генетически обусловленная миопатия, рекомендовано дообследование (не проведено). Несмотря на проводимую терапию сохраняются перебои в работе сердца, пресинкопальные состояния, одышка при незначительных физических нагрузках.

При осмотре: состояние средней тяжести. Конституция астеническая. Рост 167см, вес 58кг. Кожные покровы обычной окраски. Периферических отеков нет. Мышечная сила несколько ослаблена. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, шумов нет. ЧСС 68 в мин., на фоне правильного ритма – единичные экстрасистолы. АД 90 и 60 рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены.

Стандартные лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимический, маркёры инфекций, общий анализ мочи) без существенных изменений, кроме повышения уровня КФК до 411 ед/л (N 0-190).

Антикардиальные Ат: АНФ - **1:80** (в норме нет), антитела к антигенам эндотелия: 1:80, антитела к антигена кардиомиоцитов 1:80, антитела к антигенам гладкой мускулатуры 1:80, антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца **1:160** (в норме 1:40).

ПЦР на ДНК кардиотропных вирусов в крови: Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2), Cytomegalovirus (CMV), Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1), Epstein Barr virus (EBV), Varicella zoster virus (VZV), Parvovirus B19, Human Herpes Virus 6 (HHV-6), Human Herpes Virus 8 (HHV-8) не выявлены.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 54/мин, ЭОС отклонена влево, полная блокада ЛНПГ. Снижение амплитуды зубца R во всех отведениях. Признаков ишемии, гипертрофии миокарда нет. Зубец P 120 мс, PQ 200 мс, QRS 160 мс, QT 480 мс, QTc 455 мс.

ЭхоКГ: ЛЖ увеличен, КДР 6,6 см, МЖП 0,8 см, ЗС 0,8 см, КДО 124 мл, КСО 89 мл, ФВ 28%, VTI 14,7 см (N>15), dp/dt 293 мм рт.ст./с (N > 1200). Нарушений локальной сократимости нет. ЛП 3,0 см, 62 мл. ПП 40 мл. ПЖ 2,4 см. Е/А 1,5. АР нет, МК не изменён, регургитация II-III степени. ТК не изменён, регургитация I степени. СДЛА 35 мм рт.ст. Нижняя полая вена не расширена, на вдохе спадается менее 50%.

Заключение: выраженная дилатация ЛЖ, умеренное расширение ЛП. Ремоделирование ЛЖ с признаками внутрижелудочковой диссинхронии и митральной недостаточности II-III степени. Значительная систолическая и умеренная диастолическая дисфункция ЛЖ. Некомпактный миокард ЛЖ.

МСКТ сердца и коронарных артерий: миокард ЛЖ с повышенной трабекулярностью (в средних и верхушечных сегментах соотношение компактного и некомпактного слоев до 1:3). Наружный контур миокарда неровный, мелкобугристый. В отсроченную фазу контрастирования миокард во всех отделах выраженно неоднороден, с множественными зонами более активного накопления контрастного препарата в некомпактном слое. Визуализируются протяженные зоны пониженной (жировой) плотности в субэндокардиальном слое миокарда ПЖ (как в области свободной стенки так и в области верхушки и перегородки). Заключение: признаки стенозов коронарных артерий не выявлены. Выраженные диффузные изменения миокарда ЛЖ и ПЖ, некомпактный миокард ЛЖ.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: базовый ритм синусовый. Полная блокада ЛНПГ. Частая смена источника автоматизма в предсердиях с эпизодами предсердного ритма с ЧСС ~50-100/мин ЧСС: день 54 – 128/мин (средняя 70/мин), ночь 44 – 83/мин (ср. ~53/мин). Суправентрикулярные экстрасистолы, всего -1458. Куплеты 30. Триплеты 25. Эпизоды СВ-тахикардии от 4 до 16 QRS с максимальной ЧСС 140/мин, всего 34. Политопные желудочковые экстрасистолы, всего 402, в т.ч. интерполированные. Желудочковые куплеты 12, триплет 1. Периодически регистрировались компенсаторные паузы > 2 RR-интервалов. В 08:25 эпизод желудочковой тахикардии из 7 QRS с ЧСС 120/мин с паузой на выходе 2048 мсек.

Электронейромиография: методом игольчатой ЭМГ исследованы четырехглавая мышца бедра (латеральная часть), дельтовидная мышца слева. По полученным результатам (см. протокол) выявляется: средняя длительность ПДЕ снижена (-29%, -42%), в дельтовидной мышце и в отдельных записях в мышце бедра регистрируется миопатический паттерн; средняя и максимальная амплитуды ПДЕ увеличены в мышце бедра, в норме в мышце плеча - увеличен % полифазных ПДЕ; в покое регистрируются единичные ПФ и ППОВ в мышце бедра, ППФ в мышце плеча. Заключение: выявляется мышечный уровень поражения со слабовыраженными признаками текущего распада мышечных волокон в мышце бедра.

ДНК-диагностика: в последовательности экзона 5 гена *DES* была выявлена замена **p.A337P** (с.1009G>C) в гетерозиготном состоянии. Наличие замены подтверждено контрольным секвенированием по Сенгеру. Данная замена относится к вероятно патогенному варианту.

Заключение: у пациентки с прогрессирующим синдромом ДКМП имеются несомненные маркеры генетической природы болезни: периферическая миопатия, повышение уровня КФК, данные ЭНМГ (первично-мышечный тип поражения), мутация в гене *DES*, верифицированный с помощью трех визуализирующих методик некомпактный миокард ЛЖ, наличие мышечной слабости у старшего сына. Кроме того, быстрое ухудшение состояния на фоне рецидивирующих ОРВИ в период с 2011 года, выявленные в крови специфический АНФ и повышенные титры Ат к проводящей системе, отсроченное накопление по данным МСКТ и МРТ свидетельствуют в пользу присоединения активного, вирус-негативного по крови миокардита. С учетом периферической миопатии начата монотерапия азатиоприном 75 мг/сутки. До имплантации CRT-D назначен амиодарон; в связи с умеренной брадикардией доза его снижена до 200 мг в сутки, бисопролол отменен до имплантации CRT-D. Терапия варфарином с учётом НКМ и систолической дисфункции продолжена, в связи с меноррагией целевой уровень МНО составляет 2,0-2,5.

Клинический диагноз: первичная (патогенная мутация в гене *DES*) кардиомиопатия (некомпактный миокард левого желудочка, фенотип ДКМП), периферическая миопатия, семейная форма. Хронический

инфекционно-иммунный миокардит среднетяжелого течения, умеренной степени активности. Нарушения ритма и проводимости сердца: полная блокада левой ножки пучка Гиса, преходящая АВ блокада I степени, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, неустойчивая и устойчивая желудочковая тахикардия. Имплантация CRT-D от 25.05.2015г. Хроническая сердечная недостаточность IIА стадии, 3 ФК. Варикозное расширение вен малого таза.

Лечение: периндоприл 2,5 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, торасемид 5 мг/сут, варфарин 6,25 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут (при ЧСС менее 50/мин. прием пропускать, после имплантации CRT-D отменить), азатиоприн 150мг/, бисопролол 1,25 мг 1 т утром - возобновить прием после имплантации CRTD. Через 3 месяца после выписки имплантирован CRT-D. Азатиоприн отменила через 2-3 недели из-за плохой переносимости (боли в эпигастрии, выпадение волос). После имплантации чувствовала себя удовлетворительно, одышка и слабость уменьшились. Через полгода после имплантации отметила трёхкратное срабатывание CRT-D по поводу ЖТ с интервалом в 2-3 дня, рис. 3.38. С того времени отметила нарастание одышки, слабости, периодически ощущение сердцебиения.

ЭхоКГ через 10 месяцев: ЛЖ увеличен, КДР 6,2 см, МЖП 0,9 см, ЗС 1,0 см, КДО 126 мл, КСО 82 мл, ФВ 35%, dp/dt 826 мм рт.ст./с ($N > 1200$). На фоне диффузного снижения сократительной функции определяется гипоакинезия МЖП с участком дискинеза в нижней трети. ЛП 74 мл. ПП 54 мл. ПЖ 2,1 см. Е/А 1,1. АР нет, митральный клапан не изменён, регургитация I-II степени. СДЛА 23 мм рт.ст. В правых камерах – эхосигнал от CRT-D.

Пациентке рекомендовано продолжить приём диувера 10 мг/сут; верошпирона 25 мг/сут; престариум 5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, кордарон 200 мг/сут, варфарин 2,5 мг/сут; наблюдение кардиологом и неврологом, обследование детей в плане первичной миопатии.

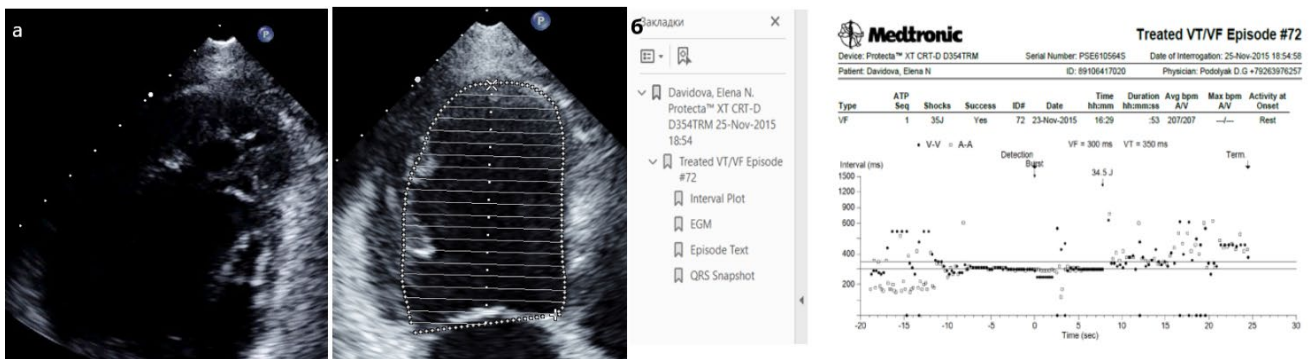


Рисунок 3.38. а) эхоКГ пациентки с НКМ и первичной миопатией; б) запись оправданного срабатывания CRT-D.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе будут рассмотрены предложенная клиническая классификация НКМ, особенности течения НКМ у больных с различными клиническими формами, роль сопутствующего миокардита, значение результатов сравнения группы НКМ и группы ПТ, особенности прогрессирования заболевания при различных клинических вариантах, влияние терапии и вопросы, которые требуют дальнейшего изучения.

НКМ остаётся в настоящее время недостаточно изученным состоянием, нет единого мнения о его сущности – отдельная ли это нозология или синдром, встречающийся при других заболеваниях сердца и не только; нет единых критериев диагностики и общепринятых подходов к лечению и ведению таких пациентов.

Большим недостатком является отсутствие единой клинической классификации НКМ.

4.1. Что такое НКМ? Самостоятельная кардиомиопатия или феномен, сопутствующий другому патологическому состоянию?

Ключевым является вопрос о самой сущности некомпактного слоя миокарда. Что это? Самостоятельное заболевание миокарда, один из фенотипов других кардиомиопатий, результат патологического ремоделирования при перегрузке объёмом/давлением или результат физиологической адаптации? Ответ на этот вопрос актуален ввиду неуклонно возрастающей частоты выявления некомпактного слоя миокарда. Если вначале сообщалось о частоте выявления НКМ на уровне 0,014% [120], то чуть больше чем через 10 лет 43% участников исследования по атеросклерозу MESA соответствовали МРТ-критериям для НКМ в одном сегменте и 8% в двух сегментах [191]. О высокой чувствительности и низкой специфичности существующих на данный момент ЭхоКГ- и МР-критериев свидетельствует высокий процент выявления НКМ среди профессиональных спортсменов (8,1% из 1146) [83], у здоровых представителей афро-американской и афро-карибской популяции [117], у беременных женщин. В настоящее время многие исследователи приходят к мысли о существовании истинного синдрома НКМ и бессимптомного повышения трабекулярности миокарда, которое может наблюдаться у вполне здоровых людей, и необходимости их чёткого разграничения [143, 196]. Крупными исследователями в области НКМ проводится аналогия с гипертрофией миокарда ЛЖ – само по себе обнаружение гипертрофии миокарда ЛЖ не говорит ещё о наличии ГКМП. Предполагается, что как и гипертрофия миокарда, повышенная трабекулярность может развиваться вследствие перегрузки сердца объёмом/давлением (Рисунок 4.1) [143].



Рисунок 4.1. Причины некомпактного фенотипа. Переведено из E. Oechslin [143]

Улучшение визуализирующих методик, возрастающая осведомлённость врачей в отношении НКМ ведёт к опасности гипердиагностики истинного синдрома НКМ (некоторые учёные уже называют НКМ «пролапсом митрального клапана XXI века») [117] и последующего неоправданного наблюдения и лечения. В работе V. Vergani и соавт. приводится алгоритм дифференциальной диагностики при выявлении некомпактного слоя миокарда (Рисунок 4.2).

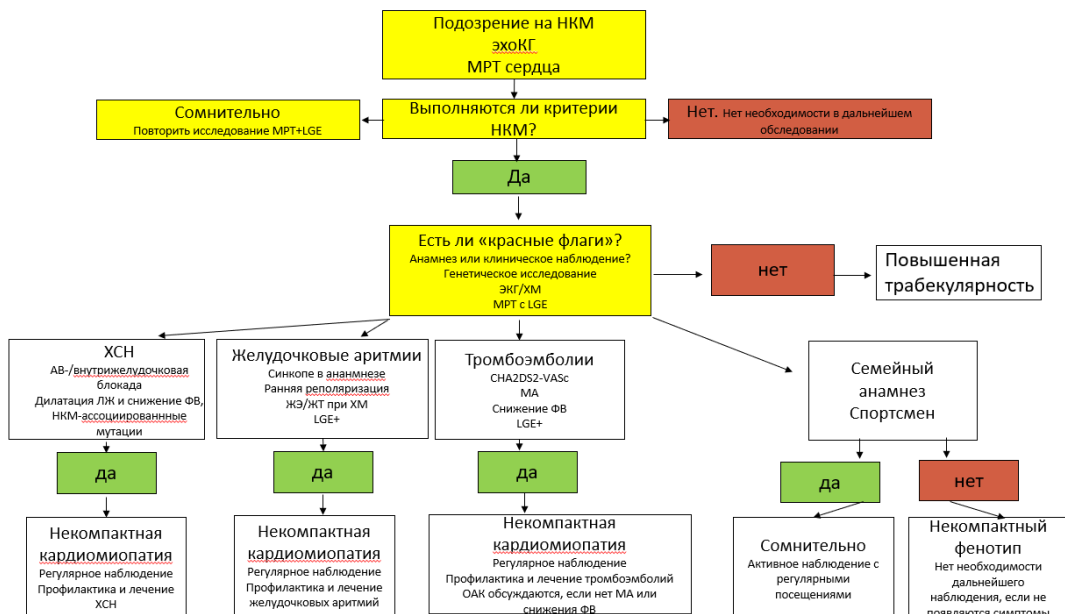


Рисунок 4.2. Алгоритм диагностики при подозрении на НКМ
Переведено из V. Vergani [196]

Единого мнения нет и по поводу возможности бессимптомного течения истинного синдрома НКМ («некомпактной кардиомиопатии»). До сих пор существует представление о том, что диагноз «некомпактная кардиомиопатия» может ставиться только при выявлении критериев НКМ у больных с фенотипом ДКМП. Вместе с тем, в литературе, особенно при анализе достаточно крупных регистров, неоднократно описаны подгруппы пациентов с НКМ, который проявляется только нарушениями ритма или вообще протекает бессимптомно. В качестве подобных примеров в педиатрической практике можно привести результаты исследования американского педиатрического регистра КМП – у 35 из 155 детей с НКМ был выявлен бессимптомный НКМ с нормальной ФВ. В целом прогноз у детей с бессимптомной формой был более благоприятный, чем у детей с сочетанными фенотипами (ДКМП, ГКМП, РКМП, смешанный), но 2 из 35 (6%) детей умерли в течение 5 лет после постановки диагноза [34]. В совместной работе китайских и японских исследователей 53,6% из 97 детей, у которых НКМ был диагностирован в возрасте от 1 года до 15 лет, в момент выявления НКМ не имели никаких клинических проявлений, но с годами у них стали наблюдаться ХСН, тромбэмболические осложнения, жизнеугрожающие аритмии [121]. В работе К. Caliskan и соавт. были обследованы родственники пациентов с НКМ, у 156 человек был выявлен НКМ, бессимптомный в 68% случаев, о дальнейшем наблюдении за ними не сообщается [69]. В нашем регистре есть пациенты, у которых НКМ никак не проявляет себя клинически. Совсем небольшое количество бессимптомных пациентов можно объяснить обращением в клинику больных с клиническими проявлениями.

4.2. Клиническая классификация НКМ

4.2.1. Предшествующие клинические классификации и их противоречия.

На протяжении последнего десятилетия попытки классифицировать клинические проявления НКМ предпринимаются разными группами учёных. В 2010 г. J. A. Towbin определил различные клинические варианты (подтипы) НКМ [190], пятью годами позднее эта классификация была им дополнена с выделением 7 подтипов НКМ: изолированный НКМ ЛЖ (бессимптомный вариант с нормальной функцией ЛЖ, 25% среди детей); изолированный НКМ ЛЖ с аритмиями; дилатационная, гипертрофическая, смешанная, рестриктивная формы НКМ ЛЖ; НКМ ЛЖ в сочетании с врожденными пороками сердца; правожелудочковый или бивентрикулярный НКМ [189]. Независимо от первой работы J. A. Towbin, в 2012 г. был опубликован собственный анализ клинических проявлений синдрома НКМ у 25 взрослых [5]. В педиатрической практике классификация включает изолированный (22,6% из 155 детей

с НКМ), дилатационный (58,7%), гипертрофический (11,0%), рестриктивный (1,9%) и промежуточный (7,7%) фенотипы [34]. В австрийском регистре выделены те же 4 основных фенотипа без рестриктивного с частотой 29%, 46%, 8% и 17% [176].

4.2.2. Собственный вариант клинической классификации НКМ.

Мы предлагаем переработанный и дополненный по сравнению с 2012 г. вариант нашей клинической классификации НКМ у взрослых, разработанный на 125 больных:

I. Классификация по клиническим вариантам

1. Бессимптомный вариант.

2. Изолированный аритмический вариант (с миокардитом и без него):

- изолированная мерцательная аритмия;
- желудочковая экстрасистолия/неустойчивая ЖТ;
- устойчивая ЖТ/фибрилляция желудочков/внезапная сердечная смерть;
- сочетание желудочковых и наджелудочковых аритмий;
- сочетание нарушений ритма и проводимости (блокады ножек, АВ блокада).

3. Ишемический вариант:

- микроваскулярная стенокардия (с миокардитом и без него);
- инфаркт миокарда (эмболический/ вследствие миокардита/ атеросклероза);
- сочетание микроваскулярной стенокардии и инфаркта миокарда;
- ишемические проявления при сочетании НКМ и коронарного атеросклероза.

4. Тромбоэмболический вариант

5. Синдром ДКМП («некомпактная кардиомиопатия»):

- с миокардитом;
- без миокардита.

6. Острый/подострый миокардит у больных с некомпактным миокардом.

7. Некомпактный миокард в сочетании с другими кардиомиопатиями/пороками сердца:

- с гипертрофической кардиомиопатией (и ее фенокопиями);
- с рестриктивной кардиомиопатией (первичной и вторичной);
- с АДПЖ;
- с системными миодистрофиями;
- с каналопатиями (синдром удлиненного интервала QT, Бругада и пр.);
- с врожденными пороками сердца (ДМПП, ДМЖП, стеноз легочной артерии и пр.).

II. Этиологические варианты синдрома НКМ:

1. Первичный (генетически детерминированный):

- генетически верифицированный,
- генетически не верифицированный.

2. Вторичный (вследствие тяжелой дисфункции миокарда)?

III. Классификация по степени выраженности некомпактного слоя:

1. Повышенная трабекулярность миокарда (соотношение компактного и некомпактного слоёв миокарда от 1:1 до 1:2).
2. Некомпактный миокард (соотношение от 1:2 и более).

Наша классификация может показаться излишне подробной для рутинной клинической практики, но мы считаем, что, неся в себе большую смысловую нагрузку, она будет способствовать глубокому пониманию врачом особенностей течения НКМ.

По сравнению с первоначальным вариантом в классификации появился тромбоэмболический вариант НКМ, при котором дебютом заболевания и поводом для обследования становится тромбоэмболия, более детально рассмотрены особенности клинических проявлений в каждом варианте, добавлена рубрификация по этиологическим вариантам и степени выраженности некомпактного слоя. Больных с каналопатиями и НКМ мы почти не наблюдали, но в литературе есть описания сочетания НКМ с синдромом Бругада [57], синдромом удлиненного интервала QT, связанного с мутацией в гене α -субъединицы калиевого канала (KCNQ1) [119], и с обусловленной мутацией в гене кардиального рианодинового рецептора (RYR2) полиморфной катехоламинергической тахикардией [17], поэтому такие варианты внесены и в нашу классификацию.

При определённом сходстве в подходах к подразделению НКМ на отдельные варианты (субтипы) и частичном совпадении этих вариантов классификацию Towbin отличает отсутствие ишемических форм НКМ; повышенной трабекулярности (как, возможно, более мягкой формы НКМ); не упоминается миокардит, который может существенно утяжелять течение болезни и значительно ухудшать прогноз, и возможность вторичного (приобретённого) синдрома НКМ. Также не упоминается возможность сочетания НКМ с АДПЖ и каналопатиями. Главным отличием классификации Towbin является рассмотрение гипертрофического, дилатационного и рестриктивного фенотипов как форм самого НКМ, в то время как мы склонны рассматривать эти случаи как сочетание двух КМП, например, НКМ и ГКМП, НКМ и АДПЖ и т. д. и выделяем в связи с этим единую форму (клинический вариант) – сочетание НКМ с другими первичными КМП. Для точного понимания этого вопроса требуется дальнейшее изучение больных с выявлением некомпактного слоя при наличии другой первичной КМП и поиск генофенотипических корреляций.

Несомненно, все морфофункциональные типы КМП имеют много общего в своей генетической основе – при всех формах КМП мутации с высокой частотой обнаруживаются в генах саркомерных белков, при этом не существует генов, абсолютно специфичных только для одной формы КМП. Причины разнообразия фенотипических проявлений различных саркомерных мутаций, функциональные последствия разных типов мутаций в одних и тех же генах интенсивно изучаются. Однако единство генетической платформы все же не стирает классификационных граней между ДКМП, ГКМП и РКМП. В этом ряду и некомпактная кардиомиопатия должна, на наш взгляд, сохранить свою нозологическую самостоятельность, а не рассматриваться в качестве «довеска» к одной из более традиционных форм. И наличие бессимптомного, аритмического и ишемического вариантов НКМ, установленное в настоящей работе, также свидетельствует в пользу его нозологической самостоятельности. С другой стороны, при наличии фенотипов ГКМП, РКМП нельзя, на наш взгляд, однозначно расценивать их как проявление исключительно самого НКМ (как это делает J.A. Towbin). Тонких механизмов формирования того или иного фенотипа мы не понимаем даже при установленных мутациях, и правильнее, на наш взгляд, пока говорить о сочетании НКМ с такими яркими и очерченными фенотипами, как ГКМП и РКМП. Дилатацию с падением ФВ проще объяснить исходя из особенностей самого НКМ, в связи с чем мы и рассматриваем ДКМП как один из фенотипов самого НКМ.

Сложность классификации НКМ отражает трудности в классификации некоронарогенных заболеваний миокарда в целом. В России на сегодняшний день нет единой официально утверждённой классификации НКЗМ, используются несколько классификаций — американская 2006 г. [43], европейская 2008 г. [36] и последняя модификация классификации Н. Р. Палеева и

Ф.Н. Палеева 2008 г. [8]. Одной из последних попыток упорядочить многочисленные знания о природе НКЗМ является классификация, опубликованная группой европейских авторов под руководством E.Arbustini в 2014 г. и получившая название MOGE(S) [25]. Эта аббревиатура обозначает морфофункциональный фенотип (M), вовлечённые в процесс органы и системы (O), генетическую природу (G), этиологию (E), стадию (S). Среди перечня морфофункциональных фенотипов есть и некомпактный, наряду с дилатационным, гипертрофическим, рестриктивным. Неполное понимание сущности НКМ, возможность вторичной его природы или существование НКМ как универсального ответа на разнообразные причины обуславливает сложность определения места НКМ в большом спектре НКЗМ в целом и среди КМП в частности. С этой точки зрения такой многосоставной подход к формулировке диагноза НКЗМ, как в классификации MOGE(S), полностью оправдан особенно в случае НКМ, когда мы не уверены полностью в нозологическом единстве феномена НКМ.

4.2.3. Почему необходимо выделение клинических вариантов НКМ?

Как уже говорилось, больные с НКМ госпитализировались к нам в клинику с разнообразными жалобами, в разном по тяжести состоянии (от практически полного отсутствия симптомов до картины ХСН 4 ФК по NYHA), с разными входными диагнозами. Сложность постановки диагноза НКМ с помощью самого доступного метода исследования – ЭхоКГ (из-за порой недостаточной осведомлённости врачей-диагностов, не всегда хорошей визуализации миокарда, приводящей в том числе к неточности измерений соотношения компактного и некомпактного слоёв) обуславливает важность знания врача о диагнозе НКМ и об особенностях его проявлений. Нацеленность врача на исключение НКМ не только у больных с синдромом ДКМП и с ХСН, но и у больных с аритмиями без нарушения систолической функции миокарда ЛЖ, у больных с картиной ИБС/инфарктом миокарда при неизменённых коронарных артериях, у больных с ВПС, с отягощённым по кардиомиопатиям семейным анамнезом, зависит от осведомлённости о существовании различных клинических вариантов (форм/сценариев диагностики) НКМ.

Перечислим ещё раз клинические формы НКМ: бессимптомная, аритмическая («идиопатические» аритмии); ишемическая («ИБС»), НКМ и синдром ДКМП, НКМ у больных с острым/подострым миокардитом, НКМ в сочетании с другими КМП. За время наблюдения (средний срок у больных с бессимптомным НКМ 24 месяца) у больных с бессимптомным вариантом НКМ не отмечено признаков нарастания или появления ХСН, нарушений ритма/проводимости. Как и в случаях больных с другими клиническими формами, необходимо

дальнейшее наблюдения за ними для подтверждения предположения о стабильности клинических форм НКМ во времени.

Наиболее тяжёлым по степени снижения систолической функции (средняя ФВ 27%), клиническим проявлениям (в среднем 3 ФК ХСН, ЖТ у 66,7% больных, некроз миокарда у 40%, тромбоэмболические осложнения у 53,3%) и исходам (смерть в 33,3% случаев, трансплантация сердца в 6,7%) был вариант сочетания НКМ с острым/подострым миокардитом. В этой же группе отмечено улучшение ФВ на фоне проводимой кардиотропной и базисной иммуносупрессивной терапии миокардита (25,5% vs 37,2%, $p = 0,005$).

Особого внимания заслуживают сочетания НКМ с иными (не дилатационными) фенотипами – ГКМП, РКМП, а также АДПЖ, фенокопиями ГКМП и миопатиями. В нашей работе такие пациенты объединены в одну подгруппу – НКМ в сочетании с другими преимущественно первичными КМП (исключение составляет случай постлучевой КМП). В этой подгруппе (так же, как и в наиболее тяжёлой подгруппе пациентов с острым/подострым миокардитом) показатель смертности был выше среднего показателя по всей группе НКМ и составил 24,1%; выше, чем в остальных подгруппах, оказалась и частота трансплантации сердца (13,8% больных из подгруппы), у трети пациентов прослеживался отягощённый семейный анамнез, среди пациентов с выявленными патогенными мутациями подавляющее большинство находятся в этой подгруппе.

Сложно определить, что лежит в основе таких сочетаний – действительно сочетание двух первичных КМП или единая КМП со смешанным фенотипом. Ещё в самом начале 21 века авторами N. Bowles, K. Bowles и J. Towbin была разработана “гипотеза общего патогенеза” КМП, в которой предполагалось, что причиной схожего фенотипа разных КМП является структурно-функциональное сходство повреждённых мутациями белков, на основании чего были выделены группы саркомеропатий, ионных каналопатий, цитоскелетопатий [29]. До сих пор без ответа остаётся много вопросов относительной фенотипической экспрессии одного и того же гена. Мутации в одном и том же гене приводят к разным фенотипам/КМП. Мутации в генах ACTC, DYS, GLA, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH7, TAZ, TNNT2 могут приводить наряду с ДКМП/ГКМП к НКМ [180].

В нашем регистре сочетание НКМ с ГКМП выявлено у 9 пациентов, у троих из них подтверждена мутация в гене MyBPC3 и у одного обнаружен VUCS в генах MyBPC3 и ACTC. Впервые сочетание НКМ у пациентов с ГКМП и РКМП было описано в 2006 г. В исследовании 73 пациентов с НКМ ГКМП была выявлена у двоих из них, РКМП у одного (у большинства НКМ сочетался с ДКМП), авторами был сделан вывод о том, что НКМ является лишь морфологическим признаком, а не самостоятельной КМП [50]. В литературе есть ещё описания сочетания НКМ и ГКМП – юноша 19 лет с жалобами на сердцебиение и одышку, с отягощённым

семейным анамнезом (брат пережил ВСС в 16 лет, подтверждённая ГКМП у кузена), двусторчатым АК, снижением ФВ ЛЖ до 42%, диагнозы подтверждены при эхоКГ и МРТ (рис.) [108], и мужчина 70 лет, поступивший в клинику в связи с мономорфной устойчивой ЖТ, с впервые выявленными НКМ и ГКМП [112].

Есть описания семей, где одни родственники страдали ГКМП, а у других обнаруживали НКМ [50, 53, 67], в работе же китайских учёных 2014 г. впервые были описаны семейные случаи сочетания НКМ и ГКМП - семья из 30 родственников, где у двоих была выявлена ГКМП (18%), у 1 – НКМ (9%) и сочетание ГКМП и НКМ у 8 человек (62%) [109]. Исследование этой родословной продемонстрировало практически 50% заболеваемость среди потомства, отсутствие различий в гендерном соотношении заболевших, что свидетельствует об аутосомно-доминантном типе наследования, наиболее характерным как для НКМ, так и для ГКМП. Несмотря на широкий спектр клинических проявлений от бессимптомного течения до застойной ХСН, фенотип у всех родственников был схожим – чаще всего наблюдались гипертрофия МЖП и некомпактный миокард боковой стенки ЛЖ. ДНК-диагностика не проводилась. В крупном голландском регистре при обследовании 216 пациентов с НКМ у девятих было выявлено сочетание НКМ с ГКМП [33].



Рисунок 4.3. МРТ сердца пациента с сочетанием НКМ и ГКМП [108]

Описания сочетания признаков НКМ и АДПЖ в литературе крайне немногочисленны. Единичные случаи такого сочетания описаны турецкими исследователями у молодых людей 25 лет (с синкопальными состояниями вследствие устойчивых ЖТ) и 27 лет (с АВ блокадой II степени) [26, 193]. Испанские авторы обнаружили НКМ у пяти человек при проведении обследования троих неродственных пробандов с АДПЖ и 15 членов их семей, у всех 18 человек была выявлена новая мутация в гене DSP с.1339C > T, на основании чего авторами был сделан вывод о том, что данная мутация ассоциирована с сочетанием НКМП и АДПЖ [46]. Стоит отметить, что в нашей работе среди пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ (n = 8) у двоих также выявлена мутация в гене DSP. В польской работе описаны 9 пациентов с входным диагнозом АДПЖ, у которых позже был выявлен НКМ, исходя из чего авторами был сделан вывод о том, что НКМ имитировал АДПЖ. Возможность сочетания двух КМП не рассматривалась, хотя НКМ не объясняет дилатацию ПЖ, описанную у всех 9 пациентов, поэтому, возможно, в этой группе пациентов также были сочетания НКМ и АДПЖ [103].

В 2019 г. в работе одной из самых авторитетных групп исследователей НКМ под руководством С. Stöllberger приведены результаты наблюдения 273 пациентов с НКМ (крупнейший на сегодня регистр пациентов с НКМ). Пациенты разделены на группы в соответствии с фенотипом – дилатационный, гипертрофический, смешанный и нормальный, авторами подчёркивается, что они не ставили себе задачу разделить пациентов с дилатационным/гипертрофическим вариантом НКМ и сочетанием ДКМП/ГКМП с НКМ ввиду отсутствия чётких критериев для подобного разделения [176]. Такой подход в какой-то степени похож на предложенное нами подразделение НКМ на клинические варианты и может быть оправдан в настоящее время, когда у нас нет чёткого понимания нозологической сущности НКМ и его взаимоотношений с другими первичными КМП.

4.3. Повышенная трабекулярность ЛЖ – вариант нормы или мягкая форма НКМ ЛЖ?

Одной из задач нашего исследования была оценка различий в клинической картине и исходах у больных с НКМ и с ПТ ЛЖ. На сегодняшний день границей между НКМ и ПТ является соотношение некомпактного слоя к компактному более или равное 2 (при проведении ЭхоКГ) или более 2,3 (при МСКТ/МРТ). Клинических критериев для дифференциации НКМ и ПТ в настоящее время не существует.

При сравнении исходных основных ЭхоКГ параметров у пациентов группы НКМ и группы ПТ достоверных различий не обнаружено, при сравнении ЭКГ-признаков выявлено, что у больных с НКМ достоверно чаще встречаются низкий вольтаж QRS в стандартных отведениях (12,8 vs 2,2%, p = 0,049) и недостаточное нарастание амплитуды зубцов R в правых грудных

отведениях (32,0 vs 13,3%, $p = 0,02$). Пациенты с НКМ чаще страдали ХСН (83,2 vs 60,0%, $p=0,002$) и у них чаще случался некроз миокарда (16,0 vs 2,2%, $p = 0,016$). При оценке относительного риска НКМ формально проявил себя как фактор риска развития ХСН ($OR = 1,38$, 95% ДИ: 1,07 – 1,78), но учитывая начало 95%ДИ 1,07, это влияние нельзя назвать сильным. В отношении некроза миокарда установлено, что НКМ не оказал влияния на его развитие ($OR = 7,2$, 95%ДИ: 0,99 – 52,11). Достоверных различий в частоте тромбоэмболических осложнений, желудочковых нарушений ритма, которые считаются «классическими» проявлениями НКМ, не выявлено, как и не выявлено различий в частоте встречаемости ВПС. При сравнении пациентов с аритмическим вариантом, с ДКМП и с острым/подострым миокардитом в обеих группах достоверные различия обнаружены в «аритмическом» варианте, - у больных с НКМ была ниже исходная ФВ ($53,2 \pm 8,8$ vs $59,7 \pm 8,3\%$, $p = 0,050$) и чаще встречался низкий вольтаж QRS на ЭКГ (26,3% vs 0, $p = 0,053$). В вариантах с ДКМП и острым/подострым миокардитом достоверных различий в структурных параметрах и клинических проявлениях между больными с НКМ и ПТ выявлено не было.

Больные с НКМ умирали достоверно чаще (14,4% против 2,2%, $p = 0,027$), но при оценке отношения рисков наступления смерти в группе больных с НКМ и группе больных с ПТ было получено значение $OR 6,52$ при 95%ДИ 0,89 – 47,86, что не позволяет однозначно сделать вывод о НКМ как о факторе риска смерти, так же как и для трансплантации сердца и суммарного показателя смерть + трансплантация. На основании этого, можно сделать вывод, что различия в клинических проявлениях (кроме частоты развития ХСН) и исходах заболевания между пациентами группы НКМ и группы ПТ не достигли статистической достоверности.

Проявления НКМ и миокардита во многом очень схожи, поэтому проведено сравнение больных с изолированным (без миокардита) НКМ и больных без миокардита в группе ПТ. Обнаружена достоверно более высокая частота ХСН при НКМ (78,9 vs 38,9%, $p= 0,003$, $OR=2,03$, %95 ДИ 1,12 – 3,67), выше были её стадия (IIA[I;IIA] vs 0 [0; IIA], $p = 0,011$) и ФК ХСН (2,0 [1,0; 3,0] vs 0 [0; 2,5], $p = 0,018$).

Почему различия в клинических проявлениях (желудочковые нарушения ритма, тромбоэмболические осложнения) между пациентами группы НКМ и группы ПТ оказались недостоверными? Попытаться объяснить этот факт можно несколькими причинами - относительно небольшая численность группы ПТ не позволила проявиться каким-то закономерностям; и в группе с НКМ и в группе с ПТ более чем у половины пациентов диагностирован существенно утяжеляющий течение заболевания миокардит; возможно также (и это наиболее важное объяснение), что граница между НКМ и ПТ не столь безусловна, и они являются различными степенями выраженности или стадиями одного процесса.

Предположения о ПТ как о более мягкой форме НКМ встречаются в литературе [141]. Достоверная разница в смертности также не может полностью исключить предположения, что ПТ – это менее выраженная степень развития НКМ. Схожесть клинических проявлений и неизбежная субъективность визуализирующих методов исследования, особенно при использовании метрических критериев, делают разделение НКМ и ПТ довольно условным. В пользу гипотезы о ПТ как о более мягкой форме НКМ говорит возможность выделения тех же клинических вариантов, что и при НКМ, с немного отличающимся распределением по частоте. Необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами обеих групп, в том числе и для оценки динамики толщины некомпактного слоя миокарда у пациентов с ПТ и состояния пациента. Несомненно, что существуют неоднократно сообщаемые в литературе случаи адаптивной ПТ или даже НКМ (у спортсменов, беременных, людей южноафриканского происхождения), поэтому очень важно оценивать результаты визуализирующих методов исследования в сочетании с клинической картиной и семейным анамнезом, чтобы решить вопрос о том, является ли НКМ (или ПТ) в каждом конкретном случае самостоятельным заболеванием или эпифеноменом.

4.4. Результаты ДНК-диагностики и роль генетических факторов при различных клинических вариантах НКМ и ПТ.

По мере накопления сведений о генофенотипических корреляциях у пациентов с НКМ возрастает значимость генетического консультирования и ДНК-диагностики для определения прогноза НКМ у пациентов и их родственников, хотя многие эксперты в области НКМ настаивают на том, что причинно-следственную связь между НКМ и НКМ-ассоциированными мутациями ещё только предстоит доказать [176]. Согласно данным работы van J. Waning и соавт., фенотип НКМ и обнаруженная патогенная мутация определяют фенотип КМП и тяжесть заболевания у родственников. В вышеназванном исследовании почти у половины пациентов с изолированным НКМ выявлялись патогенные мутации, преимущественно в головном домене гена MYH7. Наиболее же частым фенотипом в этой когорте (n=216) оказалось сочетание НКМ с ДКМП, ассоциированное с мутациями в хвостовом домене гена MYH7 и в гене TTN, пациенты с таким фенотипом отличались более выраженной систолической дисфункцией ЛЖ и худшим прогнозом [33]. У пациентов с мутациями в генах несаркомерных белков (чаще всего DSP, DMD) смертность и частота трансплантации сердца оказались достоверно выше, чем у пациентов без мутаций. Таким образом, наличие патогенных мутаций в генах несаркомерных белков можно рассматривать как предиктор неблагоприятных исходов [40].

Когда одна и та же семейная мутация приводит к развитию ДКМП с НКМ у одних родственников и к ДКМП без НКМ у других, первичная природа НКМ может быть подвергнута сомнению. В таких случаях необходимо уточнить механизм развития НКМ с особым вниманием к дополнительным генетическим или негенетическим факторам [33].

В нашей работе при сравнении клинических, структурно-функциональных параметров и основных конечных точек у пациентов с выявленными патогенными мутациями в НКМ-ассоциированных генах ($n = 12$, 35,3% пациентов с проведённой ДНК-диагностикой) и у пациентов, у которых при проведении ДНК-диагностики мутаций выявлено не было ($n = 22$, 64,7%) статистически достоверных различий не выявлено. При проведении сравнительного анализа данных подгрупп были исключены пациенты с VUCS. Хотя можно предположить, что выявленный VUCS в гене *MyBPC3* у погибшей вскоре после трансплантации сердца больной с НКМ и равномерной гипертрофией миокарда без признаков обструкции (предполагалась болезнь накопления) и миокардитом на фоне герпетической микст-инфекции с высокой долей вероятности является патогенным вариантом, особенно учитывая отягощённый семейный и акушерский анамнез (ВСС отца и смерть ребёнка в родах). Точно так же и у других пациентов VUCS могут быть переведены в раздел патогенных мутаций по результатам биоинформатического анализа, который продолжается.

У половины больных патогенные мутации были выявлены в гене *MyBPC3*. Мутаций в гене *MYH7* не наблюдалось, только VUCS. Патогенная мутация в группе ПТ выявлена на данный момент лишь у одного пациента с синдромом Альпорта, в гене *COL4A5*; ещё у одной пациентки выявлен VUCS в гене *MYH7*. Отсутствие различий в клинических проявлениях и исходах между больными с выявленными мутациями и без них может быть вызвано небольшой частотой проведения ДНК-диагностики (чуть менее трети больных).

Несмотря на то, что вероятность выявления КМП у родственников выше в случае наличия патогенной мутации у пациента, семейный скрининг рекомендован всем пациентам с НКМ даже в случае отсутствия признаков генетического заболевания [33].

4.4. Частота и роль сопутствующего миокардита у пациентов с НКМ и ПТ

В литературе упоминаются лишь отдельные случаи сочетания НКМ и миокардита, при этом НКМ рассматривают чаще как вторичный феномен, объясняя наличие НКМ компенсаторной гипертрофией трабекул ЛЖ и улучшением их визуализации в условиях снижения систолической функции и дилатации ЛЖ. В исследованиях с большим количеством пациентов миокардит не упоминается, единичные описания миокардита при НКМ считаются казуистическими [146, 199]. Исследования сочетания миокардита с другими первичными КМП показали существенный вклад

миокардита в развитие дисфункции миокарда [133]. Упоминаний об аналогичных работах у больных с НКМ в литературе до настоящего времени нет.

Частое выявление миокардита среди больных с НКМ ($n = 68$, 54,4%, у трети из них миокардит морфологически верифицирован, так же треть больных была вирус-позитивна по крови/миокарду) едва ли может быть случайностью. Мы предполагаем, что существование некомпактного слоя миокарда с множественными трабекулами и межтрабекулярными лакунами с замедлением кровотока в них предрасполагает не только к образованию тромбов, но и к развитию воспалительного процесса в миокарде вследствие вирусной инфекции или в ответ на ишемическое повреждение кардиомиоцитов (в условиях недостаточного кровоснабжения некомпактного слоя). Какой бы не была причина, миокардит приводит к ухудшению структурных показателей и более тяжёлому течению заболевания. Пациенты группы НКМ с миокардитом по сравнению с пациентами без него имели большие объёмы ЛЖ: КДО (168,0 [120,0; 202,3] мл vs 134,5 [99,8; 182,0] мл, $p = 0,043$), КСО (100,0 [69,5; 137,0] мл vs 81,0 [49,0; 121,0] мл, $p = 0,030$), ПП (72,5 [48,8; 90,0] vs 54,0 [45,0; 85,5] мл, $p = 0,042$), достоверно ниже у них была ФВ ($34,8 \pm 13,0$ % против $43,1 \pm 13,87$ %, $p = 0,001$), а показатель Е/А достоверно выше (1,6 [1,1; 2,6] vs 1,3 [0,7; 1,8], $p = 0,046$). У больных с НКМ и миокардитом выше были стадия ХСН (IIA [IIA; IIB] vs IIA [I; IIA] $p = 0,011$) и ФК ХСН (2,25 [1,125; 3,0] vs 2,0 [1,0; 3,0], $p = 0,029$), чаще выявлялась неустойчивая и устойчивая ЖТ (63,2 vs 35,1%, $p = 0,002$). Некроз миокарда является опасным проявлением миокардита, но достоверной разницы в частоте развития некроза миокарда среди больных с миокардитом и без него не отмечено, видимо, в связи с тем, что некроз миокарда является закономерным осложнением и самого НКМ.

По частоте заболеваемости миокардитом пациенты с НКМ и с ПТ ЛЖ достоверно не различались (54,4% vs 60,0%, $p = 0,516$). У больных с миокардитом в группе НКМ по сравнению с больными с миокардитом в группе ПТ большим оказался размер ПЖ ($3,1 \pm 0,7$ vs $2,7 \pm 0,8$, $p = 0,036$), чаще встречалось недостаточное нарастание зубца R в правых грудных отведениях (42,4% vs 14,8, $p = 0,015$), также эти больные чаще имели пробежки ЖТ (63,2 vs 40,7%, $p = 0,046$) и большему числу больных установлены ИКД (37,3 vs 14,8%, $p = 0,047$). Кроме того, в группе НКМ была выше частота неблагоприятных исходов – смерть (22,1 vs 3,7%, $p = 0,035$), смерть+трансплантация сердца – 27,9 vs 7,4%, $p = 0,031$. При расчёте относительного риска смерти у больных с НКМ и миокардитом получены значения ОР 5,95, 95% ДИ 0,83 – 42,90, то есть среди больных обеих групп с миокардитом НКМ оказал существенное влияние на смертность, которое лишь немного не достигло степени достоверности, так же, как и суммарный показатель смерть + трансплантация (ОР = 3,78, 95% ДИ 0,94 – 15,10).

Смертность среди больных группы НКМ с сопутствующим миокардитом составила 22,1%, что оказалось достоверно выше уровня смертности больных НКМ без сопутствующего

миокардита 5,3%, $p = 0,010$, $OR = 4,19$, 95% ДИ: 1,27 – 13,75. При сравнении пациентов группы НКМ с миокардитом и без него выявлены достоверные различия в структурных параметрах, клинических проявлениях и исходах, что убедительно свидетельствует о негативном влиянии миокардита на течение и исходы заболевания. О важности лечения миокардита у больных с НКМ еще будет сказано в заключительном разделе данной главы.

4.5. О соотношении генетических и воспалительных механизмов при разных клинических формах НКМ и ПТ.

Подавляющее большинство пациентов группы НКМ с выявленными патогенными мутациями относится к клиническому варианту НКМ в сочетании с другими КМП ($n=10$, 83,3% пациентов с выявленными патогенными мутациями), ещё у одной пациентки с подострым инфарктоподобным миокардитом с мутацией и VUCS в MyBPC3 нельзя полностью исключить наличие ГКМП. Несмотря на отягощённый по НКМ и ВСС семейный анамнез больше чем у четверти больных с аритмическим вариантом, патогенных мутаций в исследованных генах ни у кого из них выявлено не было. Эти данные свидетельствуют, на наш взгляд, о том, что наличие несомненной генетической основы НКМ приводит к его более тяжелым фенотипическим вариантам; с другой стороны, спектр генов, ответственных за развитие более легких форм НКМ, может быть просто пока не известен, либо у этих больных более важны эпигеномные механизмы развития НКМ.

Учитывая отсутствие достоверных различий в клинических проявлениях и исходах у больных с выявленными мутациями и без них, можно было бы предположить, что наличие выявленной мутации на сегодня не играет существенного значения в течении и прогнозе заболевания, но, вероятнее всего, отсутствие мутаций особенно у пациентов с явно отягощённым семейным анамнезом обусловлено поиском мутаций лишь в небольшом количестве генов, в то время как на сегодня уже известно около 50 НКМ-ассоциированных генов [40]. Несомненно, что продолжение и завершение ДНК-диагностики у наших пациентов позволит сделать более чёткие выводы о влиянии генетических факторов на формирование определённого клинического варианта, течение и исходы заболевания. Отсутствие на данный момент патогенных мутаций в группе пациентов с ПТ может быть обусловлено меньшей частотой проведения и завершения ДНК-диагностики в этой группе, но и может быть проявлением гипотезы о мутационной нагрузке, о которой говорится в работе K. Miszalski – Jamka, в которой выявление и количество мутаций коррелировали с толщиной некомпактного слоя миокарда [141]. Авторы объясняют это тем, что сочетание различных мутаций, непатогенных в изолированном виде, может вызывать или утяжелять НКМ.

Наши выводы о существенном влиянии миокардита на течение и исходы у пациентов с НКМ говорят о том, что миокардит является важнейшим эпигенетическим модификатором течения НКМ.

Интересно отметить, что при сравнении показателей антикардиальных Ат между пациентами с НКМ в зависимости от наличия или отсутствия миокардита не было выявлено достоверных различий в уровне АНФ, АтЭ ни в целом, ни при сравнении внутри некоторых клинических вариантах (аритмический, ДКМП, сочетание с другими КМП) что, возможно, связано с иммунной реакцией непосредственно на неполноценный некомпактный слой и может вносить вклад в развитие систолической дисфункции миокарда при НКМ и без явного миокардита. В этих случаях оправдано говорить о развитии вторичного воспаления, но не собственно миокардита как самостоятельной нозологической формы, во многих случаях индуцируемой вирусной инфекцией.

4.6. Характер прогрессирования заболевания при разных клинических вариантах и влияние различных видов терапии.

Положительная динамика структурно-функциональных показателей и клиническое улучшение отмечено у большинства больных, что можно объяснить своевременным проведением кардиотропной терапии и ИСТ у больных миокардитом. Однако следует отметить, что умершие больные и пациенты, перенесшие трансплантацию сердца, выбывали из наблюдения, что в целом внесло определённый вклад в положительную динамику. В целом прогноз при НКМ не очень благоприятный (частота летальных исходов в группе НКМ при среднем сроке наблюдения 14,0 [4,0; 41,0] составила 14,4%). Наиболее тяжёлыми клиническими вариантами являются НКМ у больных с тяжёлым острым/подострым миокардитом, у больных НКМ в сочетании с другими КМП и у больных с вариантом ДКМП. Среди пациентов двух первых вариантов наблюдались самые высокие показатели смертности (33,3% vs 24,1%, соответственно, $p = 0,722$, ОР = 0,1,38 95%ДИ 0,53 – 3,62), различие в которых не достигало статистической достоверности. При сравнении частоты летального исхода между вариантами с острым/подострым миокардитом и больных НКМ с ДКМП статистически достоверных различий так же не выявлено (33,3% vs 12,2%, соответственно, $p = 0,110$, ОР = 0,38, 95% ДИ 0,13 – 1,03).

У больных с НКМ при среднем сроке наблюдения 14 месяцев выявлено достоверное улучшение систолической функции – прирост ФВ с $37,4 \pm 13,3$ до $41,8 \pm 12,9\%$ ($p = 0,0001$) и уменьшение КДР ЛЖ с $6,0 \pm 0,7$ до $5,9 \pm 0,8$ см ($p = 0,021$). Это улучшение наблюдается за счёт двух подгрупп – пациенты с ДКМП ($32,2 \pm 9,9$ vs $37,4 \pm 12,8\%$, $p = 0,015$) и пациенты с острым и подострым миокардитом ($25,5\%$ vs $37,2\%$, $p = 0,005$). Достоверный прирост ФВ наблюдался

только у тех больных, у которых исходная ФВ была меньше или равна 35% - $26,0 \pm 8,0\%$ vs $33,1 \pm 9,5\%$, $p < 0,001$.

Несмотря на в целом неблагоприятный прогноз пациентов с НКМ, особенно при присоединении миокардита, при своевременном назначении кардиотропной терапии (иАПФ, бета-АБ, их комбинация) и при проведении базисной терапии миокардита отмечалось улучшение сократительной функции миокарда, но полной нормализации структуры и функции миокарда ЛЖ не отмечено. Обратного развития НКМ не отмечено на данный момент ни у одного больного, но следует отметить, что контрольная ЭхоКГ проведена 57,6% пациентов группы НКМ. В группе больных с ПТ не выявлено достоверного различия исходного и контрольного уровня ФВ и КДР ЛЖ. Частота назначения основных кардиотропных препаратов больным группы НКМ и больным группы ПТ была одинаковой.

Особенно важным оказалось назначение β -адреноблокаторов (в группе больных без назначения β -адреноблокаторов прирост ФВ не достиг достоверного уровня, однако их количество составило всего 6). Назначение ИСТ способствовало достоверному возрастанию ФВ (с $35,9 \pm 12,5$ до $41,6\% \pm 10,9$, $p = 0,002$), в то время как неназначение ИСТ в случае присоединения миокардита ассоциировалось с отсутствием улучшения систолической функции миокарда ($30,8 \pm 15,4$ vs $32,3 \pm 15,1\%$, $p = 0,614$).

По результатам оценки динамики ФВ можно сделать вывод о несомненной целесообразности назначения пациентам с НКМ кардиотропной терапии при снижении ФВ ниже 35%, что согласуется с рекомендациями по лечению ХСН с низкой ФВ в целом [15]. Отсутствие достоверного прироста ФВ при назначении или неназначении кардиотропной терапии в группах больных с более высокой ФВ (выше 35% и выше 45%) не может однозначно быть поводом к неназначению кардиотропной терапии в виду малой численности данных групп. Согласно европейским рекомендациям по лечению ХСН с сохранной (>50%) и средней ФВ (40 – 49%) нет доказательств того, что бета-АБ уменьшают симптомы ХСН у данных пациентов. Относительно эффективности иАПФ существуют противоречивые данные [15], однако пациенты с НКМ – это особая группа больных, поэтому опираться в полной мере на существующие рекомендации затруднительно. Необходимо продолжать наблюдение за больными с НКМ и проводить анализ динамики систолической функции миокарда ЛЖ при увеличении выборки.

Вероятнее всего, существует как самостоятельная болезнь (собственно НКМ), так и увеличение трабекулярности миокарда в ответ на различные физиологические (беременность, профессиональный спорт) или патологические (анемия) процессы.

Предположения о повышенной трабекулярности как о более мягкой форме НКМ встречались в литературе и не могут быть опровергнуты результатами нашего исследования. Это диктует необходимость внесения в диагностические критерии НКМ не только результаты визуализации миокарда, но клинические данные. Однако сложность дифференциальной диагностики НКМ и «адаптивного» повышения трабекулярности миокарда ещё и в том, что на сегодня нельзя исключить возможность бессимптомного течения собственно НКМ. На вопрос о природе некомпактного миокарда у конкретного больного можно ответить лишь после комплексной оценки данных визуализирующих исследований, клинической картины, семейного анамнеза, генетического консультирования и результатов динамического наблюдения.

Большим недостатком является отсутствие единой клинической классификации НКМ. Предложенная нами классификация будет направлять врача на поиск НКМ и напоминать о существовании различных клинических вариантов этого состояния.

По мере накопления сведений о генофенотипических корреляциях у пациентов с НКМ возрастает значимость генетического консультирования и ДНК-диагностики для определения прогноза НКМ у пациентов и их родственников.

Очень важной является диагностика миокардита, который часто встречается у больных с НКМ и достоверно ухудшает течение заболевания и влияет на прогноз. Своевременное лечение миокардита способно значительно улучшить систолическую функцию миокарда у больных с НКМ. Не менее важным видится как можно более раннее назначение кардиотропной терапии всем больным с истинным НКМ.

Несомненно, мы находимся в самом начале пути изучения проблемы некомпактного миокарда, и ответы на существующие вопросы возможны только при дальнейшем наблюдении за больными, проведении больших когортных исследований с комплексной оценкой клинических, генетических и структурно-функциональных показателей исходно и в процессе динамического наблюдения.

ВЫВОДЫ

1) Некомпактный миокард (НКМ) является клинически гетерогенным синдромом. Выделено 6 клинических вариантов (сценариев диагностики) НКМ у взрослых: бессимптомный (n = 3, 2,4%), аритмический («идиопатические» аритмии, n=19, 15,2%), ишемический («ИБС», n = 10, 8,0%), синдром ДКМП (n = 49, 39,2%), НКМ у больных с острым/подострым миокардитом (n=15, 12,0%), НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями (n = 29, 23,2%). Патогенные

мутации в генах MyBPC3, DSP, DES, TTN, LAMP2 выявлены у 35,3% обследованных, наиболее часто (83,3%) при сочетании НКМ с другими кардиомиопатиями.

2) Клинический вариант и наличие миокардита в значительной степени определяют прогноз заболевания: при общем среднем сроке наблюдения 14,0 [4,0; 41,0] месяцев наибольшая летальность отмечена при НКМ у больных с острым/подострым миокардитом, НКМ в сочетании с другими КМП и у больных с вариантом ДКМП (33,3%; 24,1% и 12,2% соответственно, различия недостоверны). Бессимптомный, аритмический и ишемический варианты являются относительно благоприятными: летальных исходов и трансплантации сердца в этих группах не отмечено. Общая летальность у больных с НКМ составила 14,4%, трансплантация сердца выполнена 5,6%.

3) Повышенная трабекулярность (ПТ) миокарда обладает сходными с НКМ клиническими проявлениями и должна рассматриваться как более мягкая форма НКМ. У больных с ПТ выделены такие же варианты, как и у больных с НКМ - бессимптомный (4,4%), аритмический (28,9%), ишемический (2,2%), синдром ДКМП (44,4%), ПТ у больных с острым/подострым миокардитом (11,1%), ПТ в сочетании с другими кардиомиопатиями (8,9%). У больных с ПТ по сравнению с НКМ достоверно реже развивались ХСН (60,0% vs 83,2%, $p = 0,003$), некроз миокарда (2,2% vs 16,0%, $p = 0,016$), летальный исход (2,2% vs 14,4%, $p = 0,027$). Однако достоверного повышения относительного риска летального исхода и некроза миокарда у больных с НКМ по сравнению с больными с ПТ не выявлено. Патогенных мутаций у больных с ПТ не выявлено, лишь мутация с неустановленным клиническим значением в гене MYH7 ($n = 1$, 2,2%). Сходные с НКМ генетические и патогенетические механизмы развития ПТ делают целесообразным внесение ПТ в классификацию НКМ.

4) Миокардит выявлен более чем у половины больных НКМ ($n = 68$, 54,4%) и ПТ ($n = 27$, 60,0%), в 18,4% и 8,9% случаев вирус-позитивный по крови и/или миокарду, его присоединение существенно утяжеляет течение и исходы НКМ. У больных с миокардитом в сравнении с остальными была достоверно ниже ФВ ($34,8 \pm 13,0$ vs $43,1 \pm 13,9\%$, $p = 0,001$), выше частота ЖТ (63,2% vs 35,1%, $p = 0,002$, ОР 1,84, 95% ДИ 1,24 – 2,74) и смерти (22,4% vs 5,3%, $p = 0,010$, ОР = 4,19, 95% ДИ: 1,27 – 13,75). Обнаружение генома кардиотропных вирусов в миокарде у больных с миокардитом не было ассоциировано с достоверно более высокой летальностью, частотой ХСН, ЖТ.

5) У больных НКМ с отсроченным накоплением контрастного препарата в миокарде при МСКТ достоверно ниже была ФВ ЛЖ, чаще наблюдались ЖТ и некроз миокарда. У больных с НКМ и с отсроченным накоплением гадолиния в миокарде при МРТ чаще выявлялся внутрисердечный тромбоз. Однако не выявлено связи отсроченного накопления контрастного

препарата в миокарде (при проведении МРТ или МСКТ) с увеличением частоты неблагоприятных исходов у пациентов с НКМ.

6) При наличии сопутствующего миокардита иммуносупрессивная терапия вносит основной вклад в улучшение систолической функции миокарда: в группе ИСТ отмечено достоверное возрастание ФВ (с $34,2 \pm 13,4$ до $39,6\% \pm 12,0$, $p = 0,007$, $n = 32$), в то время как в отсутствие ИСТ достоверной динамики не было ($33,3 \pm 12,6$ vs $35,6 \pm 13,5\%$, $p = 0,346$, $n = 13$).

7) При повторной ЭхоКГ в среднем через 24 [12,0; 47,0] месяца у больных с НКМ в клинических вариантах с ДКМП ($n = 26$) и острым/подострым миокардитом ($n = 8$) отмечены достоверное увеличение ФВ и уменьшение КДР ЛЖ. В подгруппах с аритмическим вариантом ($n = 10$) и в сочетании с другими КМП ($n = 19$) отмечен прирост ФВ, не достигший статистической достоверности. У немногочисленных пациентов с бессимптомным ($n = 3$) и ишемическим вариантами увеличения ФВ ЛЖ ($n = 6$) не отмечено. С достоверным приростом ФВ также ассоциировались ее исходное значение не более 35% и назначение β -адреноблокаторов. У больных с ПТ при среднем сроке наблюдения 6,0 [2,0; 26,5] достоверной динамики этих показателей не выявлено.

8) Случаев обратного развития НКМ при улучшении систолической функции, в том числе у больных с миокардитом, не отмечено, что, независимо от выявления мутаций, подтверждает первичную природу НКМ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) НКМ может быть выявлен у пациента любого возраста как с сопутствующими заболеваниями сердца, так и в изолированном виде. При выявлении некомпактного слоя миокарда при ЭхоКГ необходимо провести ещё как минимум одно подтверждающее исследование – МРТ или МСКТ сердца. Выполнение МСКТ целесообразно у больных с синдромом ДКМП и ишемическими симптомами для одновременной оценки коронарных артерий, МРТ более информативна при подозрении на сопутствующий миокардит; идеальным является выполнение обоих исследований;

2) Всем больным с «идиопатическими» аритмиями, синдромом ДКМП, стенокардией/инфарктом миокарда при неизмененных коронарных артериях, а также с предполагаемым миокардитом после ЭхоКГ целесообразно выполнение как минимум одного из визуализирующих исследований (МСКТ или МРТ сердца с в/в контрастированием) для исключения некомпактного миокарда, особенно при отягощенном семейном анамнезе.

3) Целесообразно с точки зрения определения прогноза применение предложенной клинической классификации НКМ: выделение в диагнозе бессимптомного, аритмического, ишемического вариантов, фенотипа ДКМП, НКМ в сочетании с острым/подострым миокардитом и/или другими кардиомиопатиями. Последние три варианта должны рассматриваться как прогностически наименее благоприятные, что требует своевременного определения показаний к хирургическим методам лечения (имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов, трансплантации сердца).

4) Всем больным с диагнозом НКМ должно проводиться обследование, направленное на исключение миокардита (клинико-анамнестическая триада, определение ДНК кардиотропных вирусов и антикардиальных антител в крови, оценка отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде при МРТ/МСКТ, выпота в полости перикарда и пр.), особенно при остром появлении симптомов, тяжелом течении, наличии устойчивых к лечению нарушений ритма (в первую очередь ЖТ) и систолической дисфункции ЛЖ.

5) Высокая вероятность миокардита или необходимость его исключения перед принятием решения о выполнении трансплантации сердца (у больных с синдромом ДКМП, инкурабельными желудочковыми аритмиями) является показанием к проведению биопсии миокарда у больных с НКМ.

6) Необходимо стремиться к наиболее раннему назначению кардиотропной терапии (комбинации β -блокаторов и ингибиторов АПФ) каждому пациенту с достоверным диагнозом НКМ, особенно при наличии признаков систолической дисфункции ЛЖ. При сохранной функции ЛЖ и отсутствии симптомов возможно рассмотреть необходимость монотерапии β -блокаторами, при развернутой ХСН препараты назначаются по общим принципам лечения ХСН.

7) Всем больным с НКМ необходимо наблюдение с проведением ЭхоКГ в динамике не реже одного раза в год или при ухудшении состояния.

8) При выявлении повышенной трабекулярности, не достигающей количественных критериев НКМ, но в сочетании с наличием снижения систолической функции/ дилатации камер сердца, аритмий/тромбоэмболических осложнений необходимо расценивать состояние как мягкую форму НКМ и направлять пациента на генетическую консультацию с целью решения вопроса о необходимости ДНК-диагностики, как и в случае развернутого НКМ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACTC1 – α -актин

BNP – натрийуретический пептид
DES – десмин
DSP – десмоплакин
HCN4 – управляемые циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемые каналы
LDB3 – LIM-связывающий домен
LGE – отсроченное накопление гадолиния
LMNA – ламин
LQTS – синдром удлинённого интервала QT
MYBPC3 – миозин-связывающий белок C
MYH7 – тяжелая цепь бета-миозина
MYL2 – регуляторная лёгкая цепь миозина-2
MYL3 – лёгкая цепь миозина-3
PM1 – α -1 цепь тропомиозина
SCN5A – α -субъединицы натриевых каналов
TMEM43 – ген трансмембранного белка 43
TNNT2 – тропонин T
TNNI3 – Тропонин I
TTN – ген титина
CMV – Cytomegalovirus
EBV – Epstein Barr virus
HHV6 – Human Herpes Virus 6
HHV8 – Human Herpes Virus 8
HR – hazard ratio (относительный риск)
HSV1 – Simplex Virus Type 1
HSV2 – Herpes Simplex Virus Type 2
RVB19 – Parvovirus B19
AB – атриовентрикулярный
АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка
АНФ – антинуклеарный фактор
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
Ат – антикардиальные антитела
АтВПС – антигены волокон проводящей системы сердца
АтГМК – антигены гладкой мускулатуры
АтКМЦ – антигены кардиомиоцитов
АтЭ – антигены эндотелия
ВПС – врождённый порок сердца
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГБ – гипертоническая болезнь
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭС – желудочковые экстрасистолы
ЗС – задняя стенка
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
КАГ – коронароангиография
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер

КМП – кардиомиопатия
КСО – конечный систолический объем
ЛЖ – левый желудочек
ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса
ЛП – левое предсердие
МА – мерцательная аритмия
МЖП – межжелудочковая перегородка
МР – митральная регургитация
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы
НКМ – некомпактный миокард
ОР – относительный рисков
ПВТ – противовирусная терапия
ПЖ – правый желудочек
ПЗР – передне-задний размер
ПНПГ – правая ножка пучка Гиса
ПП – правое предсердие
ППЖ – поздние потенциалы желудочков
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РЧА – радиочастотная абляция
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СРБ – С-реактивный белок
СССУ – синдром слабости синусового узла
ТК – трехстворчатый клапан
ТП – трепетание предсердий
ТР – трикуспидальная регургитация
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВ – фракция выброса
ФЖ – фибрилляция желудочков
ФК – функциональный класс
ФТК – Факультетская терапевтическая клиника имени В.Н. Виноградова
ХМ – Холтеровское мониторирование
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия
ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белецкая, Л.В. Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии / Л.В. Белецкая, Т.А. Данилова // Иммунолюминесценция в медицине / под ред. Е.Н. Левиной. – М.: Медицина, 1997. – С. 145–183. 2
2. Благова О.В., А.В. Недоступ, Е.А. Коган. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению, глава 7, 2019.
3. Гетерофильные антитела к антигенам интерстициальной соединительной ткани и эндотелия сосудов миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Т.А. Данилова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. –2004. – № 3. – С. 5–8.
4. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики) / О.В. Благова [и др.] // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89, № 9. — С. 30-40.
5. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома / О.В. Благова [и др.] // Кардиология. — 2012. — Т. 52, № 11. — С. 17-26.
6. Некомпактный миокард левого желудочка. Клинико-морфологическое исследование. / Л. Б. Митрофанова [и др.] // Архив патологии. — 2016. — Т. 78, № 2. — С. 29-35.
7. Новые возможности диагностики некоронарогенных поражений миокарда: роль магнитно-резонансной томографии / В. Е. Синицын [и др.] // Креативная кардиология. — 2008. — Т. 2, № 1. — С. 66-73.
8. Палеев, Н.Р. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация / Н.Р. Палеев, Ф.Н. Палеев // Российский кардиологический журнал. — 2009. — Т. 3. — С. 5-9.
9. Поляк, М. Е. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? / М.Е. Поляк, Е.А. Мершина, Е.В. Захлязьминская // Российский кардиологический журнал. — 2017. — Т. 22, № 2. — С. 106-113.
10. Проничева, И.В. Современные представления о структурно-функциональных и генетических особенностях синдрома некомпактного миокарда левого желудочка / И.В. Проничева // Клиническая физиология кровообращения. — 2013. — Т. 2. — С. 5-12.
11. Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка: классификация клинических форм и проспективная оценка их прогрессирования / Е.В. Павленко [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Т. 24, № 2. — С. 12-25.

12. Эхокардиография и магнитно-резонансная томография сердца в диагностике некомпактного миокарда левого желудочка / М.Г. Ерохина [и др.] // Кардиология. — 2009. — Т. 49, № 4. — С. 25-28.
13. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C. Yancy [et al.] // Journal of the American College of Cardiol. — 2013. — Vol. 62, № 16.
14. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: The Task Force for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed By: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) / S. Priori [и др.] // European Heart Journal. — 2015. — Т. 36, № 41. — С. 2793-2867.
15. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski [et al.] // European Heart Journal. — 2016. — Vol. 37, № 27. — p. 2129-2200.
16. A Novel Lamin A/C Gene Missense Mutation (445 V > E) in Immunoglobulin-Like Fold Associated With Left Ventricular Non-Compaction / Z. Liu [et al.] // Europace. — 2016. — Vol. 18, № 4. — p. 617-622.
17. A Novel RYR2 Loss-Of-Function Mutation (I4855M) Is Associated With Left Ventricular Non-Compaction and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia / T. Roston [et al.] // Journal of Electrocardiology. — 2017. — Vol. 50, № 2. — p. 227-233.
18. A Novel X-linked Gene, G4.5. Is Responsible for Barth Syndrome / S. Bione [et al.] // Nature Genetics. — 1996. — Vol. 12, № 4. — p. 385-389.
19. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Left Ventricular Non-Compaction in Adults / S. Ross [et al.] // European Heart Journal. — 2020. — Vol. 41, № 14. — p. 1428-1436.
20. Abela, M. Left Ventricular Trabeculations in Athletes: Epiphenomenon or Phenotype of Disease / M. Abela, A. D'Silva // Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. — 2018. — Vol. 20, № 100.
21. Aborted Sudden Cardiac Death Revealing Isolated Noncompaction of the Left Ventricle in a Patient With wolff-Parkinson-white Syndrome / J. Fichet [et al.] // Pacing and Clinical Electrophysiology. — 2007. — Vol. 30, № 3. — p. 444-447.

22. Angelini, P. Can Left Ventricular Noncompaction Be Acquired, and Can It Disappear? / P. Angelini // *Texas Heart Institute Journal*. — 2017. — T. 44, № 4. — p. 264-265.
23. Anomalous Ventricular Myocardial Patterns in a Child With Complex Congenital Heart Disease / R. Feldt [et al.] // *American Journal of Cardiology*. — 1969. — Vol. 23, № 5. — p. 732-734.
24. Apparent Idiopathic Ventricular Tachycardia Associated With Isolated Ventricular Noncompaction / N. Derval [et al.] // *Heart Rhythm*. — 2009. — Vol. 6, № 3. — p. 385-388.
25. Arbustini, E. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Cardiomyopathy or a Trait Shared by Different Cardiac Diseases? / E. Arbustini, F. Weidemann, J. Hall // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2014. — Vol. 64, № 17. — p. 1840-1850.
26. Arrhythmogenic Noncompaction Cardiomyopathy: Is There an Echocardiographic Phenotypic Overlap of Two Distinct Cardiomyopathies? / D. Aras [et al.] // *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. — 2015. — Vol. 23, № 3. — p. 186-190.
27. Atrial Fibrillation in Left Ventricular Noncompaction With and Without Neuromuscular Disorders Is Associated With a Poor Prognosis / C. Stöllberger [et al.] // *International Journal of Cardiology*. — 2009. — Vol. 133, № 1. — p. 41-45.
28. Bennett, C. The Current Approach to Diagnosis and Management of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Review of the Literature / C. Bennett, R. Freudenberger // *Cardiology Research and Practice*. — 2016. — Vol. 2016, № 5172308.
29. Bowles, N. The "Final Common Pathway" Hypothesis and Inherited Cardiovascular Disease. The Role of Cytoskeletal Proteins in Dilated Cardiomyopathy / N. Bowles, K. Bowles, J. Towbin // *Herz*. — 2000. — Vol. 25, № 3. — p. 168-75.
30. Brosnan, M. Differentiating Athlete's Heart From Cardiomyopathies - The Left Side / M. Brosnan, D. Rakhit // *Heart, Lung and Circulation*. — 2018. — Vol. 27, № 9. — p. 1052-1062.
31. Captur, G. Left Ventricular Non-Compaction: Genetic Heterogeneity, Diagnosis and Clinical Course / G. Captur, P. Nihoyannopoulos // *International Journal of Cardiology*. — 2010. — Vol. 140, № 2. — p. 145-153.
32. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in a Patient With Noncompaction of Ventricular Myocardium / X. Liu [et al.] // *Clinical Imaging*. — 2008. — Vol. 32, № 3. — p. 223-226.
33. Cardiac Phenotypes, Genetics, and Risks in Familial Noncompaction Cardiomyopathy / J. van Waning [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2019. — Vol. 73, № 13. — p. 1601-1611.
34. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry / J. Jefferies [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. — 2015. — T. 21, № 11. — C. 877-884.

35. Cho, H. Left Ventricular Non-Compaction Progression to Dilated Cardiomyopathy Following Acute Myocarditis in an Early Infant Twin / H. Cho, J. Ma // *Minerva Pediatrica*. — 2015. — Vol. 67, № 2. — p. 199-202.
36. Classification of the Cardiomyopathies: A Position Statement From the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / P. Elliott [et al.] // *European Heart Journal*. — 2008. — Vol. 29, № 2. — p. 270-276.
37. Clinical Features of Isolated Noncompaction of the Ventricular Myocardium: Long-Term Clinical Course, Hemodynamic Properties, and Genetic Background / F. Ichida [и др.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 1999. — T. 34, № 1. — С. 233-240.
38. Clinical Features of Isolated Ventricular Noncompaction in Adults Long-Term Clinical Course, Echocardiographic Properties, and Predictors of Left Ventricular Failure / D. Aras [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. — 2006. — Vol. 12, № 9. — p. 726-733.
39. Clinical Genetics and Outcome of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy / F. Sedaghat-Hamedani [et al.] // *European Heart Journal*. — 2017. — Vol. 38, № 46. — p. 3449-3460.
40. Clinical Implications of Sarcomere and Nonsarcomere Gene Variants in Patients With Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy / S. Li [et al.] // *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. — 2019. — Vol. 7, № 9. — 874 p.
41. Clinical Usefulness of Gated technetium-99m Sestamibi Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography With Phase Analysis for the Management of Patients With Isolated Ventricular Noncompaction / N. Takahashi [et al.] // *Journal of Cardiology Cases*. — 2014. — Vol. 11, № 4. — p. 101-104.
42. Comparison of Systolic and Diastolic Criteria for Isolated LV Noncompaction in CMR / R. Stacey [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. — 2013. — Vol. 6, № 9. — p. 931-940.
43. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; And Council on Epidemiology and Prevention / B. Maron [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 14. — p. 1807-1816.
44. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. / A. Caforio [et al.] // *Eur Heart J*. — 2013. — Vol. 34, № 33. — p. 2636-2648.

45. Delayed Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Isolated Noncompaction of Ventricular Myocardium / I. Eitel [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. — 2008. — Vol. 97, № 4. — p. 277-279.
46. Desmoplakin Truncations and Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Characterizing a Phenotype / J. López-Ayala [et al.] // *Europace*. — 2014. — Vol. 16, № 12. — p. 1838-1846.
47. Diagnosis of Left Ventricular Noncompaction by Computed Tomography / M. Benjamin [et al.] // *Proceedings / Baylor University Medical Center*. — 2012. — Vol. 25, № 4. — p. 354-356.
48. Diagnosis of Left-Ventricular Non-Compaction in Patients With Left-Ventricular Systolic Dysfunction: Time for a Reappraisal of Diagnostic Criteria? / S. Kohli [et al.] // *European Heart Journal*. — 2008. — Vol. 29, № 1. — p. 89-95.
49. Diagnostic Value of Rigid Body Rotation in Noncompaction Cardiomyopathy / B. van Dalen [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. — 2011. — Vol. 24, № 5. — p. 548-555.
50. Different Types of Cardiomyopathy Associated With Isolated Ventricular Noncompaction / E. Biagini [et al.] // *American Journal of Cardiology*. — 2006. — Vol. 98, № 6. — p. 821-824.
51. Dual Epicardial Ventricular Tachycardia: A Tale of Two VTs / B. Glover [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. — 2012. — Vol. 35, № 1. — p. 1-5.
52. Dusek, J. Postnatal Persistence of Spongy Myocardium With Embryonic Blood Supply / J. Dusek, B. Ostádal, M. Duskova // *Archives of Pathology*. — 1975. — Vol. 99, № 6. — p. 312-317.
53. Echocardiographic and Pathoanatomical Characteristics of Isolated Left Ventricular Non-Compaction: A Step Towards Classification as a Distinct Cardiomyopathy / R. Jenni [et al.] // *Heart*. — 2001. — Vol. 86, № 6. — p. 666-671.
54. Echocardiography Fails to Detect Left Ventricular Noncompaction in a Cohort of Patients With Noncompaction on Cardiac Magnetic Resonance Imaging / S. Diwadkar [et al.] // *Clinical Cardiology*. — 2017. — Vol. 40, № 6. — p. 364-369.
55. Effects of Cardiac Resynchronisation Therapy on Dilated Cardiomyopathy With Isolated Ventricular Non-Compaction / M. Bertini [et al.] // *Heart*. — 2011. — Vol. 97, № 4. — p. 295-300.
56. Effects of β -blocker Therapy on Electrocardiographic and Echocardiographic Characteristics of Left Ventricular Noncompaction / J. Li [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. — 2015. — Vol. 104, № 3. — p. 241-249.

57. Electrocardiography Characteristics of Isolated Non-Compaction of Ventricular Myocardium in Japanese Adult Patients / M. Shoji [et al.] // *Circulation Journal*. — 2010. — Vol. 74, № 7. — p. 1431-1435.
58. Engberding, R. Identification of a Rare Congenital Anomaly of the Myocardium by Two-Dimensional Echocardiography: Persistence of Isolated Myocardial Sinusoids / R. Engberding, F. Bender // *American Journal of Cardiology*. — 1984. — Vol. 53, № 11. — p. 1733-1734.
59. Epicardial Induction of Fetal Cardiomyocyte Proliferation via a Retinoic Acid-Inducible Trophic Factor / T. Chen [et al.] // *Developmental Biology*. — 2002. — Vol. 250, № 1. — p. 198-207.
60. Estimation of Prevalence of the Left Ventricular Noncompaction Among Adults / R. Ronderos [et al.] // *American Journal of Cardiology*. — 2016. — Vol. 118, № 6. — p. 901-905.
61. Ethnic Differences in Ventricular Hypertrabeculation on Cardiac MRI in Elite Football Players / T. Luijckx [et al.] // *Netherlands Heart Journal*. — 2012. — Vol. 20, № 10. — p. 389-395.
62. Exercise-induced Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia in a Patient With Isolated Left Ventricular Noncompaction / T. Güvenç [и др.] // *ISRN Cardiology*. — 2011.
63. Familial Dilated Cardiomyopathy and Isolated Left Ventricular Noncompaction Associated With Lamin A/C Gene Mutations / M. Hermida-Prieto [et al.] // *American Journal of Cardiology*. — 2004. — Vol. 94, № 1. — p. 50-54.
64. Familial Isolated Noncompaction of the Left Ventricular Myocardium / K. Kurosaki [et al.] // *Cardiology*. — 1999. — Vol. 91, № 1. — p. 69-72.
65. Fazel, P. Three-year Outcomes and Cost Analysis in Patients Receiving 64-slice Computed Tomographic Coronary Angiography for Chest Pain / P. Fazel, M. Peterman, J. Schussler // *American Journal of Cardiology*. — 2009. — Vol. 104, № 4. — p. 498-500.
66. Finsterer, J. Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Cardiac, Neuromuscular, and Genetic Factors / J. Finsterer, C. Stöllberger, J. Towbin // *Nature Reviews Cardiology*. — 2017. — Vol. 14, № 4. — p. 224-237.
67. Finsterer, J. Neuromuscular Implications in Left Ventricular hypertrabeculation/noncompaction / J. Finsterer, C. Stöllberger, G. Blazek // *International Journal of Cardiology*. — 2006. — Vol. 110, № 3. — p. 288-300.
68. Finsterer, J. Regression of Left Ventricular hypertrabeculation/noncompaction / J. Finsterer, C. Stöllberger // *Journal of Cardiology*. — 2016. — Vol. 68, № 4. — p. 357-358.
69. Frequency of Asymptomatic Disease Among Family Members With Noncompaction Cardiomyopathy / K. Caliskan [et al.] // *American Journal of Cardiology*. — 2012. — Vol. 110, № 10. — p. 1512-1517.

70. Frequency of Stroke and Embolism in Left Ventricular hypertrabeculation/noncompaction / C. Stöllberger [et al.] // *American Journal of Cardiology*. — 2011. — Vol. 108, № 7. — p. 1021-1023.
71. Gandhi, R. Isolated Noncompaction of the Left Ventricular Myocardium Diagnosed Upon Cardiovascular Multidetector Computed Tomography / R. Gandhi, G. Sarraf, M. Budoff // *Texas Heart Institute Journal*. — 2010. — Vol. 37, № 3. — p. 374-375.
72. Genotype-Positive Status Is Associated With Poor Prognoses in Patients With Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy / S. Li [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. — 2018. — Vol. 7, № 20.
73. Goud, A. A Rare Form of Cardiomyopathy: Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy / A. Goud, S. Padmanabhan // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. — 2016. — Vol. 6, № 1.
74. Grant, R. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child / R. Grant // *Heart*. — 1926. — Vol. 13. — p. 273-283
75. Hany, T. MR Appearance of Isolated Noncompaction of the Left Ventricle / T. Hany, R. Jenni, J. Debatin // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. — 1997. — Vol. 7, № 2. — p. 437-438.
76. HCN4 Mutations in Multiple Families With Bradycardia and Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy / A. Milano [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2014. — Vol. 64, № 8. — p. 745-756.
77. Heart Transplant Outcomes in Patients With Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy / S. Al-Kindi [et al.] // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2015. — T. 34, № 6. — p. 761-765.
78. Heredity in Primary Endocardial Fibroelastosis / M. Westwood [et al.] // *British Heart Journal*. — 1975. — Vol. 37, № 10. — p. 1077-1084.
79. Hillman, S. A Meta-Analysis of in Vivo Vertebrate Cardiac Performance: Implications for Cardiovascular Support in the Evolution of Endothermy / S. Hillman, M. Hedrick // *Journal of Experimental Biology*. — 2015. — T. 218, № 8. — C. 1143-1150.
80. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / M. Ackerman [et al.] // *EP Europace*. — 2011. — T. 13, № 8. — p. 1077-1109
81. Ichida, F. Left Ventricular Noncompaction - Risk Stratification and Genetic Consideration / F. Ichida // *Journal of Cardiology*. — 2020. — Vol. 75, № 1. — p. 1-9.

82. Incessant Slow Bundle Branch Reentrant Ventricular Tachycardia in a Young Patient With Left Ventricular Noncompaction / S. Barra [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. — 2013. — Vol. 32, № 6. — p. 523-529.
83. Increased Left Ventricular Trabeculation in Highly Trained Athletes: Do We Need More Stringent Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Non-Compaction in Athletes? / S. Gati [et al.] // *Heart*. — 2013. — Vol. 99, № 6. — p. 401-408.
84. Indications and Outcome of Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary and Secondary Prophylaxis in Patients With Noncompaction Cardiomyopathy / K. Caliskan [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. — 2011. — Vol. 22, № 8. — p. 898-904.
85. Interobserver Agreement of the Echocardiographic Diagnosis of LV Hypertrabeculation/Noncompaction / C. Stöllberger [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. — 2015. — Vol. 8, № 11. — p. 1252-1257.
86. Isolated Left Ventricular Noncompaction as a Cause for Heart Failure and Heart Transplantation: A Single Center Experience / T. Kovacevic-Preradovic [et al.] // *Cardiology*. — 2009. — Vol. 112, № 2. — p. 158-164.
87. Isolated Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy Diagnosed by Transesophageal Echocardiography / T. Bhat [et al.] // *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. — 2011. — № 5. — p. 23-27.
88. Isolated Left Ventricular Non-Compaction Controversies in Diagnostic Criteria, Adverse Outcomes and Management / P. Thavendiranathan [et al.] // *Heart*. — 2013. — Vol. 99, № 10. — p. 681-689.
89. Isolated Left Ventricular Non-Compaction in Adults: Clinical and Echocardiographic Features in 105 Patients. Results From a French Registry / G. Habib [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. — 2011. — Vol. 13, № 2. — p. 177-185.
90. Isolated Non-Compaction Cardiomyopathy / R. Engberding [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. — 2010. — Vol. 107, № 12. — p. 206-213.
91. Isolated Noncompaction Left Ventricular Myocardium and Polymorphic Ventricular Tachycardia / L. Serés [et al.] // *Clinical Cardiology*. — 2003. — Vol. 26, № 1. — p. 46-48.
92. Isolated Noncompaction of Left Ventricular Myocardium. A Study of Eight Cases / T. Chin [et al.] // *Circulation*. — 1990. — Vol. 82(2):, № 2. — p. 507-513.
93. Isolated Noncompaction of the Left Ventricular Myocardium in Adults: A Systematic Overview / N. Bhatia [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. — 2011. — Vol. 17, № 9. — p. 771-778.
94. Isolated Noncompaction of the Left Ventricular Myocardium in the Adult Is an Autosomal Dominant Disorder in the Majority of Patients / S. Sasse-Klaassen [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. — 2003. — Vol. 119A, № 2. — p. 162-167.

95. Isolated Noncompaction of the Myocardium in Adults / M. Ritter [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. — 1997. — Vol. 72, № 1. — p. 26-31.
96. Isolated Non-Compaction of the Ventricular Myocardium / J. González [et al.] // Anales Espanoles de Pediatria. — 2002. — Vol. 57, № 6. — p. 570-573.
97. Isolated Noncompaction of the Ventricular Myocardium: Clinical and Molecular Aspects of a Rare Cardiomyopathy / E. Zambrano [et al.] // Laboratory Investigation. — 2002. — Vol. 82, № 2. — p. 117-122.
98. Isolated Noncompaction of the Ventricular Myocardium: Contrast Echocardiographic Findings and Review of the Literature / B. Koo [et al.] // Echocardiography. — 2002. — Vol. 19, № 2. — p. 153-156.
99. Isolated Noncompaction of Ventricular Myocardium Associated With Fatal Ventricular Fibrillation / K. Yasukawa [et al.] // Pediatric Cardiology. — 2001. — Vol. 22, № 6. — p. 512-514.
100. Isolated Ventricular Non-Compaction in Adults With Idiopathic Cardiomyopathy: Cardiac Magnetic Resonance and Pathologic Characterization of the Anomaly / D. Ivan [et al.] // Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2005. — Vol. 24, № 6. — p. 781-786.
101. Isolated Ventricular Noncompaction in Patients With Chronic Renal Failure / N. Markovic [et al.] // Clinical Nephrology. — 2008. — Vol. 70, № 1. — p. 72-76.
102. Isolated Ventricular Noncompaction Is Associated With Coronary Microcirculatory Dysfunction / R. Jenni [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. — 2002. — Vol. 39(3):450-4, № 3. — p. 450-454.
103. Isolated ventricular noncompaction mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – a study of nine patients / E.K. Wlodarska [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 145, №1. – p. 107–111.
104. Kayvanpour, E. Clinical and Genetic Insights Into Non-Compaction: A Meta-Analysis and Systematic Review on 7598 Individuals / E. Kayvanpour // Clinical Research in Cardiology. — 2019. — Vol. 108, № 11. — p. 1297-1308.
105. Key Questions Relating to Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Is the Emperor Still Wearing Any Clothes? / R. Anderson [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. — 2017. — Vol. 33, № 6. — p. 747-757.
106. Left Ventricular hypertrabeculation/noncompaction With Epilepsy, Other Heart Defects, Minor Facial Anomalies and New Copy Number Variants / B. Nagel [et al.] // BMC Medical Genetics. — 2012. — Vol. 13:60.

107. Left Ventricular Non-Compaction and Hypertrabeculation in the Athlete: Distinguishing Between Pathology and Physiology / F. D'Ascenzi [et al.] // *International Journal of Cardiology*. — 2015. — Vol. 190. — p. 122-123.
108. Left Ventricular Non-Compaction Associated With Hypertrophic Cardiomyopathy in the Same Patient / L. Laaroussi [et al.] // *Kardiologia polska*. — 2017. — Vol. 75, № 4. — 397 p.
109. Left Ventricular Noncompaction Associated With Hypertrophic Cardiomyopathy: Echocardiographic Diagnosis and Genetic Analysis of a New Pedigree in China / L. Yuan [et al.] // *International Journal of Cardiology*. — 2014. — Vol. 174, № 2. — p. 249-259.
110. Left Ventricular Non-Compaction in Athletes: To Play or Not to Play / E. Coris [et al.] // *Sports Medicine*. — 2016. — Vol. 46, № 9. — p. 1249-1259.
111. Left Ventricular Noncompaction in Patients With β -thalassemia: Uncovering a Previously Unrecognized Abnormality / A. Piga [et al.] // *American Journal of Hematology*. — 2012. — Vol. 87, № 12. — p. 1079-1083.
112. Left Ventricular Noncompaction or Hypertrophic Cardiomyopathy? Both! / B. Brochado [et al.] // *Acta Cardiologica*. — 2018. — Vol. 73, № 2. — p. 185-186.
113. Left Ventricular Noncompaction: A Pathological Study of 14 Cases / A. Burke [et al.] // *Human Pathology*. — 2005. — Vol. 36, № 4. — p. 403-411.
114. Left Ventricular Noncompaction: A Proposal of New Diagnostic Criteria by Multidetector Computed Tomography / G. Melendez-Ramirez [et al.] // *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. — 2012. — Vol. 6(5);, № 5. — p. 346-354.
115. Left Ventricular Noncompaction: Cause or Consequence of Myocardial Disease? A Case Report and Literature Review / V. Loria [et al.] // *Cardiology*. — 2019. — Vol. 143, № 3-4. — p. 100-104.
116. Left Ventricular Non-Compaction: Insights From Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging / S. Petersen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2005. — Vol. 46, № 1. — p. 101-105.
117. Left Ventricular Non-Noncompaction: The Mitral Valve Prolapse of the 21st Century? / G. Captur [et al.] // *International Journal of Cardiology*. — 2013. — Vol. 164, № 1. — p. 3-6.
118. Left Ventricular Twist in Left Ventricular Noncompaction / F. Peters [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. — 2014. — Vol. 15, № 1. — p. 48-55.
119. Long QT Syndrome and Left Ventricular Noncompaction in 4 Family Members Across 2 Generations With KCNQ1 Mutation / M. Kharbanda [et al.] // *European Journal of Medical Genetics*. — 2017. — Vol. 60, № 5. — p. 233-238.

120. Long-term Follow-Up of 34 Adults With Isolated Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Cardiomyopathy With Poor Prognosi / E. Oechslin [и др.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2000. — T. 36, № 2. — С. 493-500.
121. Long-Term Prognosis of Patients With Left Ventricular Noncompaction - Comparison Between Infantile and Juvenile Types / C. Wang [et al.] // *Circulation Journal*. — 2017. — Vol. 81, № 5. — p. 694-670.
122. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Noncompaction: A Prospective Multicenter Study / D. Andreini [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2016. — Vol. 68, № 20. — p. 2166-2181.
123. Measurement of Trabeculated Left Ventricular Mass Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Left Ventricular Non-Compaction / A. Jacquier [et al.] // *European Heart Journal*. — 2010. — Vol. 31, № 9. — p. 1098-1104.
124. Miyake, C. Arrhythmias in Left Ventricular Noncompaction / C. Miyake, J. Kim // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. — 2015. — Vol. 7, № 2. — p. 319-330.
125. Mortality and Sudden Death in Pediatric Left Ventricular Noncompaction in a Tertiary Referral Center / S. Brescia [et al.] // *Circulation*. — 2013. — Vol. 127, № 22. — p. 2202-2208.
126. MR Imaging Features of Ventricular Noncompaction: Emphasis on Distribution and Pattern of Fibrosis / M. Dursun [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2010. — Vol. 74, № 1. — p. 147-151.
127. MRI of Subendocardial Perfusion Deficits in Isolated Left Ventricular Noncompaction / R. Soler [et al.] // *Journal of Computer Assisted Tomography*. — 2002. — Vol. 26, № 3. — p. 373-375.
128. Multiple Left Ventricular Thrombi in a Patient With Left Ventricular Noncompaction / C. Cevik [et al.] // *Texas Heart Institute Journal*. — 2012. — Vol. 39, № 4. — p. 550-553.
129. Mutations in Cypher/ZASP in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Left Ventricular Non-Compaction / M. Vatta [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2003. — Vol. 42, № 11. — p. 2014-2027.
130. Mutations in Sarcomere Protein Genes in Left Ventricular Noncompaction / S. Klaassen [et al.] // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117, № 22. — p. 2893-2901.
131. Myocardial Fibrosis in Isolated Left Ventricular Non-Compaction and Its Relation to Disease Severity / G. Nucifora [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. — 2011. — Vol. 13, № 2. — p. 170-176.
132. Myocardial Ischaemia in Children With Isolated Ventricular Non-Compaction / G. Junga [et al.] // *European Heart Journal*. — 1999. — Vol. 20, № 12. — p. 910-916.

133. Myocarditis in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Presenting Acute Clinical Deterioration / A. Frustaci [et al.] // *European Heart Journal*. — 2007. — Vol. 28, № 6. — p. 733-740.
134. Natural History and Familial Characteristics of Isolated Left Ventricular Non-Compaction / R. Murphy [et al.] // *European Heart Journal*. — 2005. — Vol. 26, № 2. — p. 187-192.
135. Neuromuscular Comorbidity, Heart Failure, and Atrial Fibrillation as Prognostic Factors in Left Ventricular hypertrabeculation/noncompaction / C. Stöllberger [et al.] // *Herz*. — 2015. — Vol. 40, № 6. — p. 906-911.
136. New-onset Heart Failure Due to Heart Muscle Disease in Childhood: A Prospective Study in the United Kingdom and Ireland / R. Andrews [et al.] // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117, № 1. — p. 79-84.
137. Non-compact Myocardium Assessment by Cardiac Magnetic Resonance: Dependence on Image Analysis Method / V. Positano [et al.] // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. — 2018. — Vol. 34, № 8. — p. 1227-1238.
138. Noncompaction of the Ventricular Myocardium and Polycystic Kidney Disease: A Case Report / K. Fukino [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2016. — Vol. 67, № 6. — p. 945-948.
139. Noncompaction of the Ventricular Myocardium Combined With Polycystic Kidney Disease / J. Moon [et al.] // *Heart and vessels*. — 2006. — Vol. 21, № 3. — p. 195-198.
140. Novel Gene Mutations in Patients With Left Ventricular Noncompaction or Barth Syndrome / F. Ichida [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103(9):1256-63, № 9. — p. 1256-1263.
141. Novel Genetic Triggers and Genotype-Phenotype Correlations in Patients With Left Ventricular Noncompaction / K. Miszalski-Jamka [et al.] // *Circulation. Cardiovascular Genetics*. — 2017. — Vol. 10, № 4.
142. Oechslin, E. Left Ventricular Non-Compaction Revisited: A Distinct Phenotype With Genetic Heterogeneity? / E. Oechslin, R. Jenni // *European Heart Journal*. — 2011. — Vol. 32, № 12. — p. 1446-1456.
143. Oechslin, E. Left Ventricular Noncompaction: From Physiologic Remodeling to Noncompaction Cardiomyopathy / E. Oechslin, R. Jenni // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2018. — Vol. 71, № 7. — p. 723-726.
144. Okumura, T. Unsolved Issue in Left Ventricular Noncompaction: Is the Strange Form of Myocardium Congenital or Acquired? / T. Okumura, T. Murohara // *Cardiology*. — 2019. — Vol. 143, № 3-4. — p. 105-106.

145. Paradoxical Contributions of Non-Compacted and Compacted Segments to Global Left Ventricular Dysfunction in Isolated Left Ventricular Noncompaction / C. Lofiego [et al.] // *American Journal of Cardiology*. — 2006. — Vol. 97, № 5. — p. 738-741.
146. Patil, K. Left Ventricular Non-Compaction With Viral Myocarditis: A Rare Presentation of a Rarer Disease / K. Patil, S. Salagre, S. Itolika // *Journal of the Association of Physicians of India*. — 2014. — Vol. 62, № 3. — p. 261-263.
147. Paun, B. Relationship Between the Left Ventricular Size and the Amount of Trabeculations / B. Paun, B. Bijmens, C. Butakoff // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. — 2018. — Vol. 34, № 3.
148. Persisting Myocardial Sinusoids of Both Ventricles as an Isolated Anomaly: Echocardiographic, Angiographic, and Pathologic Anatomical Findings / R. Jenni [et al.] // *CardioVascular and Interventional Radiology*. — 1986. — Vol. 9, № 3. — p. 127-131.
149. Pignatelli, R. Clinical Characterization of Left Ventricular Noncompaction in Children: A Relatively Common Form of Cardiomyopathy / R. Pignatelli // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108, № 21. — p. 2672-2678.
150. Predictors of Adverse Outcome in Adolescents and Adults With Isolated Left Ventricular Noncompaction / M. Greutmann [et al.] // *American Journal of Cardiology*. — 2012. — Vol. 109, № 2. — p. 276-281.
151. Prevalence and Characteristics of Left Ventricular Noncompaction in a Community Hospital Cohort of Patients With Systolic Dysfunction / R. Sandhu [et al.] // *Echocardiography*. — 2008. — Vol. 25, № 1. — p. 8-12.
152. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: A CMR Study / M. Amzulescu [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. — 2015. — Vol. 8, № 8. — p. 934-946.
153. Prolonged Left Ventricular Twist in Cardiomyopathies: A Potential Link Between Systolic and Diastolic Dysfunction / G. Pacileo [et al.] // *European Journal of Echocardiography*. — 2011. — Vol. 12(11):841-, № 11. — p. 841-849.
154. Prominent Left Ventricular Trabeculations in Competitive Athletes: A Proposal for Risk Stratification and Management / S. Caselli [et al.] // *International Journal of Cardiology*. — 2016. — № 223. — p. 590-595.
155. Pujadas, S. Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy: CMR and Pathology Findings / S. Pujadas, R. Bordes, A. Bayes-Genis // *Heart*. — 2005. — Vol. 91, № 5. — 582 p.
156. Q-fever Associated Myocarditis in a 14-year-old Boy / J. Pfammatter [et al.] // *Zeitschrift für Kardiologie*. — 1995. — Vol. 84, № 11. — p. 947-950.

157. Quantification of Left Ventricular Noncompaction and Trabecular Delayed Hyperenhancement With Cardiac MRI: Correlation With Clinical Severity / J. Dodd [et al.] // *American journal of roentgenology*. — 2007. — Vol. 189, № 4. — p. 974-980.
158. Quantification of Left Ventricular Trabeculae Using Fractal Analysis / G. Captur [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. — 2013. — Vol. 15, № 1. — 36 p.
159. Rabelo, C. Systemic Lupus Erythematosus and Transient Left Ventricular Noncompaction / C. Rabelo // *Acta Reumatológica Portuguesa*. — 2014. — Vol. 39, № 3. — p. 274-276.
160. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. Lang [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. — 2015. — Vol. 28, № 1. — p. 1-39.
161. Reduced Left Ventricular Compacta Thickness: A Novel Echocardiographic Criterion for Non-Compaction Cardiomyopathy / C. Gebhard [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. — 2012. — Vol. 25, № 10. — p. 1050-1057.
162. Reduced Regional Systolic Function Is Not Confined to the Noncompact Segments in Noncompaction Cardiomyopathy / A. Nemes [et al.] // *International Journal of Cardiology*. — 2009. — Vol. 134, № 3. — p. 366-370.
163. Reproducibility of Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Noncompaction / S. Saleeb [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. — 2012. — Vol. 25, № 2. — p. 194-202.
164. Requirement for Neuregulin Receptor erbB2 in Neural and Cardiac Development / K. Lee [et al.] // *Nature*. — 1995. — Vol. 378, № 6555. — p. 394-398.
165. Reversible De Novo Left Ventricular Trabeculations in Pregnant Women: Implications for the Diagnosis of Left Ventricular Noncompaction in Low-Risk Populations / S. Gati [et al.] // *Circulation*. — 2014. — Vol. 130, № 6. — p. 475-483.
166. Santoro, F. Multiple Morphology Ventricular Tachycardia in Non-Compaction Cardiomyopathy: Multi-Modal Imaging / F. Santoro, V. Manuppelli, N. Brunetti // *Europace*. — 2013. — Vol. 15, № 2. — 304 p.
167. Sarcomere Gene Mutations in Isolated Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy Do Not Predict Clinical Phenotype / S. Probst [et al.] // *Circulation. Cardiovascular Genetics*. — 2011. — Vol. 4, № 4. — p. 367-374.
168. SCN5A Variants in Japanese Patients With Left Ventricular Noncompaction and Arrhythmia / L. Shan [et al.] // *Molecular Genetics and Metabolism*. — 2008. — Vol. 93, № 4. — p. 468-474.

169. Sedmera, D. Embryogenesis of the Heart Muscle / D. Sedmera, T. McQuinn // *Heart Failure Clinics*. — 2008. — Vol. 4, № 3. — p. 235-245.
170. Speckle Myocardial Imaging Modalities for Early Detection of Myocardial Impairment in Isolated Left Ventricular Non-Compaction / D. Bellavia [et al.] // *Heart*. — 2010. — Vol. 96, № 6. — p. 440-447.
171. Srivastava, D. A Genetic Blueprint for Cardiac Development / D. Srivastava, E. Olson // *Nature*. — 2000. — Vol. 407, № 6801. — p. 221-226.
172. Stöllberger, C. Arrhythmias and Left Ventricular Hypertrabeculation /noncompaction / C. Stöllberger, J. Finsterer // *Current Pharmaceutical Design*. — 2010. — Vol. 16, № 26. — p. 2880-2894.
173. Stöllberger, C. CHADS2- And CHA2DS2VASc Scores and Embolic Risk in Left Ventricular hypertrabeculation/noncompaction / C. Stöllberger, C. Wegner, J. Finsterer // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. — 2013. — Vol. 22, № 6. — p. 709-712.
174. Stöllberger, C. Disappearance of Left Ventricular hypertrabeculation/noncompaction After Biventricular Pacing in a Patient With Polyneuropathy / C. Stöllberger, H. Keller, J. Finsterer // *Journal of Cardiac Failure*. — 2007. — Vol. 13, № 3. — p. 11-14.
175. Stöllberger, C. Left Ventricular hypertrabeculation/noncompaction and Association With Additional Cardiac Abnormalities and Neuromuscular Disorders / C. Stöllberger, J. Finsterer, G. Blazek // *American Journal of Cardiology*. — 2002. — Vol. 90, № 8. — p. 899-902.
176. Stöllberger, C. Left Ventricular hypertrabeculation/noncompaction, Cardiac Phenotype, and Neuromuscular Disorders / C. Stöllberger, C. Wegner, J. Finsterer // *Herz*. — 2019. — Vol. 44, № 7. — p. 659-665.
177. Supraventricular Arrhythmias in Noncompaction of Left Ventricle: Is This a Frequent Complication? / G. Fazio [et al.] // *International Journal of Cardiology*. — 2008. — Vol. 127, № 2. — p. 255-256.
178. Syndromic Non-Compaction of the Left Ventricle: Associated Chromosomal Anomalies / M. Digilio [et al.] // *Clinical Genetics*. — 2013. — Vol. 84, № 4. — p. 362-367.
179. Targeted Panel Sequencing in Adult Patients With Left Ventricular Non-Compaction Reveals a Large Genetic Heterogeneity / P. Richard [et al.] // *Clinical Genetics*. — 2019. — Vol. 95, № 3. — p. 356-367.
180. Teo, L. Evolving Approaches to Genetic Evaluation of Specific Cardiomyopathies / L. Teo, R. Moran, W. Tang // *Current Heart Failure Reports*. — 2015. — Vol. 12, № 6. — p. 339-349.

181. The Effect of Trabeculae Carneae on Left Ventricular Diastolic Compliance: Improvement in Compliance With Trabecular Cutting / D. Halaney [et al.] // *Journal of Biomechanical Engineering*. — 2017. — Vol. 139, № 3. — p. 0310121-0310128.
182. The Hypertrabeculated (Noncompacted) Left Ventricle Is Different From the Ventricle of Embryos and Ectothermic Vertebrates / B. Jensen [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2016. — Vol. 1863, № 7. — p. 1696-1706.
183. The Importance of Genetic Counseling, DNA Diagnostics, and Cardiologic Family Screening in Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy / Y. Hoedemaekers [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetic*. — 2010. — Vol. 3, № 3. — p. 232-239.
184. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians / E. Arbustini [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2014. — Vol. 64, № 3. — p. 304-18.
185. The Relationship of Left Ventricular Trabeculation to Ventricular Function and Structure Over a 9.5-year Follow-Up: The MESA Study / F. Zemrak [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2014. — Vol. 64, № 19. — p. 1971-1980.
186. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / L. Cooper [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 2007. — Vol. 50, № 19. — p. 1914-1931.
187. The Symptom Complex of Familial Sinus Node Dysfunction and Myocardial Noncompaction Is Associated With Mutations in the HCN4 Channel / P. Schweizer [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2014. — Vol. 64, № 8. — p. 757-767.
188. Towbin, J. Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases, and Inborn Errors of Metabolism / J. Towbin, J. Jefferies // *Circulation Research*. — 2017. — Vol. 121, № 7. — p. 838-854.
189. Towbin, J. Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy / J. Towbin, A. Lorts, J. Jefferies // *Lancet*. — 2015. — Vol. 386, № 9995. — p. 813-825.
190. Towbin, J. Left Ventricular Noncompaction: A New Form of Heart Failure / J. Towbin // *Heart Failure Clinics*. — 2010. — Vol. 6, № 4. — p. 453-469.
191. Trabeculated (Noncompacted) and Compact Myocardium in Adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / N. Kawel [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. — 2012. — Vol. 5, № 3. — p. 357-366.
192. Transthoracic Real-Time Three-Dimensional Echocardiography in the Diagnosis and Description of Noncompaction of Ventricular Myocardium / G. Baker [et al.] // *Echocardiography*. — 2006. — Vol. 23, № 6. — p. 490-494.

193. Two cardiomyopathies in one heart / O. Tufekcioglu [et al.] // *Echocardiography*. — 2006. — Vol. 23, № 6. — p. 519–521.
194. Value of Cardiovascular MR in Diagnosing Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and in Discriminating Between Other Cardiomyopathies / M. Grothoff [et al.] // *European Radiology*. — 2012. — Vol. 22, № 12. — p. 2699-2709.
195. Ventricular Arrhythmias Associated with Left Ventricular Non Compaction: Electrophysiological Characteristics, Mapping, and Ablation / B. Muser [et al.] // *Heart Rhythm*. — 2017. — Vol. 14, № 2. — p. 166-175.
196. Vergani, V. Bridging the Gap Between Hypertrabeculation Phenotype, Noncompaction Phenotype and Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy / V. Vergani, D. Lazzeroni, G. Peretto // *Journal of Cardiovascular Medicine*. — 2020. — Vol. 21, № 3. — p. 192-199.
197. Weiford, B. Noncompaction of the Ventricular Myocardium / B. Weiford, V. Subbarao, K. Mulhern // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, № 24. — p. 2965-2971.
198. Weir-McCall, J. Left Ventricular Noncompaction: Anatomical Phenotype or Distinct Cardiomyopathy? / J. Weir-McCall // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2016. — Vol. 68, № 20. — p. 2157-2165.
199. Which One Is Worse? Acute Myocarditis and Co-existing Non-compaction Cardiomyopathy in the Same Patient / O. Karaca [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. — 2015. — Vol. 9, № 6.
200. Wide Spectrum of Presentation and Variable Outcomes of Isolated Left Ventricular Non-Compaction / C. Lofiego [et al.] // *Heart*. — 2007. — Vol. 93, № 1. — p. 65-71.
201. Wolff-Parkinson-White (WPW) Syndrome in Isolated Noncompaction of the Ventricular Myocardium (INVM) / K. Nihei [et al.] // *Circulation Journal*. — 2004. — Vol. 68, № 1. — p. 82-84.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Информация для пациента

Уважаемый пациент(-ка)!

Вас приглашают принять участие в исследовании в рамках диссертационной работы «Синдром некомпактного миокарда левого желудочка у взрослых: клинические варианты, возможности комплексной диагностики, течение и исходы».

Исследование проводит врач-исследователь Павленко Екатерина Вадимовна под руководством профессора кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России д.м.н. Недоступа Александра Викторовича и профессора кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета д.м.н. Седова Всеволода Парисовича.

Пожалуйста, внимательно прочтите этот документ, в нём содержится информация об исследовании, возможных рисках. Все интересующие Вас вопросы Вы можете обсудить с врачом-исследователем и при желании с близкими людьми. После того, как Вы ознакомитесь с данным документом и примете решение участвовать в исследовании, Вам нужно будет поставить подпись и дату в информированном согласии на двух экземплярах. Один подписанный и датированный экземпляр информации для пациента с формой информированного согласия останется у Вас.

Участие в исследовании добровольное, если Вы откажетесь, или, подписав согласие, измените свое решение в любое время в ходе исследования без объяснения причин, это не повлияет на качество оказания Вам медицинской помощи.

Вас приглашают участвовать в этом исследовании, потому что у Вас установлен диагноз синдрома некомпактного миокарда левого желудочка.

Цель исследования – изучить клинические проявления и оценить возможности комплексной (инструментальной, генетической, морфологической, лабораторной) диагностики синдрома некомпактного миокарда левого желудочка. Основными проявлениями синдрома некомпактного миокарда являются нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность и образование тромбов в полости левого желудочка. В исследовании планируется обследовать 75 человек.

Если Вы согласитесь принять участие в исследовании в рамках стандартных исследований Вам будут проведены следующие анализы и процедуры – анализы крови (общий, биохимический, иммунологический, на уровень гормонов щитовидной железы), ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография.

В рамках научного исследования Вам будут проведена серодиагностика кардиотропной вирусной инфекции (ЦМД НИИ эпидемиологии; лаборатория «ДНК-технология»), анализ крови на антикардиальные антитела (ФНЦ трансплантологии им. В.И.Шумакова), генетическое обследование (генетическое консультирование, ДНК-диагностика), мультиспиральная компьютерная томография сердца с внутривенным контрастированием, в ряде случаев для уточнения диагноза и тактики лечения вам будет предложено проведение магнитно-резонансной томографии сердца с гадолинием (на базе ЛРЦ Росздрава; НЦССХ им. А.Н.Бакулева). При наличии показаний, обусловленных сопутствующей патологией (ИБС, воспалительные заболевания миокарда, предстоящая кардиохирургическая операция), и для назначения соответствующего лечения будет рассматриваться необходимость проведения коронароангиографии, биопсии миокарда по показаниям.

Планируемая продолжительность исследования составляет 2 года. Первое обследование проводится во время настоящей госпитализации, затем через год (с Вами свяжется врач-исследователь) или при ухудшении Вашего самочувствия.

В процессе обследования вам будет проводиться лечение, соответствующее вашему диагнозу.

Возможная польза для Вас от участия в исследовании – получение дополнительной информации о состоянии Вашего здоровья, которая может уточнить диагноз и тем самым повысить эффективность проводимого лечения, возможность корректировать лечение по результатам проводимых в рамках научного исследования обследований.

Возможные риски и неудобства для Вас, связанные с участием в исследовании, могут быть вызваны возникновением аллергических реакций, почечной недостаточности на введение контрастного вещества при проведении мультиспиральной компьютерной томографии сердца, коронароангиографии (при наличии показаний). Проведение каждого исследования будет обсуждаться с Вами отдельно, на проведение исследований, которые сопряжены с определенным риском (компьютерная и магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, коронароангиография, эндомиокардиальная биопсия при подозрении на сопутствующий миокардит), а также связаны с использованием конфиденциальной информации относительно Вас и Вашей семьи (генетическое исследование), Вам будет предложено дать отдельное письменное согласие.

Проведение большинства исследований не потребует материальных затрат с Вашей стороны, кроме тех исследований, которые не проводятся на базе университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им.И.М.Сеченова (анализ крови на кардиотропную вирусную инфекцию на базе НИИ эпидемиологии; лаборатория «ДНК-технология» в соответствии с ценами данной лаборатории). В ряде случаев для уточнения диагноза и тактики лечения Вам будет предложено также выполнение МРТ сердца на базе других учреждений в соответствии с ценами учреждения.

Все сведения, полученные из Вашей медицинской карты, истории болезни, будут рассматриваться как конфиденциальная информация. Вы имеете право получить доступ к информации о состоянии своего здоровья. Результаты данного исследования могут быть опубликованы без указания на Вашу личность.

Контактные телефоны, по которым Вы можете получить дополнительную информацию:

врач-исследователь – Павленко Екатерина Вадимовна, 8(903)522-95-85;

научный руководитель – Недоступ Александр Викторович, 8(495)248-63-53.

Исследование проводится на базе кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Наш адрес: г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6. Университетская клиническая больница №1 Первого МГМУ им.И.М.Сеченова. Телефон 8(499)248-62-33

Спасибо за ваше внимание к этой информации.

Форма информированного согласия

Я _____

прочитал(-а) информацию о научном исследовании «Синдром некомпактного миокарда левого желудочка у взрослых: клинические варианты, возможности комплексной диагностики, течение и исходы» и я согласен(-а) в нем участвовать.

Мне была предоставлена возможность задать любые вопросы о моем участии в исследовании и получить на них ответы, и у меня было достаточно времени, чтобы принять решение о добровольном участии в исследовании.

Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на мое последующее лечение и внимание врачей.

Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Я получил(-а) экземпляр «Информации для пациента с формой информированного согласия».

Ф.И.О. пациента/пациентки

(печатными буквами)

Подпись пациента/пациентки

Дата и время

Ф.И.О. врача-исследователя

(печатными буквами)

Подпись врача-исследователя

Дата и время

Информация для пациента (добровольца)

Уважаемый пациент(-ка)!

Вас приглашают принять участие в исследовании в рамках диссертационной работы «Синдром некомпактного миокарда левого желудочка у взрослых: клинические варианты, возможности комплексной диагностики, течение и исходы».

Исследование проводит врач-исследователь Павленко Екатерина Вадимовна под руководством профессора кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России д.м.н. Недоступа Александра Викторовича и профессора кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета д.м.н. Седова Всеволода Парисовича.

Пожалуйста, внимательно прочтите этот документ, в нём содержится информация об исследовании, возможных рисках. Все интересующие Вас вопросы Вы можете обсудить с врачом-исследователем и при желании с близкими людьми. После того, как Вы ознакомитесь с данным документом и примете решение участвовать в исследовании, Вам нужно будет поставить подпись и дату в информированном согласии на двух экземплярах. Один подписанный и датированный экземпляр информации для пациента с формой информированного согласия останется у Вас.

Участие в исследовании добровольное, если Вы откажетесь, или, подписав согласие, измените свое решение в любое время в ходе исследования без объяснения причин, это не повлияет на качество оказания Вам медицинской помощи.

Вас приглашают участвовать в этом исследовании, что обусловлено обнаружением у Вас избыточно развитых мышечных тяжей (трабекул) в полости левого желудочка, что носит название «повышенная трабекулярность миокарда». Значительное увеличение толщины трабекул носит название синдрома некомпактного миокарда, данных за наличие которого у Вас не получено. Значение обнаруженного у вас состояния по данным медицинской литературы не вполне ясно, в связи с чем Вам показано расширенное обследование и последующее наблюдение.

Цель исследования – изучить клинические проявления и оценить возможности комплексной (инструментальной, генетической, морфологической, лабораторной) диагностики данных состояний (повышенная трабекулярность миокарда и синдром некомпактного миокарда) и выявить различия между ними в плане подходов к наблюдению, лечению. Основными проявлениями синдрома некомпактного миокарда (и, возможно, повышенной трабекулярности) являются нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность и образование тромбов в полости левого желудочка. В исследовании планируется обследовать 75 человек.

Если Вы согласитесь принять участие в исследовании в рамках стандартных исследований Вам будут проведены следующие анализы и процедуры – анализы крови (общий, биохимический, иммунологический, на уровень гормонов щитовидной железы), ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография.

В рамках научного исследования Вам будут проведена серодиагностика кардиотропной вирусной инфекции (ЦМД НИИ эпидемиологии; лаборатория «ДНК-технология»), анализ крови на антикардиальные антитела (ФНЦ трансплантологии им. В.И.Шумакова), генетическое обследование (генетическое консультирование, ДНК-диагностика), мультиспиральная компьютерная томография сердца с внутривенным контрастированием, в ряде случаев для уточнения диагноза и тактики лечения вам будет предложено проведение магнитно-резонансной томографии сердца с гадолинием (на базе ЛРЦ Росздрава; НЦССХ им. А.Н.Бакулева). При наличии показаний, обусловленных сопутствующей патологией (ИБС, воспалительные заболевания миокарда, предстоящая кардиохирургическая операция), и для назначения соответствующего лечения будет рассматриваться необходимость проведения

коронароангиографии, биопсии миокарда (по показаниям). Планируемая продолжительность исследования составляет 2 года. Первое обследование проводится во время настоящей госпитализации, затем через год (с Вами свяжется врач-исследователь) или при ухудшении Вашего самочувствия.

В процессе обследования вам будет проводиться лечение, соответствующее вашему диагнозу.

Возможная польза для Вас от участия в исследовании – получение дополнительной информации о состоянии Вашего здоровья, которая может уточнить диагноз и тем самым повысить эффективность проводимого лечения, проведение коррекции лечения по результатам проводимых в рамках научного исследования обследований.

Возможные риски и неудобства для Вас, связанные с участием в исследовании, могут быть вызваны возникновением аллергических реакций, почечной недостаточности на введение контрастного вещества при проведении мультиспиральной компьютерной томографии сердца, коронароангиографии (при наличии показаний). Проведение каждого исследования будет обсуждаться с Вами отдельно, на проведение исследований, которые сопряжены с определенным риском (компьютерная и магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, коронароангиография, эндомиокардиальная биопсия при подозрении на сопутствующий миокардит), а также связаны с использованием конфиденциальной информации относительно Вас и Вашей семьи (генетическое исследование), Вам будет предложено дать отдельное письменное согласие.

Проведение большинства исследований не потребует материальных затрат с Вашей стороны, кроме тех исследований, которые не проводятся на базе университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им.И.М.Сеченова (анализ крови на маркеры кардиотропной вирусной инфекции на базе НИИ эпидемиологии в соответствии с ценами данной лаборатории). В ряде случаев для уточнения диагноза и тактики лечения Вам будет предложено также выполнение МРТ сердца на базе других учреждений в соответствии с ценами учреждения.

Все сведения, полученные из Вашей медицинской карты, истории болезни, будут рассматриваться как конфиденциальная информация. Вы имеете право получить доступ к информации о состоянии своего здоровья. Результаты данного исследования могут быть опубликованы без указания на Вашу личность.

Контактные телефоны, по которым Вы можете получить дополнительную информацию:

врач-исследователь – Павленко Екатерина Вадимовна, 8(903)522-95-85;

научный руководитель – Недоступ Александр Викторович, 8(495)248-63-53.

Исследование проводится на базе кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Наш адрес: г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6. Университетская клиническая больница №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Телефон 8(499)248-62-33

Спасибо за Ваше внимание к этой информации.

Форма информированного согласия

Я _____

прочитал(-а) информацию о научном исследовании «Синдром некомпактного миокарда левого желудочка у взрослых: клинические варианты, возможности комплексной диагностики, течение и исходы» и я согласен(-а) в нем участвовать.

Мне была предоставлена возможность задать любые вопросы о моем участии в исследовании и получить на них ответы, и у меня было достаточно времени, чтобы принять решение о добровольном участии в исследовании.

Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на мое последующее лечение и внимание врачей.

Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Я получил(-а) экземпляр «Информации для пациента с формой информированного согласия».

Ф.И.О. пациента/пациентки

(печатными буквами)

Подпись пациента/пациентки

Дата и время

Ф.И.О. врача-исследователя

(печатными буквами)

Подпись врача-исследователя

Дата и время

