

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

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Недоступ Александр Викторович
Седов Всеволод Парисович

Официальные оппоненты:

Алёхин Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, профессор кафедры

Веселова Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория рентгеновской компьютерной томографии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «11» мая 2021 г. в «12.00» часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » 2021 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

С начала активного изучения избыточной трабекулярности миокарда ЛЖ прошло чуть больше 30 лет [Engberding R.,1984, Jenni R.,1986, Chin T.,1990], и до сих пор нет единого мнения о том, чем является некомпактный миокард левого желудочка (НКМ ЛЖ). Согласно одной из классификаций кардиомиопатий (КМП) [Maron B.,2006], 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 увеличивающейся частотой выявления НКМ ЛЖ (с 0,014% в первых исследованиях [Oechslin E.,2000] до 43% [Kawel N.,2012]) накапливается много вопросов о самой сущности НКМ ЛЖ (является ли он отдельной КМП или развивается вторично в ответ на различные физиологические/патологические процессы) и о тактике ведения таких пациентов. НКМ встречается у детей и у взрослых, может быть изолированным или сочетаться с врожденными заболеваниями сердца и другими КМП и отличается выраженным клиническим полиморфизмом. Учитывая неопределённость в отношении нозологической сущности и возможную этиологическую гетерогенность, оптимальным термином для обозначения НКМ ЛЖ может быть 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. Не установлено значение генетической диагностики в верификации НКМ, не изучены особенности течения и исходы при различных клинических вариантах НКМ. Не ясно значение пограничного повышения трабекулярности ЛЖ. Практически отсутствуют описания сочетания миокардита и синдрома НКМ, не установлено влияние миокардита на течение НКМ. В единичных работах обсуждаются гипотеза вторичного происхождения НКМ у больных с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ и возможность его обратного развития в результате лечения [Stöllberger C.,2007, Bertini M.,2011].

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 больных с повышенной трабекулярностью (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 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 течение заболевания, 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.

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 и ПТ ЛЖ.

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 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. Тяжесть течения заболевания в значительной степени определяется принадлежностью к определённым клиническим вариантам НКМ (вариант с ДКМП, с острым/подострым миокардитом и при сочетании НКМ с другими КМП) 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 доложены на конкурсе молодых учёных 58-й 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 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 проведённого исследования соответствуют пунктам 4, 7, 14 паспорта кардиологии и пункту 4 паспорта лучевой диагностики и лучевой терапии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации и входящих в базу данных Scopus.

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения и 4 глав, в которых представлены обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования и заключение; 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование и лечение пациентов проводились в большинстве случаев в кардиологическом отделении Факультетской терапевтической клиники имени В. Н. Виноградова Первого МГМУ имени И. М. Сеченова. В исследовании были выделены две группы больных – группа с некомпактным миокардом ЛЖ (группа НКМ) и группа больных с повышенной трабекулярностью ЛЖ (группа ПТ). **Критериями включения** в группу НКМ были признаки 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 слоёв; выявление более 3 трабекул в ЛЖ и наличие глубоких межтрабекулярных лакун с затеканием крови. В группу ПТ вошли пациенты с некомпактным слоем миокарда ЛЖ с соотношением его толщины к компактному менее 2 (при ЭхоКГ) или менее 2,3 (при МРТ/МСКТ). Группа ПТ была набрана для оценки различий в клинических проявлениях, в частоте наступления неблагоприятных исходов (смерть, трансплантация сердца) у больных с ПТ и НКМ. **Критериями исключения** были неподтверждение при проведении МСКТ или МРТ некомпактного миокарда, выявленного при ЭхоКГ; возраст младше 18 лет; отказ пациента от участия в исследовании.

Клиническая характеристика больных, включённых в исследование. В группу НКМ вошло 125 пациентов, 74 мужчины и 51 женщина, средний возраст $46,4 \pm 15,1$ года (от 18 до 78 лет). Средний срок наблюдения составил 14 [4,0; 41,0] месяцев (от 1 месяца до 10 лет). Диагноз НКМ подтверждён одним методом у 23,2% больных; двумя методами – у 60%; всеми тремя – у 16,8% (Рисунок 1). Частота выявления НКМ при проведении того или иного метода исследования представлена на Рисунке 2. **В группу ПТ** вошли 45 пациентов (19 женщин, 26 мужчин), средний возраст $44,1 \pm 15,8$ лет (от 18 до 72 лет). Средний срок наблюдения составил 6 [2,0; 26,5] месяцев. Диагноз ПТ установлен с помощью трёх методов исследования у 11,1%; с помощью двух у 37,8% (Рисунок 3). Частота выявления ПТ при проведении того или иного исследования представлена на Рисунке 4. Средние эхоКГ – параметры пациентов обеих группы представлены в Таблице 1. У пациентов группы ПТ наблюдаются те же изменения что и у пациентов в группе НКМ (увеличение левых камер сердца, сниженная ФВ, умеренная клапанная регургитация), но менее выраженные. Статистически достоверных различий между группами не выявлено.

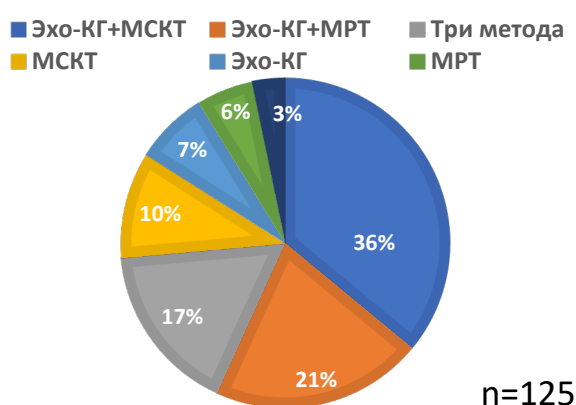


Рисунок 1 – Частота подтверждения НКМ эхоКГ/МРТ/МСКТ сердца и их сочетаниями

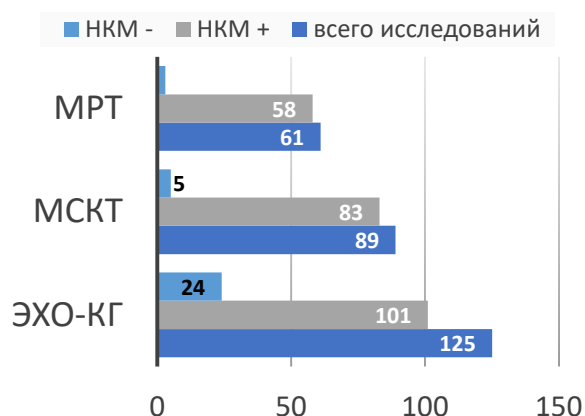


Рисунок 2 – Частота подтверждения НКМ при проведении того или иного метода исследования (указано абсолютное количество исследований)

Таблица 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

Методы обследования. Обследование начиналось с опроса и осмотра больного. Лабораторное обследование включало общий и биохимический анализы крови, определение тиреоидных гормонов, коагулограмму. Проводились также анализы 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 ФНИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова или лаборатории иммуногистохимии НИИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева.

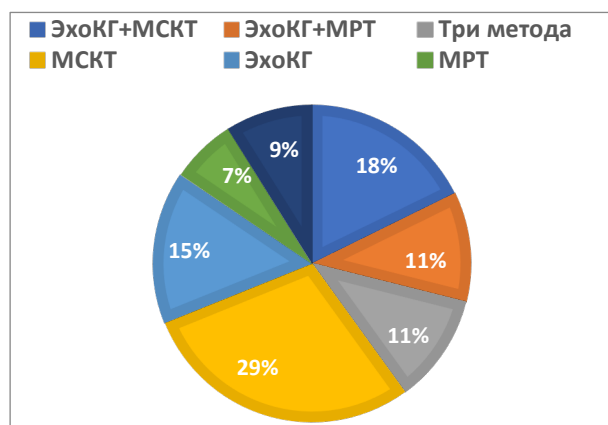


Рисунок 3 – Частота подтверждения ПТ ЭхоКГ/МРТ/МСКТ сердца и их сочетаниями

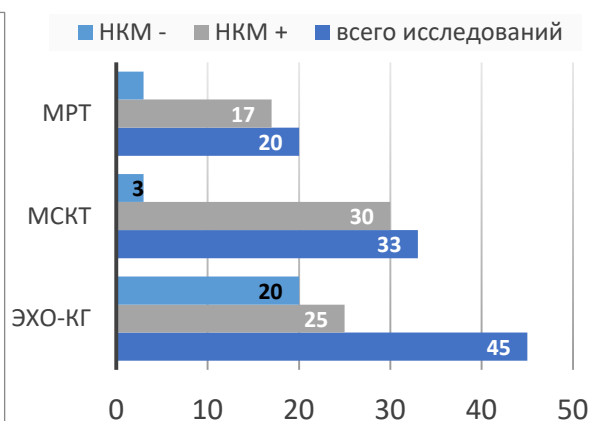


Рисунок 4 – Частота подтверждения ПТ при проведении того или иного исследования

Спектр антикардиальных Ат включал в себя Ат к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор – АНФ), эндотелия (АтЭ), кардиомиоцитов (АтКМЦ), гладкой мускулатуры (АтГМК) и волокон проводящей системы (АтВПС). Качественное определение генома кардиотропных вирусов (герпетические вирусы и парвовирус В19) в крови и/или в миокарде методом ПЦР проводилось в лаборатории «ДНК-технология», центре молекулярной диагностики ФГУ ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 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 на платформе Ion Torrent с использованием панели олигопраймеров AmpliSeq с последующим секвенированием по Сенгеру. Стандартное инструментальное обследование включало в себя ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальную ЭхоКГ. МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием (препарат гадовист) проводилась в ЛРЦ Росздрава, НЦССХ имени А. Н. Бакулева или медицинском центре МГУ имени М. В. Ломоносова. МСКТ сердца с в/в контрастированием омнипаком-350 проводилась в отделении лучевой диагностики Первого МГМУ имени И. М. Сеченова. Сцинтиграфия миокарда с использованием радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc проводилась в отделении радионуклидной диагностики. Коронароангиография (КАГ) с внутривенным контрастированием визипаком выполнялась в отделении ангиографии. Морфологическое исследование миокарда выполнялось с помощью эндомиокардиальной биопсии правого желудочка (ЭМБ ПЖ), а также при исследовании эксплантированного сердца, либо при аутопсии. ЭМБ выполнялась пациентам с высоковероятным диагнозом миокардита (установленным на основании неинвазивного алгоритма диагностики, Таблица 3) в следующих случаях: при впервые возникшей сердечной недостаточности (ФВ менее 35%); при сочетании сердечной недостаточности с рефрактерными к антиаритмической терапии нарушениями ритма сердца; при прогрессирующем течении ХСН, несмотря на проведение стандартной кардиотропной терапии не менее 2 – 3 месяцев. Частота проведения различных исследований в группе НКМ и в группе ПТ представлена в Таблице 2.

Методика проведения исследования. Наша работа представляет собой наблюдательное проспективное исследование. Схема выполнения исследования представлена на Рисунке 5. Внутри обеих групп выделены шесть клинических вариантов: бессимптомный; аритмический; ишемический; вариант с ДКМП; НКМ/ПТ у больных с острым/подострым миокардитом и НКМ/ПТ в сочетании с другими первичными кардиомиопатиями. В ходе анализа полученных данных проводилось сопоставление групп НКМ и ПТ. Также проводилось сравнение пациентов

с миокардитом и без миокардита в группе НКМ, а также пациентов с миокардитом в группе НКМ и в группе ПТ. У части пациентов миокардит подтверждён морфологически, у большей части больных для его диагностики использовался предложенный ранее алгоритм неинвазивной диагностики миокардита [Благова О.В., 2017, Таблица 3].

Таблица 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



Рисунок 5 – Схема выполнения (дизайн) исследования

Лечение и исходы. Больным назначалась стандартная терапия ХСН, пациентам с миокардитом — базисная терапия (противовирусная, иммуносупрессивная, их сочетание). Интервенционное лечение включало в себя выполнение радиочастотной абляции (РЧА) при частой мономорфной ЖЭС, устойчивой ЖТ, мерцательной аритмии (МА); имплантацию ЭКС при нарушениях проводимости; ИКД при наличии показаний к профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС). Контрольное обследование, включавшее анализ спектра антикардиальных Ат и ЭхоКГ, проведено в 50,4% случаев в группе НКМ и в 28,8% случаев в

группе ПТ. **Конечные точки исследования** включали смерть от кардиологических и иных причин и трансплантацию сердца.

Таблица 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 подсчёта баллов применялось диагностическое правило, в соответствии с которым определялась вероятность миокардита у пациента: 1 – 2 балла – низкая; 3 – 4 – средняя; 5 – 7 – высокая; 8 и более – очень высокая.

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), в случае ненормального – в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Для сравнения номинальных данных 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 проводились оценка относительного риска (ОР) и ROC-анализ. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (№ 11-13 от 13.11.2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика больных группы НКМ в сопоставлении с группой ПТ.

У больных с НКМ чаще выявлялись 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 (Таблица 1). Из клинических проявлений чаще всего выявлялись ХСН и желудочковые нарушения ритма (Рисунок 6). ХСН всех стадий диагностировалась чаще у больных с НКМ (83,2% vs 60%, $p = 0,002$), также 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 (ОР = 1,38, 95% ДИ: 1,07 – 1,78), но не некроза миокарда (ОР = 7,2, 95% ДИ: 0,99 – 52,11).

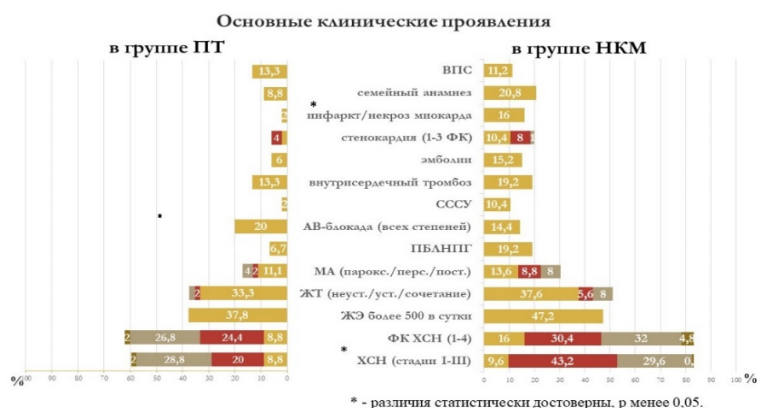


Рисунок 6 – Основные клинические проявления в группе НКМ и в группе ПТ

Характеристика клинических вариантов у больных группы НКМ в сопоставлении с группой ПТ. Не у всех больных НКМ протекал с ХСН, желудочковыми нарушениями ритма и тромбоэмболическими осложнениями, поэтому было выделено 6 клинических вариантов (Рисунок 7). При бессимптомном варианте ($n = 3$, 2,4%) НКМ выявлялся случайно и не имел клинических проявлений. В «аритмическом» варианте ($n = 19$, 15,2%) нарушения ритма и проводимости были главным проявлением в отсутствие явной дисфункции миокарда. «Ишемический» вариант ($n = 10$, 8,0%) – клиническая картина соответствовала ИБС в отсутствие гемодинамически значимых поражений коронарных артерий. Наиболее частым оказался вариант с синдромом ДКМП ($n = 49$, 39,2%). Самым тяжёлым вариантом было выявление НКМ у больных с острым/подострым миокардитом ($n = 15$, 12,0%), характерным клиническим проявлением в

этой группе является некроз миокарда. Последний вариант – сочетание НКМ с другой, преимущественно, первичной КМП: гипертрофической (ГКМП), рестриктивной (РКМП), аритмогенной дисплазией ПЖ (АДПЖ), первичной миодистрофией, саркоидозом сердца, болезнью Данона (n = 29, 23,2%). В группе ПТ: бессимптомно ПТ протекала у двоих (4,4% пациентов группы ПТ), с 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%), у больных с другой КМП ПТ выявлена у 4 (8,9%). Сравнение отдельных клинических форм группы НКМ и группы ПТ проведено для трёх вариантов. 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 подгруппах с ДКМП и с острым/подострым миокардитом не было зафиксировано достоверных различий, ни структурно-функциональных, ни клинических.



Рисунок 7 – Распределение клинических вариантов в группе НКМ и группе ПТ

ДНК-диагностика завершена у 41 (32,8%) пациента с НКМ. Патогенные мутации в генах, ассоциированных с развитием НКМ, были выявлены у 12 (29%), ещё у 7 (17%) были выявлены варианты с неустановленным клиническим значением (VUCS). При сравнении пациентов с выявленными патогенными мутациями (n = 12, 35,3%) и без них (n = 22, 64,7%) достоверных различий не обнаружено.

Влияние миокардита на клиническую картину. Миокардит выявлен у 68 пациентов группы НКМ (54,4%, Рисунок 8), у 20 из них подтверждён морфологически (29,5%). ДНК кардиотропных вирусов в миокарде обнаружена у 10 (14,7%) больных, в крови у 4 (5,9%). Всего морфологически подтверждённый вирус-позитивный миокардит выявлен в 17,6% (n = 12); вирус-негативный в 10,3% (n = 7). У остальных 48 (70,6% пациентов с миокардитом) диагноз миокардита поставлен на основании алгоритма неинвазивной диагностики миокардита. В Таблице 4 представлены различия между больными с миокардитом и без него. У больных с миокардитом были больше КДО, КСО, ниже ФВ, чаще отмечалась ФВ ниже 35%. Различий в частоте развития ХСН не было, но у больных с миокардитом выше были её стадия и ФК; 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). Уровень Ат к антигенам кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца оказался достоверно выше у пациентов с миокардитом (Рисунок 9). Среди пациентов с вирус-позитивным миокардитом умерло 5 человек (45,5%), среди пациентов без вирусного генома в миокарде умерло трое (30,0%, $p > 0,05$).



Рисунок 8 – Частота выявления миокардита у больных с НКМ

Таблица 4 – Сравнительный анализ параметров и основных конечных точек у больных с НКМ в сочетании с миокардитом и без него

Признак	НКМ с миокардитом	НКМ без миокардита	Достоверность различий, p
Всего больных, % от общего количества больных	68 (54,4%)	57 (45,6%)	
Возраст, годы	42,5 [34,0; 58,5]	44,0 [34,0; 63,5]	0,275
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
ПП, мл	72,5 [48,8; 90,0]	54,0 [45,0; 85,5]	0,042
Е/А	1,6 [1,1; 2,6]	1,3 [0,7; 1,8]	0,046
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
Неуст./уст. ЖТ, %	63,2	35,1	0,002
Имплантация ИКД, %	37,3	21,1	0,049
Смерть, %	22,1	5,3	0,010

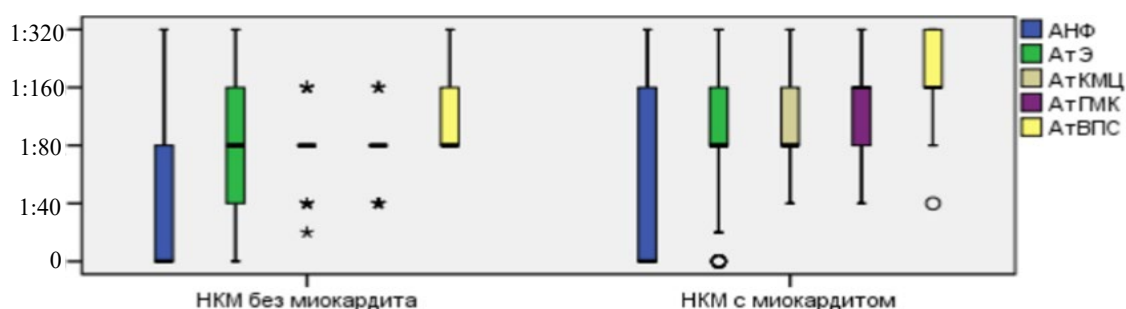


Рисунок 9 – Спектр титров антикардиальных Ат у больных с миокардитом и без него

Сравнение показателей у больных без сопутствующего миокардита в группе НКМ и группе ПТ. Больные без миокардита в группах наблюдения не отличались между собой ни по ЭКГ-признакам, ни по ЭхоКГ-параметрам, ни по частоте желудочковых нарушений ритма и тромбоэмболических осложнений. Близкой к достоверной была разница в частоте некроза миокарда (19,3% vs 0, $p = 0,056$). Лишь 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 (ОР = 2,03, 95% ДИ 1,12 – 3,67).

Влияние отсроченного накопления контрастного вещества на течение и исходы в группе НКМ. Накопление контрастного препарата в миокарде при проведении МРТ (late gadolinium enhancement, LGE) или МСКТ (LE) может происходить в очагах некроза, воспаления или фиброза. У пациентов группы НКМ с выявленным LGE достоверно чаще чем у пациентов без признаков LGE выявлялся внутрисердечный тромбоз (33,3% vs 5,6%, $p < 0,05$). Значимых различий в частоте неблагоприятных исходов не выявлено. 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%, $p = 0,028$), ОР 4,2 (95% ДИ 1,0 – 17,6). У большинства пациентов диагностирован миокардит, поэтому установить причину отсроченного накопления контрастного вещества в каждом конкретном случае (воспалительный процесс в миокарде или сам по себе некомпактный слой) затруднительно.

Лечение больных НКМ в сопоставлении с группой ПТ. Различий в частоте назначения препаратов кардиотропной терапии не было. Больным в группе НКМ чаще назначали антикоагулянты (61,3% vs 52,3%, $p = 0,002$). Чуть больше трети больных с миокардитом назначалась иммуносупрессивная терапия (ИСТ) – гидроксихлорохином, метилпреднизолоном, его комбинацией с азатиоприном. Различий в частоте назначения ИСТ миокардита в группе НКМ и группе ПТ не выявлено (39,5% vs 36,4%, $p = 0,715$).

Динамика основных эхокардиографических показателей у больных НКМ и ПТ. У больных с НКМ при среднем сроке наблюдения 14 месяцев (контрольная ЭхоКГ выполнена 57,6% больным ($n = 72$)) 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 ($p = 0,021$), 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], $p = 0,104$, Рисунок 10).

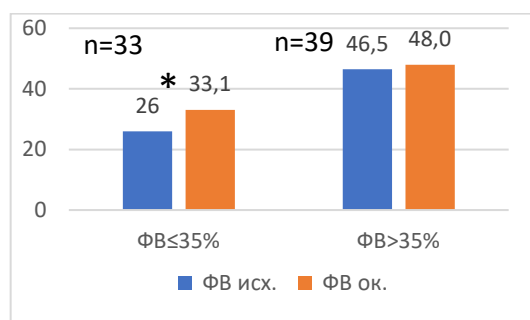


Рисунок 10 – Динамика ФВ в зависимости от степени исходной систолической дисфункции ЛЖ, * - уровень p меньше 0,05

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, и только у больных без терапии бета-АБ 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 (Рисунок 11) и отсутствием улучшения систолической функции миокарда во втором (33,3% vs 35,6%, p = 0,346, n = 13). Достоверного различия исходного и контрольного уровня основных эхокардиографических показателей среди больных группы ПТ не выявлено.

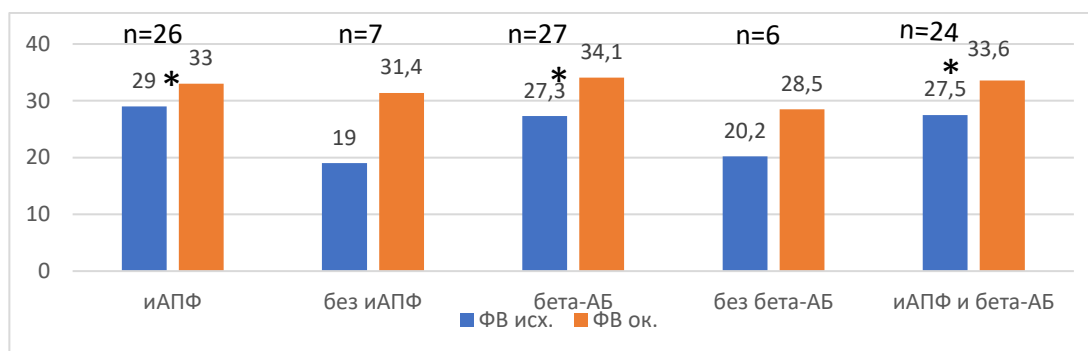


Рисунок 11 – Динамика ФВ в зависимости от объёма кардиотропной терапии у пациентов с исходной ФВ менее 35%, * - уровень p меньше 0,01

Исходный уровень Ат к волокнам проводящей системы сердца был достоверно выше контрольного в группе НКМ (Рисунок 12) и отдельно в группе больных с миокардитом, получающих ИСТ. Также в этой подгруппе отмечено достоверное снижение уровня Ат к кардиомиоцитам.

Частота неблагоприятных исходов у больных группы НКМ в сопоставлении с группой ПТ. За время наблюдения в группе НКМ умерло 18 человек (14,4%, Рисунок 13). В группе ПТ умерла одна больная с тяжёлым подострым миокардитом в ожидании трансплантации

сердца (2,2%, Рисунок 14). Средний срок наблюдения в группе НКМ и группе ПТ различался, поэтому мы сравнили частоту неблагоприятных исходов 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, $p = 1,0$) недостоверны. Значение ОР наступления смерти в группе НКМ по сравнению с группой ПТ (ОР 6,52, 95% ДИ 0,89 – 47,86) не позволяет назвать НКМ фактором риска смерти. Наибольший показатель смертности (33,3%) был среди больных с сочетанием НКМ и острым/подострым миокардитом, а наибольшая частота трансплантации сердца (13%) и оправданных срабатываний дефибриллятора (24,1%) у больных с НКМ в сочетании с другими КМП (Таблица 9). Случаев обратного развития НКМ при улучшении систолической функции при проведении повторной ЭхоКГ не зафиксировано.

Таблица 9 – 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

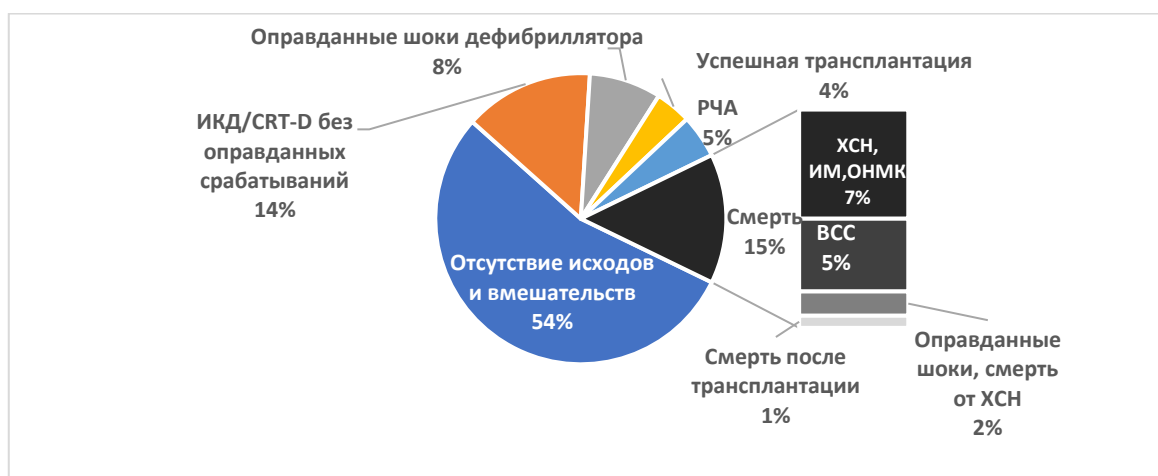


Рисунок 13 – Исходы и вмешательства у больных группы НКМ (n=125)

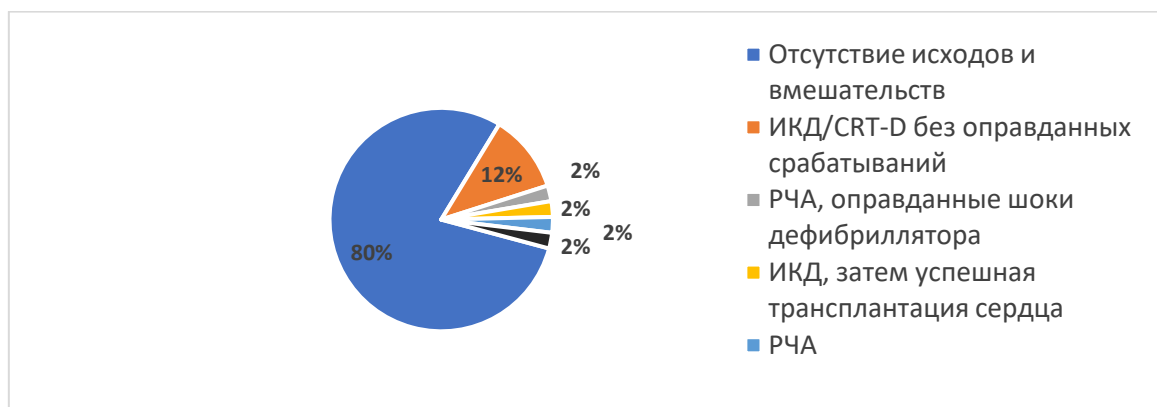


Рисунок 14 – Исходы и вмешательства у больных группы ПТ (n=45)

Влияние миокардита на частоту неблагоприятных исходов. Больные группы НКМ с сопутствующим миокардитом умирали чаще, чем пациенты без миокардита (22,1% vs 5,3%, $p = 0,010$, ОР 4,19 95% ДИ 1,27 – 13,75 (Таблица 10). Наличие сопутствующего миокардита является фактором риска смерти со средней прогностической значимостью ($AUC = 0,7$, Рисунок 15). Больные с миокардитом в группе НКМ умирали достоверно чаще больных с миокардитом в группе ПТ (38,5% vs 5,9%, $p = 0,029$), но значение ОР 5,95, 95% ДИ 0,83 – 42,90 говорит об отсутствии 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.

Таблица 10 – Неблагоприятные исходы в группе НКМ в зависимости от наличия миокардита

Неблагоприятный исход	НКМ		p	ПТ		p
	Миокардит+	Миокардит-		Миокардит+	Миокардит-	
Смерть, %	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

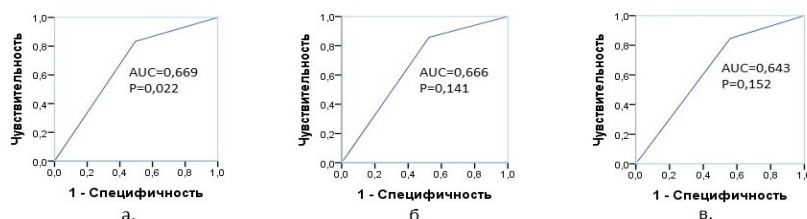


Рисунок 15 – Результаты ROC - анализа для оценки прогностической значимости миокардита для наступления смерти (а), трансплантации сердца (б) и оправданных срабатываний ИКД (в) среди больных группы НКМ. Примечание. Выводы считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ

- 1) Некомпактный миокард (НКМ) является клинически гетерогенным синдромом. Выделено шесть 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 и ПТ: 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 -адреноблокаторов 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 -адреноблокаторами, при развёрнутой 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/ тромбозэмболических 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 развёрнутого НКМ.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Благова О.В., Недоступ А.В., **Павленко Е.В.**, Седов В.П., Коган Е.А., Гагарина Н.В., Мершина Е.А., Сулимов В.А. Инфаркт миокарда как типичное проявление некомпактной кардиомиопатии. // **Российский кардиологический журнал**. — 2016. — Т. 21, № 10. — С. 80-92. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-80-92
- 2) Blagova O.V., Nedostup A.V., **Pavlenko E.V.**, Sedov V.P. Arrhythmias and sudden cardiac death in fifty adult patients with left ventricular noncompaction syndrome // *Europace : World Congress in Cardiac Electrophysiology and Cardiac Techniques, Nice, 8-11 June 2016*. — Oxford University Press, 2016.
- 3) **Павленко Е.В.**, Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Синдром некомпактного миокарда у взрослых: клинические формы, связь с миокардитом, осложнения, исходы // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов "Кардиология 2016: вызовы и пути решения"*, Екатеринбург, 20-23 сентября 2016. — Российское кардиологическое общество, 2016.
- 4) Благова О.В., Недоступ А.В., **Павленко Е.В.**, Седов В.П. и др. Инфаркт (некроз) миокарда как типичное осложнение некомпактной кардиомиопатии // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов "Кардиология 2016: вызовы и пути решения"*, Екатеринбург, 20-23 сентября 2016. — Российское кардиологическое общество, 2016.
- 5) Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., **Павленко Е.В.** и др. Сочетание некомпактного миокарда, аритмогенной дисплазии правого желудочка и миокардита: генетически и морфологически верифицированный диагноз // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов "Кардиология 2016: вызовы и пути решения"*, Екатеринбург, 20-23 сентября 2016. — Российское кардиологическое общество, 2016.
- 6) Blagova O.V., Nedostup A.V., **Pavlenko E.V.** et al. The left ventricular noncompaction syndrome in fifty adults: clinical variants, follow-up and outcomes // *Abstracts of the Heart Failure 2017 and the 4th World Congress on Acute Heart Failure, Paris, 29 Apr-2 May 2017*. — Elsevier Science Publishing Company, Inc., 2017.
- 7) Благова О.В., **Павленко Е.В.**, Вариончик Н.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка (ФТК им. В.Н. Виноградова): состояние на 2017 год // *«Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации»*: Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017. — Санкт-Петербург: Российское кардиологическое общество, 2017.

- 8) **Павленко Е.В.**, Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и миокардита: клиничко-морфологическая диагностика и влияние на прогноз // XII национальный конгресс терапевтов : Сборник тезисов, Москва, 22-24 ноября 2017. — Москва: ООО "КСТ-Интерфорум", 2017.
- 9) Благова О. В., **Павленко Е. В.**, Вариончик Н. В., Недоступ А.В., Седов В.П., Коган Е.А., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Донников А.Е., Кадочникова В.В., Гагарина Н.В., Мершина Е.А., Сеницын В.Е., Поляк М.Е., Заклязьминская Е. В. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы // **Российский кардиологический журнал.** — 2018. — Т. 23, № 2. — С. 44-52. DOI: [10.15829/1560-4071-2018-2-44-52](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-44-52)
- 10) Varionchik N.V., Blagova O.V., **Pavlenko E.V.**, Nedostup A.V., Sedov V.P. et al. Frequency and predictors of tromboembolic events in patients with left ventricular noncompaction // European journal of heart failure supplements. — 2018. — Vol. 20, № S1. — P. 495.
- 11) Blagova O.V., **Pavlenko E.V.**, Varionchik N.V., Nedostup A.V. et al. The clinical, morphological diagnosis and prognostic value of the myocarditis in the left ventricular noncompaction syndrome // European journal of heart failure supplements. — 2018. — Vol. 20, № S1. — P. 313-314.
- 12) Blagova O.V., Nedostup A.V., Varionchik N.V., **Pavlenko E.V.**, Lutokhina Yu.A. et al. A rare combination of two genetic cardiomyopathy (arrhythmogenic right ventricular dysplasia and left ventricular noncompaction) and the role of myocarditis in disease progression // European journal of heart failure supplements. — 2018. — Vol. 20, № S1. — P. 208.
- 13) Blagova O.V., Varionchik N.V., **Pavlenko E.V.**, Nedostup A.V. et al. Myocardial infarction (necrosis) as a typical manifestation of noncompact cardiomyopathy // European journal of heart failure supplements. — 2018. — Vol. 20, № S1. — P. 136.
- 14) Вариончик Н.В., Благова О.В., **Павленко Е.В.** и др. Аритмии у больных с некомпактным миокардом левого желудочка: частота, характер и предикторы развития // Кардиостим : Вестник аритмологии. Санкт-Петербург, 15-17 февраля 2018. — Санкт-Петербург: 2018.
- 15) Благова О.В., Лутохина Ю.А., **Павленко Е.В.** и др. Сочетание двух первичных кардиомиопатий (аритмогенной правожелудочковой и некомпактного миокарда) как причина злокачественных желудочковых нарушений ритма и сердечной недостаточности // Кардиостим : Вестник аритмологии.— Санкт-Петербург: 2018.
- 16) Вариончик Н.В., Благова О.В., **Павленко Е.В.** и др. Частота и предикторы тромбоэмболических осложнений у больных с некомпактным миокардом левого желудочка // Кардиостим : Вестник аритмологии. Санкт-Петербург, 15-17 февраля 2018. — Санкт-Петербург: 2018.

- 17) **Павленко Е.В.**, Благова О.В., Седов В.П. и др. Миокардит у больных с некомпактным миокардом левого желудочка: клинико-морфологическая диагностика, и влияние на течение и прогноз // Российский национальный конгресс кардиологов 2018 : Материалы конгресса, Москва, 25-28 сентября 2018. — Москва: Российское кардиологическое общество, 2018.
- 18) Вариончик Н.В., Благова О.В., **Павленко Е.В.** и др. Жизнеугрожающие осложнения некомпактного миокарда левого желудочка: частота, предикторы, исходы // Российский национальный конгресс кардиологов 2018 : Материалы конгресса, Москва, 25-28 сентября 2018. — Москва: Российское кардиологическое общество, 2018.
- 19) **Павленко Е. В.**, Благова О. В., Вариончик Н.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Поляк М.Е., Заключьминская Е.В. Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка: классификация клинических форм и проспективная оценка их // **Российский кардиологический журнал.** — 2019. — Т. 24, № 2. — С. 12-25. DOI: [10.15829/1560-4071-2019-2-12-25](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-12-25)
- 20) Благова О.В., Алиева И.Н., Сенчихин П.В., Назарова Л.Д., Чернявский С.В., Сорокин Г. Ю., **Павленко Е.В.**, Седов В.П., Гагарина Н.В., Саркисова Н.Д. Массивный экссудативный перикардит туберкулёзной этиологии под маской гидроперикарда у больного с некомпактной кардиомиопатией: диагностика и лечение // **Российский кардиологический журнал.** — 2019. — Т. 24, № 11. — С. 55-62. DOI: [10.15829/1560-4071-2019-11-55-62](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-55-62)
- 21) **Pavlenko E.V.**, Blagova O.V., Nedostup A.V. et al. The left ventricular noncompaction and hypertrabecularity in adult patients: clinical classification and follow-up // European journal of heart failure supplements. — 2019. — Vol. 21, № S1. — P. 127.
- 22) Blagova O.V., **Pavlenko E.V.**, Varionchik N.V. et al. The myocarditis as a regular phenomenon in primary noncompact myocardium: clinical and morphological diagnostics, significance and treatment // ESC Congress 2019 together with World Congress of Cardiology : European heart journal, Paris, 31 Aug-4 September 2019. — Oxford University Press, 2019.
- 23) Varionchik N.V., Blagova O.V., **Pavlenko E.V.** et al. Left ventricular noncompaction in adults: complications, their predictors and outcomes // ESC Congress 2019 with World Congress of Cardiology: European heart journal, Paris, 31 Aug-4 September 2019. — Oxford University Press, 2019.
- 24) Вариончик Н.В., Благова О.В., Павленко Е.В. и др. Нарушения ритма и проводимости у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка // Кардиостим-2020. Сборник тезисов XIV Международного конгресса, Санкт-Петербург, 27-29 февраля 2020.
- 25) Varionchik N.V., Blagova O.V., **Pavlenko E.V.**, Sedov V.P. et al. Heart failure and thromboembolic events in adults with left ventricular noncompaction // HFA Discoveries 2020 on-line: European journal of heart failure supplements, 22-29 June 2020.

