

Некомпактная кардиомиопатия. Часть II: ограничения визуализирующих методик и генетического скрининга, клинические наблюденияВайханская Т. Г.¹, Сивицкая Л. Н.², Курушко Т. В.¹, Русак Т. В.¹, Левданский О. Д.², Даниленко Н. Г.², Давыденко О. Г.²

Совершенствование высокотехнологичных методов визуализации сердца и генетического секвенирования нового поколения с внедрением их в широкую практику значительно расширили возможности диагностики редких форм кардиомиопатии. Современные методы визуализации позволяют сегодня легко распознавать феномен некомпактного миокарда, однако в клинической практике сохраняются значительные сложности в дифференциации нормальных/пограничных паттернов желудочковой гипертрабекулярности, морфологического синдрома некомпактного миокарда и некомпактной кардиомиопатии (НКМП). После трех десятилетий исследований верификация диагноза НКМП по-прежнему представляет серьезную клиническую проблему. Ключевым аспектом этой проблемы является отсутствие профессионального рекомендательного консенсуса по стандартизации диагностических критериев НКМП и малочисленность многоцентровых исследований с длительным периодом наблюдения семейных форм НКМП и сегрегационным анализом. Человеческая склонность полагаться исключительно на визуальное распознавание объектов и неоправданный энтузиазм в отношении новых визуализирующих технологий сегодня должны сдерживаться более целостным и комплексным подходом к определению заболевания НКМП. Многообещающим решением этой проблемы является разработка многоступенчатого алгоритма диагностики НКМП с интеграцией семейных, морфологических, генетических и клинических данных.

В статье представлен краткий литературный обзор диагностической проблемы НКМП с обсуждением собственных результатов исследования и сравнительной характеристикой клинико-генетических данных. Для подтверждения факта клинической и молекулярной гетерогенности НКМП приведены краткие клинические наблюдения сложных и смешанных фенотипов с детальным представлением перекрывающихся вариантов НКМП в классификации MOGE(S).

Ключевые слова: некомпактный миокард, некомпактная кардиомиопатия, генетика, сердечная недостаточность, сердечные аритмии, внезапная сердечная смерть.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск; ²ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Русак Т. В. — врач магнитно-резонансной томографии кабинета магнитно-резонансной томографии рентгеновского отделения, ORCID: 0000-0003-4318-9977, Левданский О. Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080, Давыденко О. Г. — д.б.н., зав. лабораторией нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-9790-2953.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tat_vaiKh@mail.ru

АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, КС — компактный слой, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКС — некомпактный слой, ПЖ — правый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NGS — секвенирование нового поколения, VUS (variant of unknown significance) — варианты неизвестного клинического значения.

Рукопись получена 30.04.2020

Рецензия получена 06.05.2020

Принята к публикации 13.05.2020



Для цитирования: Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. Некомпактная кардиомиопатия. Часть II: ограничения визуализирующих методик и генетического скрининга, клинические наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3873. doi:10.15829/1560-4071-2020-3873

Информация о предыдущих публикациях: Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. Некомпактная кардиомиопатия. Часть I: клиникогенетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3872. doi:10.15829/1560-4071-2020-3872

Non-compaction cardiomyopathy. Part II: limitations of imaging techniques and genetic screening, clinical observations

Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V., Rusak T. V., Levdansky O. D., Danilenko N. G., Davydenko O. G.

Improvement of high-tech methods of cardiac imaging and new generation sequencing with their introduction into widespread practice has significantly expanded the potential of diagnosis of rare cardiomyopathies. Modern imaging methods make it easy to reveal the myocardial non-compaction. However, in clinical practice, significant difficulties remain in the differentiation of normal/borderline patterns of increased ventricular trabecularity, morphology of myocardial non-compaction and non-compaction cardiomyopathy (NCM). After three decades of research, verifying the NCM is still a major clinical challenge. A key aspect of this

problem is the lack of generally accepted recommendations on the diagnostic criteria for NCM and low number of long-term multicenter studies with segregation analysis on familial NCMs. A promising solution is the development of a multistep algorithm for the diagnosis of NCM with the integration of familial, morphological, genetic and clinical data.

The article presents a brief literary review on NCM diagnosis with a discussion of own research and comparative characteristics of clinical and genetic data. To confirm the clinical and molecular heterogeneity of NCM, there are brief clinical obser-

variations of mixed phenotypes with a detailed presentation of overlap NCMs in the MOGE(S) classification.

Key words: myocardial non-compaction, non-compaction cardiomyopathy, genetics, heart failure, cardiac arrhythmias, sudden cardiac death.

Relationships and Activities: none.

¹Republican Science-Practical Centre "Cardiology", Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T. G.* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L. N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Kurushko T. V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Rusak T. V. ORCID: 0000-0003-4318-9977, Levdansky O. D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Danilenko N. G. ORCID: 0000-0002-3270-3080, Davydenko O. G. ORCID: 0000-0002-9790-2953.

*Corresponding author:
tat_vaikh@mail.ru

Received: 30.04.2020 **Revision Received:** 06.05.2020 **Accepted:** 13.05.2020

For citation: Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V., Rusak T. V., Levdansky O. D., Danilenko N. G., Davydenko O. G. Non-compaction cardiomyopathy. Non-compaction cardiomyopathy. Part II: limitations of imaging techniques and genetic screening, clinical observations. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3873. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3873

Information about previous publications: Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V., Rusak T. V., Levdansky O. D., Danilenko N. G., Davydenko O. G. Non-compaction cardiomyopathy. Part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavorable prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3872. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3872

В настоящее время интерес к проблеме диагностики "первичных" форм кардиомиопатии (КМП) неуклонно растет, этому способствует появление в последние годы новых технологий визуализации сердца и молекулярных методов исследования генетических триггеров и эпигеномных факторов.

Традиционно, классический подход к диагностике КМП состоит из определения симптомов или признаков болезни с последующим целенаправленным клинико-инструментальным и/или лабораторным исследованием, которые либо подтверждают, либо опровергают предполагаемое заболевание. Однако диагноз некомпактного миокарда (НКМ) сегодня устанавливается преимущественно в результате визуализирующего метода исследования (и нередко является случайной находкой у бессимптомных пациентов при ультразвуковом скрининге) на основании факта обнаружения 3 и более желудочковых трабекул, нормального или тонкого уплотненного слоя миокарда с соотношением некомпактного слоя (НКС) к компактному слою (КС) — так называемой индексированной толщины НКМ — $\text{НКС/КС} > 2$ и наличия глубоких межтрабекулярных углублений, которые сообщаются с полостью левого желудочка (ЛЖ) [1]. Без комплексного учета клинических данных (семейная история и наследственность, сопутствующая нейромышечная патология, осложнения в виде сердечной недостаточности (СН), тромбоэмболии или аритмии), а иногда без длительного динамического наблюдения и обследования родственников, клиницистам сегодня сложно интерпретировать этот феномен, т.к. НКМ ЛЖ или правого желудочка (ПЖ) может представлять и пограничный вариант нормальной гипертрабекулярности, и изолированный морфологический признак, и фенотип, и тяжелое заболевание.

Морфологическим признаком принято считать индивидуальную характеристику, такую как цвет глаз или папиллярные кожные линии. Фенотип — это более широкое определение совокупности несколь-

ких наблюдаемых признаков, детерминированных различными генетическими факторами (влияние генотипа) и дополнительно модулируемых внешними факторами окружающей среды (эпигеномное влияние), что в конечном итоге формирует видимое выражение определенного генетического признака. Патологический фенотип с многочисленными признаками, симптомами, с неблагоприятными клиническими проявлениями, требующими терапевтического или хирургического вмешательства, принято считать заболеванием. В этой концептуальной структуре феномену НКМ принадлежат все перечисленные позиции. Как морфологический признак сам по себе изолированный НКМ не является заболеванием, т.к. существует значительная индивидуальная вариабельность трабекулярного строения миокарда. Как фенотип НКМ может быть и генетически обусловленным, и дополнительно модифицированным внешними факторами — например, хорошо известно, что толщина стенки, степень трабекулярности и размеры ЛЖ могут компенсаторно увеличиваться вследствие адаптации к объемной перегрузке при клапанной патологии, при чрезмерных физических нагрузках у высококвалифицированных спортсменов [2] и при увеличении объема циркулирующей крови во время беременности [3]. Но эти изменения способны регрессировать и являются обратимыми (в большинстве случаев) — например, после хирургической коррекции клапанных пороков или устранения экстремальных нагрузок, после родоразрешения. Подобные обратимые ремоделирующие изменения наблюдаются также при "вторичных" дилатационных фенотипах тахикардического, перипартального, токсического и воспалительного генеза [4] после устранения каузальных факторов. И, безусловно, НКМ может представлять серьезное заболевание, если наряду с морфологическими признаками НКМ присутствуют облигатные клинические признаки, поддерживающие диагноз КМП: положительный семейный (или генетический) анамнез, ней-

ромышечная патология, значимые изменения электрокардиограммы (ЭКГ) (патологический Q зубец, фрагментированный или широкий QRS комплекс, нарушение проводимости), желудочковые и наджелудочковые аритмии, сократительная или систолическая/диастолическая дисфункция миокарда, СН, тромбоэмболические осложнения и/или синкопе [5].

Если в отношении патогенеза, классификации, диагностики и прогноза дилатационной (ДКМП), гипертрофической (ГКМП), рестриктивной (РКМП) и аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии (АПЖК) на сегодняшний день существуют довольно четкие дефиниции, экспертные международные соглашения и рекомендации, общепринятые модели (калькуляторы) риск-стратификации, то в отношении нозологической самостоятельности, этиопатогенеза, критериев диагностики и прогноза некомпактной кардиомиопатии (НКМП) сохраняется много нерешенных вопросов, разночтений и противоречивых мнений [1-6].

Так, с внедрением в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей сканировать миокард с высоким качеством разрешения, диагностика НКМ значительно улучшилась, но с учетом выраженной (и не вполне изученной) степени индивидуальной вариабельности трабекулярного строения миокарда, при отсутствии стандартизованных диагностических критериев, чрезвычайно усложнилась проблема интерпретации клинической значимости НКМ и верификации диагноза НКМП. К тому же НКМ часто встречается в сочетании с другими КМП (ДКМП, ГКМП, РКМП, АПЖК), врожденными пороками сердца, мышечными дистрофиями и моногенными генетическими синдромами. Обновлений, уточнения и унификации также требует классификация, т.к. уникальная специфика НКМ может быть независимой самостоятельной нозологией (распространенность НКМП выше в младенческой и детской популяции), перекрывающимся (overlapping) фенотипом с другими формами КМП (ДКМП, РКМП, ГКМП) или сопутствующим анатомическим синдромом моногенных заболеваний и врожденных аномалий развития сердца.

Согласно классификации Американской кардиологической ассоциации НКМП выделена в отдельную первичную КМП. Однако дефиниции Европейского общества кардиологов определяют НКМ как неклассифицируемую КМП. Такой подход отражает существующую клиническую неопределенность в интерпретации НКМ. Ключевыми аспектами этой проблемы являются отсутствие профессионального рекомендательного консенсуса по стандартизации диагностических критериев НКМП, малочисленность многоцентровых исследований с длительным периодом наблюдения и оценкой клинических ис-

ходов, с семейным скринингом и сегрегационным анализом гено- и фенотипических корреляций. В нозологической классификации MOGE(S), предложенной Всемирной сердечной федерацией, классификационные понятия объединены оптимальным компромиссом между генетическими и клинкоморфологическими принципами разделения КМП. Авторы классификации MOGE(S), разработанной в 2014г, предложили более простые дефиниции НКМП: а) определение в виде отдельного и самостоятельного фенотипа и б) в сочетании с другими первичными КМП — с ГКМП, РКМП, ДКМП и АПЖК [6]. В классификации MOGE(S) буквенным кодом отражаются: морфофункциональный фенотип — M (morphofunctional), вовлечение в процесс различных органов и систем — O (organ involvement), тип наследования — G (genetic or familial inheritance), этиология кардиомиопатии — E (etiological annotation) и стадия СН — S (Heart Failure Stage). Так, НКМП может быть классифицирована как самостоятельная форма КМП ($M_{[NC]}$), так и в сочетании с ГКМП ($M_{[NC+H]}$), АПЖК ($M_{[NC+A]}$) или ДКМП ($M_{[NC+D]}$).

Развитие и широкое применение в последние годы высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS, от англ. next generation sequencing) способствует выявлению множества потенциальных генетических причин НКМП. Однако одной из самых важных проблем, которые сопровождают технологию NGS, является сложная интерпретация обнаруженных вариантов неизвестного клинического значения (VUS, от англ. variant of unknown significance). Большое количество тестируемых генов при таргетном или экзомном секвенировании приводит к ряду нежелательных результатов, которые получили название “геномное цунами”, т.к. выявление генетических факторов риска других заболеваний, обнаружение неизвестных вариантов и новых мутаций требуют от молекулярных биологов и клинических генетиков весомых и трудоемких доказательств патогенности или доброкачественности идентифицированных вариантов [7]. Неопределенные генетические результаты не только затрудняют диагностический поиск в процессе мультидисциплинарного взаимодействия специалистов при верификации редкого или тяжелого инвалидизирующего заболевания, но и психологически сложны для пострадавших от “непонятной” болезни членов семьи с ограниченным пониманием генетики и стрессом от генетического тестирования с неоднозначными результатами.

Таким образом, сегодня, несмотря на значительный прогресс в генетической диагностике НКМП (благодаря технологиям высокопроизводительного NGS), проблема сложной и неоднозначной интерпретации данных не теряет своей актуальности. Более того, многие из генетических мутаций,

Эволюция морфологических (ЭхоКГ и МРТ) критериев НКМ

ЭхоКГ-критерии НКМ	
Chin, et al. (1990) Калифорнийские критерии	<ul style="list-style-type: none"> • Избыточная трабекулярность верхушки и свободной стенки ЛЖ • Глубокие межтрабекулярные углубления, сообщающиеся с полостью ЛЖ • 2-слойная структура миокарда, отношение НКС/КС ≥ 2 • Парастеральная оценка по короткой оси в конце диастолы • Средний и апикальный уровень ЛЖ • Нет других врожденных пороков сердца
Öchsli, et al. (2000), Jenni, et al. (2001) Цюрихские критерии	<ul style="list-style-type: none"> • Избыточная трабекулярность верхушки и свободной стенки ЛЖ • Глубокие межтрабекулярные углубления, сообщающиеся с полостью ЛЖ • 2-слойная структура миокарда, отношение НКС/КС > 2 при парастеральной оценке верхушечных и среднебоковых сегментов ЛЖ по короткой оси в конце систолы • Нет других врожденных или приобретенных заболеваний сердца
Stöllberger, et al. (2004, 2011, 2013) Венские модифицированные критерии	<ul style="list-style-type: none"> • Более 3 видимых трабекулярных образований вдоль ЛЖ (такой же экзогенности, что и миокард), расположенных апикально по отношению к папиллярным мышцам и видимых в одной плоскости изображения с оценкой эндокардиальной границы в конце диастолы (исключить гипертрофию папиллярных мышц, aberrантный мышечный тяж, дифференцировать с ложными сухожилиями) • Трабекулы движутся синхронно с уплотненным миокардом и образуют неуплотненную часть двухслойной структуры миокарда с лучшей визуализацией в конце систолы • Наличие перфузии в межтрабекулярных углублениях из желудочковой полости (визуализация кровотока) в конце диастолы при цветном доплере или при контрастной ЭхоКГ • Из-за отсутствия унифицированных стандартов нет измерений толщины слоев миокарда и расчета соотношения НКС с КС • Апикальная оценка в четырехкамерной позиции
Belanger, et al. (2008) Нью-Йоркские критерии	<ul style="list-style-type: none"> • 2-слойная структура миокарда, отношение НКС/КС > 2 • Парастеральная оценка по короткой оси в конце систолы • Оценка верхушки ЛЖ, среднебоковых и средне-нижних сегментов • Нет других врожденных или приобретенных заболеваний сердца
Engberding, et al. (2010) Немецкие критерии (комбинация Цюрихских и Венских критериев)	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие минимум 4 видимых трабекул с глубокими межтрабекулярными углублениями • Визуализация кровотока между полостью ЛЖ и углублениями с помощью цветного доплера или ЭхоКГ с контрастированием • 2-слойная структура миокарда, отношение НКС/КС ≥ 2 • Оценка в систолу верхушки, нижней, средней и боковой стенки ЛЖ • Нет никакой другой патологии сердца
Gebhard, et al. (2012) Цюрихские модифицированные критерии	<p>Дополнительный критерий для предотвращения гипердиагностики НКМП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • максимальная толщина компактного слоя в систолу < 8 мм (критерий специфичен для НКМП и позволяет дифференцировать НКМП с нормальным паттерном трабекулярности и гипертрофией миокарда)
Paterick, et al. (2012) Висконсинские критерии	Предложен единый критерий 2D ЭхоКГ в М-режиме — соотношение НКС/КС > 2 в конце диастолы при парастеральной оценке по короткой оси
Caliskan, et al. (2012) Роттердамские критерии	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические признаки и/или ЭКГ изменения в сочетании с морфологическими критериями: <ul style="list-style-type: none"> — аномальное строение ЛЖ с утолщением стенки за счет гипертрабекулярности и двухслойного миокарда — соотношение НКС/КС > 2 в конце систолы — отсутствие гипертрофии МЖП (толщина < 12 мм) — отсутствие хронической перегрузки объемом или давлением из-за структурных или патофизиологических состояний (гипертония, клапанные пороки и т.д.) — систолическая дисфункция ЛЖ • При наличии морфологических критериев НКМ, но при сохранении нормальной сердечной функции и отсутствии кардиальных симптомов, семейного анамнеза или ЭКГ изменений целесообразно расценивать НКМ как доброкачественный признак (с осторожностью оценивать у чернокожих пациентов африканского происхождения, особенно при занятиях интенсивными видами спорта)
МРТ критерии	
Petersen, et al. (2005, Соединенное Королевство)	<ul style="list-style-type: none"> • Двухслойная структура миокарда с соотношением НКС/КС $> 2,3$ при оценке в конце диастолы по длинной оси в 4-камерной проекции • Верхушка из анализа исключается
Jacquier, et al. (2010, Франция)	<ul style="list-style-type: none"> • Двухслойная структура миокарда с соотношением массы НКМ к общей массе ЛЖ или ПЖ $> 20\%$ при оценке в конце диастолы по длинной оси и короткой оси
Grothoff, et al. (2012, Германия)	<ul style="list-style-type: none"> • Масса НКС/КС $> 25\%$ • Индекс массы НКМ, скорректированной к площади поверхности тела > 15 г/м² • Соотношение НКС/КС ≥ 3 во всех сегментах, за исключением верхушки • Соотношение НКС/КС ≥ 2 в базальных сегментах нижней, нижнебоковой и переднебоковой стенки • Оценка в конце диастолы по короткой оси
Captur, et al. (2013, Соединенное Королевство)	<ul style="list-style-type: none"> • Фрактальный анализ с математической оценкой размеров НКМ в конце систолы по короткой оси • Глобальный фрактальный показатель $\geq 1,26$ • Верхушечный фрактальный показатель $\geq 1,3$

Сокращения: КС — компактный слой, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКС — некомпактный слой, ПЖ — правый желудочек, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

идентифицируемых при НКМП, являются общими и для других КМП, в частности, для ДКМП, ГКМП, РКМП и АПЖК [8]. Вместе с тем, помимо генетической гетерогенности НКМП, существует и значительная клиническая вариабельность [9]. Крайне неоднородной является и этиология — ишемия, токсическое/воспалительное поражение, клапанные дефекты (в дополнение к генетическим причинам) способны приводить к развитию как ДКМП, так и НКМП; сочетание нескольких этиологических факторов также могут являться причиной развития любой формы КМП. Однако детальные аспекты патогенеза НКМП, взаимодействия генетических, протомных и эпигеномных факторов сегодня еще полностью не изучены.

На протяжении трех последних десятилетий совершенствовались критерии диагностики НКМП, количественные признаки претерпевали неоднократные модификации. Эволюция международных диагностических критериев НКМП (Калифорнийские, Венские, Нью-Йоркские, Цюрихские, Немецкие, Роттердамские и др.) представлена в таблице 1 [10-12].

С начала 1990-х годов в многочисленных исследованиях доминировали аспекты изучения морфологических критериев НКМ, в результате которых авторами был предложен ряд диагностических критериев для оценки морфологического субстрата НКМП. Согласно этим критериям были приняты следующие количественные показатели — конечно-систолическое соотношение НКС/КС >2 при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) по короткой оси или соотношение НКС/КС $>2,3$ при МРТ оценке в конце диастолы по длинной оси (не менее, чем в двух сегментах). Позже Jacquier A, et al. (2010) предложили определять НКМ на основании оценки конечно-диастолического соотношения массы НКС к общей массе желудочка ($>20\%$), а Grothoff M, et al. (2012) дополнили диагностические критерии показателем индексированной массы НКМ, скорректированной к площади поверхности тела [13]. Авторы Captur G, et al. (2013) предложили математическую модель оценки НКМ с использованием фрактального анализа изображений [14]; позже Stacey R, et al. (2015) авторизовали новый метод телединамического определения индексов соотношения НКС/КС в конечных фазах систолы и диастолы по короткой оси [15]. Однако исследования последних лет показали, что использование только количественного критерия НКМ (пороговый уровень индекса НКС/КС, количество трабекул) не является оптимальным методом диагностики. Так, в исследованиях Kawel N, et al. (2012) продемонстрирована низкая специфичность критериев Petersen (43% ложноположительных результатов в большой когорте здоровых добровольцев, $n=1000$) [16]; в исследовании Weir-McCall JR, et al. (2016) была подтверждена невысокая специфичность

морфологических критериев (Petersen et Stacey) у здоровых волонтеров ($n=1480$) [17]. В последние годы активно изучается валидность критериев Captur G, et al. (2013), и по данным некоторых исследований эти критерии обнадеживают более высокими показателями специфичности и чувствительности [18].

Таким образом, после трех десятилетий исследований НКМ диагноз НКМП по-прежнему представляет собой серьезную проблему для клиницистов. Первая дилемма состоит в том, чтобы отличить нормальный вариант трабекулярности от патологического. Важно признать, что сеть тонких мышечных пучков в верхушечных сегментах ЛЖ представляют собой нормальную трабекулярную структуру. Авторы Boyd M, et al., Keren A, et al., Loukas M, et al. (1998-2007гг) в результате анализа серии аутопсийных данных сообщили о распространенности гипертрабекулярности (>2 выраженных трабекул) в 36% нормальных сердец; в 11,6% исследователи обнаружили ложные сухожилия с множественными точками фиксации и дополнительные папиллярные мышцы, которые при различных методах визуализации способны “имитировать” патологические трабекулы [19]. Вторая дилемма — дифференциация смешанных фенотипов НКМП. Некоторые пациенты с НКМП демонстрируют генетическое и фенотипическое сходство с ГКМП, АПЖК, ДКМП и РКМП. По крайней мере восемь различных фенотипов НКМП существуют, все эти подтипы имеют разные риски, прогнозы и лечение [1, 5, 6]. И если изолированный подтип НКМ характеризуется доброкачественным течением и при отсутствии тяжелых аритмий имеет хороший прогноз, сопоставимый с общей популяцией здоровых лиц, то сочетанные гипертрофические и дилатационные подтипы НКМП, так называемые смешанные фенотипы (чаще всего обусловленные метаболической или митохондриальной патологией и характеризующиеся гипертрофией, дилатацией и систолической дисфункцией), ассоциируются с высоким риском преждевременной смерти. Рестриктивно-подобный фенотип — самый редкий вариант НКМП — характеризуется расширением левого предсердия или бипредсердной дилатацией с тяжелой диастолической дисфункцией; этот фенотип, подобно РКМП, имеет крайне неблагоприятный прогноз, как правило, из-за связанных с аритмией внезапных сердечных событий или резистентной к терапии СН с сохраненной фракцией выброса [20].

Результаты анализа гетерогенной генетической составляющей и клинической вариабельности когорты пациентов с НКМП в представленном нами исследовании [21] и ряде опубликованных работ [9, 22-24] отражают текущую неопределенность в отношении патогенеза и отсутствие четких генотип-фенотипических корреляций, а также подтверждают возможность существования сложного континуума

фенотипической экспрессии “саркомерной” КМП. Так, в нашем исследовании [21] обнаружены следующие закономерности: 1) идентифицирована высокая частота (63,3%) смешанных форм НКМП и подтипов, перекрывающихся с другими КМП (подтипы ДКМП, АПЖК и ГКМП); 2) подтвержден факт “общности” саркомерных генов-кандидатов НКМП с другими первичными формами КМП; в данной когорте генетический профиль с наиболее распространенными патогенными вариантами в генах *TTN*, *MYBPC3* и *MYH7* оказался наиболее близким к спектру генов-кандидатов ДКМП (по данным литературы, частота мутаций *TTN* при ДКМП составляет от 13 до 25%) и ГКМП (с преобладанием мутаций в генах *MYBPC3* и *MYH7*) [9, 22]; варианты в генах саркомера составили 57,9% всех мутаций; 3) выявлено отсутствие статистически значимого влияния индекса НКМ (соотношение НКС/КС) — основного морфологического диагностического критерия НКМ — на развитие жизнеопасных аритмических событий, других осложнений и неблагоприятных клинических исходов.

Все выше перечисленное ставит под сомнение существование отдельной (самостоятельной) нозологической формы НКМП у взрослых пациентов и свидетельствует в пользу наличия сложных морфологических подтипов других форм КМП (ДКМП, ГКМП и АПЖК) или моногенных сопутствующих синдромов (Нунан, Данон). Высока вероятность существования неизвестных пока сложных механизмов патогенеза “саркомерных” КМП, которые “способны переключать” звенья патофизиологического каскада “на путь развития” в тот или иной фенотип, однако эта гипотеза требует дальнейшего тщательного изучения и подтверждения. Проблема заключается в том, что мутации в НКМП-ассоциированных генах, как, например, гены, кодирующие саркомерные белки, могут приводить к развитию совершенно разных фенотипов КМП. Например, мутации в гене *MYH7* вызывают развитие НКМП, ГКМП, ДКМП и РКМП [8]. В исследовании van Waning JI, опубликованном в 2018г [23], проведен анализ данных 327 пациентов с НКМП: мутации в саркомерных генах *MYH7*, *MYBPC3* и *TTN* составили 71% от всех выявленных вариантов, а систолическая дисфункция ЛЖ чаще встречалась у пациентов с множественными мутациями и *TTN* вариантами (интересно, что пациенты с мутациями *MYH7* имели лучший прогноз).

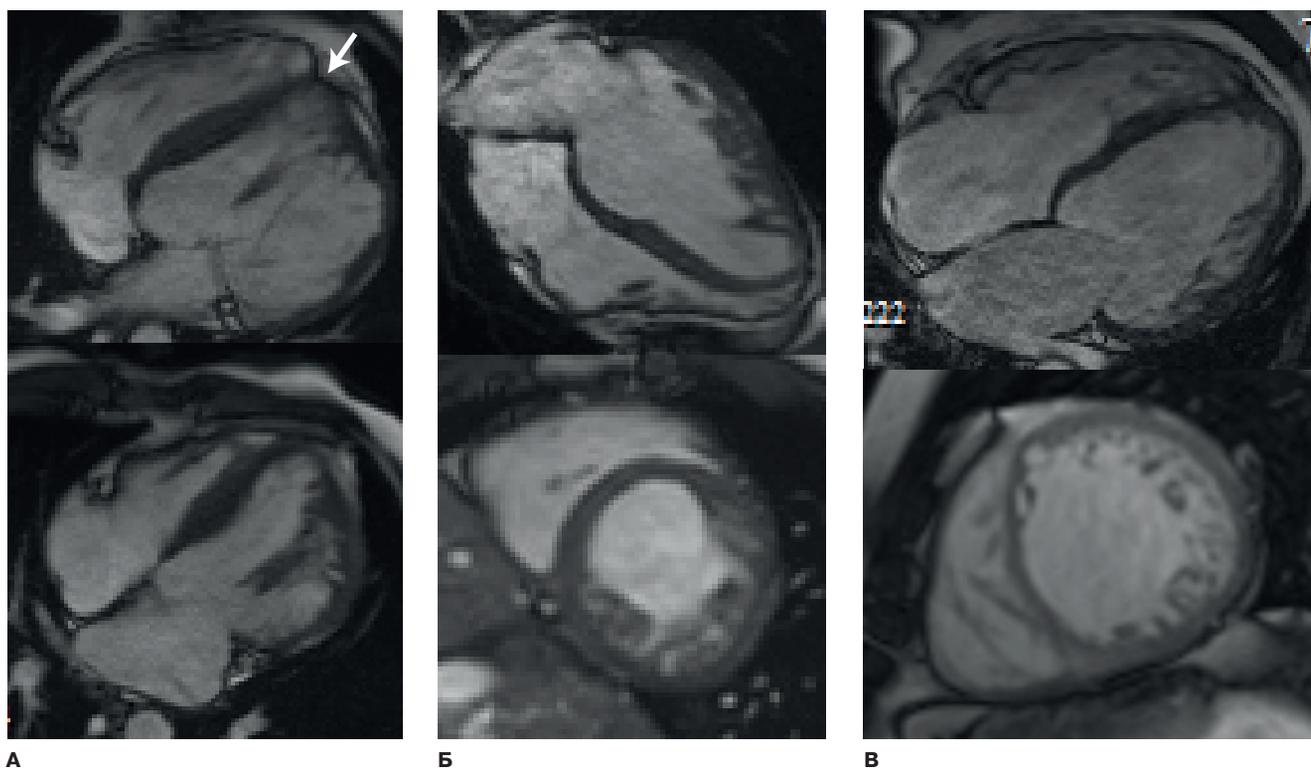
Таким образом, выраженная генетическая гетерогенность НКМП, значительная клиническая вариабельность с перекрыванием морфофункциональных фенотипов, сложные механизмы патогенеза и неоднозначность генотип-фенотипических корреляций вызывают много вопросов, которые еще далеки от решения. Дополнительной сложностью является отсутствие стандартизованных критериев диагностики

НКМП и неоднозначная клиническая интерпретация феномена НКМ.

Сегодня для улучшения диагностики НКМП требуются более специфичные и точные критерии. Но критерии современных визуализирующих методов — это ещё не клинический диагноз НКМП. Маловероятным представляется тот факт, что мультимодальные технологии визуализации окажут решающее значение в разрешении сложной проблемы дифференциальной диагностики истинного расстройства сердечного эмбриогенеза и гипертрофии миокарда. Общечеловеческая склонность полагаться исключительно на визуальное распознавание объектов и неоправданный энтузиазм в отношении новых визуализирующих технологий должны сдерживаться более целостным и комплексным подходом к определению заболевания НКМП. Необходимо тщательно учитывать все клинические данные с проведением интегрального анализа генеалогических, морфологических, инструментальных и генетических результатов исследований, с учетом “относительности” (в прямом и переносном смысле) основного количественного критерия — соотношения НКС/КС. Так, при уменьшении толщины компактного мышечного слоя желудочковой стенки соотношение НКС/КС будет “выше”, а при гипертрофии миокарда индекс НКС/КС относительно утолщенного КС, соответственно, будет “ниже”. Однако данные всех методов визуализации крайне важны для клинической оценки, лечения и прогноза.

Так, выявление аневризматически истонченного компактного слоя (рис. 1А) с пристеночным тромбозом или вклиниванием тромбов в межтрабекулярные углубления, которые нередко встречаются у пациентов с НКМП при сопутствующей дилатации и гипокинезии ЛЖ, определяют необходимость назначения антикоагулянтной терапии. Нередко присутствующий ДКМП-подобный фенотип у пациентов с НКМП со значительным расширением и дисфункцией ЛЖ оказывает столь выраженный негативный модулирующий эффект, что диктует в ряде случаев проведение трансплантации сердца (рис. 1В). На рисунке 1 для сравнения представлены 3 клинических наблюдения ДКМП-подобных вариантов НКМП с МРТ изображениями и нозологическими буквенными кодами заболевания по классификации MOGE(S).

Следует отметить, что для интерпретации клинических проявлений, результатов морфофункциональной визуализации и генетических данных до сих пор ещё не установлены четкие НКМП-специфические правила и точные критерии. Диагнозы, такие как НКМП с дилатационным фенотипом или ДКМП в сочетании с НКМП, используются равнозначно для описания сложных фенотипов. Однако при наличии сочетанных (НКМП+ДКМП, НКМП+АПЖК



Клиническое наблюдение	Классификация MOGE(S)
А (пациент 29С)	$M_{NC+D} O_H G_{De\ novo} E_{G-TTN [p.E13080X] + RYR2 [p.L1686F]} S_{C-III}$
Б (пациент 11К)	$M_{NC+D} O_H G_{AD} E_{G-MYH7 [p. A373V] + ACTC1 [p.S283G]} S_{B-II}$
В (пациент 37Б)	$M_{D+NC} O_H G_{AD} E_{G-SLC25A4 [p.A123D]} S_{D-IV} \rightarrow HTx$

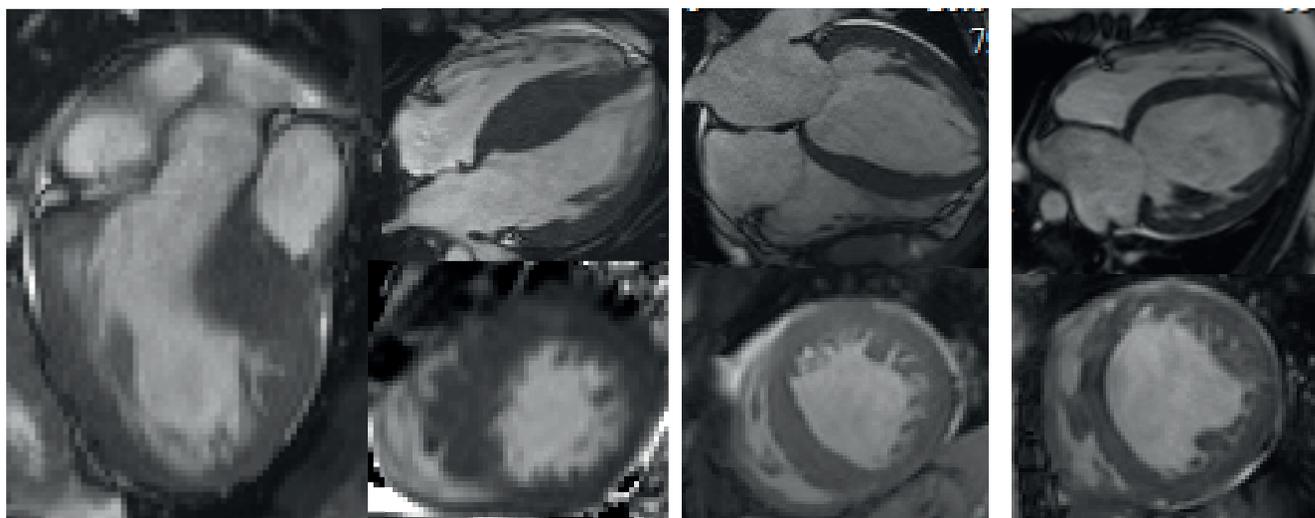
Рис. 1. МРТ изображения в двух проекциях и международная MOGE(S) классификация трех фенотипов с дилатационным подтипом НКМП.
Примечание: **А)** клинический случай 29С дигенного носительства гетерозиготных мутаций в генах *TTN* и *RYR2* с манифестацией НКМП в сочетании с незначительной гипертрофией МЖП (12-13 мм) в 15-летнем возрасте и трансформацией в дилатационный фенотип через 7 лет (стрелкой указана зона истончения задне-верхушечного сегмента с визуальной перцепцией “двух верхушек” ЛЖ); **Б)** клиническое наблюдение пациента 11К с аутосомно-доминантным наследованием НКМП и формированием к 26 годам дилатационного подтипа с систолической дисфункцией ЛЖ; семейный ДКМП-подобный фенотип НКМП ассоциирован с дигенным гетерозиготным носительством мутаций (*MYH7+ACTC1*); в семье документированы 4 случая ВСС; **В)** клинический случай 37Б семейного заболевания НКМП с доминирующим фенотипом ДКМП (мутация в гене *SLC25A4*) с 2 случаями ранней смерти родственников (причины — декомпенсация СН и ВСС); пациенту через 3 года после манифестации СН была проведена ТС.
Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца.

или НКМП+ГКМП) и смешанных форм КМП (НКМП+ДКМП+ГКМП) целесообразно выделять ведущий (доминирующий) фенотип, если это возможно, с указанием сопутствующего. В ожидании идеальных дефиниций и новых диагностических критериев, для детализации морфофункциональных фенотипов НКМП в клинической практике целесообразно использовать описательную буквенно-кодируемую классификацию MOGE(S) с выделением доминирующих форм/подтипов КМП (рис. 1-3).

Так, при НКМП, наряду с дилатацией, нередко встречается и гипертрофия ЛЖ (рис. 2), затрудняющая как количественную морфологическую оценку НКМ, так и клиническую интерпретацию. И хотя

НКМ обычно не распространяется на межжелудочковую перегородку, в редких случаях может быть вовлечена и перегородка; в таких случаях очень сложно дифференцировать НКМП с ГКМП, т.к. можно рассматривать НКМ и как независимый признак (самостоятельная форма), и как часть ГКМП, и как сочетание фенотипов ГКМП и НКМП (рис. 2А).

В целом, как показывают наши исследования, НКМ может встречаться при всех формах КМП, включая и АПЖК, а также при системных и синдромальных заболеваниях. Дилатационные и гипертрофические подтипы могут присутствовать как при бивентрикулярных, так и моноventрикулярных (ЛЖ или ПЖ) формах НКМП. В представленной когорте



Клиническое наблюдение	Классификация MOGE(S)
А (пациент 33М)	$M_{H+NC} O_H G_{AD} E_{G-MYBPC3 [p.R346H] + SDHA [p.S456L]} S_{C-III}$
Б (пациент 49К)	$M_{NC+D+H} O_H G_{AD} E_{G-ACTN2 [p.R89C]} S_{C-III}$
В (пациент 16С)	$M_{NC+D+H[\uparrow ALT, \uparrow AST, \uparrow LDH]} O_{H+M[\uparrow sCK]} G_{AR} E_{G-HADHA [p.E510Q]} S_{D-IV}$

Рис. 2. МРТ изображения в двух проекциях и международная MOGE(S) классификация смешанных фенотипов НКМП с признаками НКМП+ДКМП+ГКМП.

Примечание: **А)** клинический случай 33М семейной формы ГКМП в сочетании с НКМП (доминирует обструктивная гипертрофия МЖП; визуализируется некомпактное строение верхушки и передней стенки ЛЖ, гипертрабекулярность МЖП); фенотип обусловлен носительством двух гетерозиготных мутаций в генах *MYBPC3* и *SDHA*; **Б)** клиническое наблюдение 49К со смешанным дилатационно-гипертрофическим фенотипом НКМП, детерминированным миссенс мутацией в гене *ACTN2*; **В)** клинический случай 16С: смешанный фенотип НКМП с гипертрофией и дилатацией обоих желудочков, с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и явлениями цитолиза (повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа), с субклинической мышечной дистрофией и быстро прогрессирующей СН с формированием доминирующего фенотипа ДКМП с ЖТА; выявлено носительство патогенной гомозиготной мутации в гене *HADHA*.

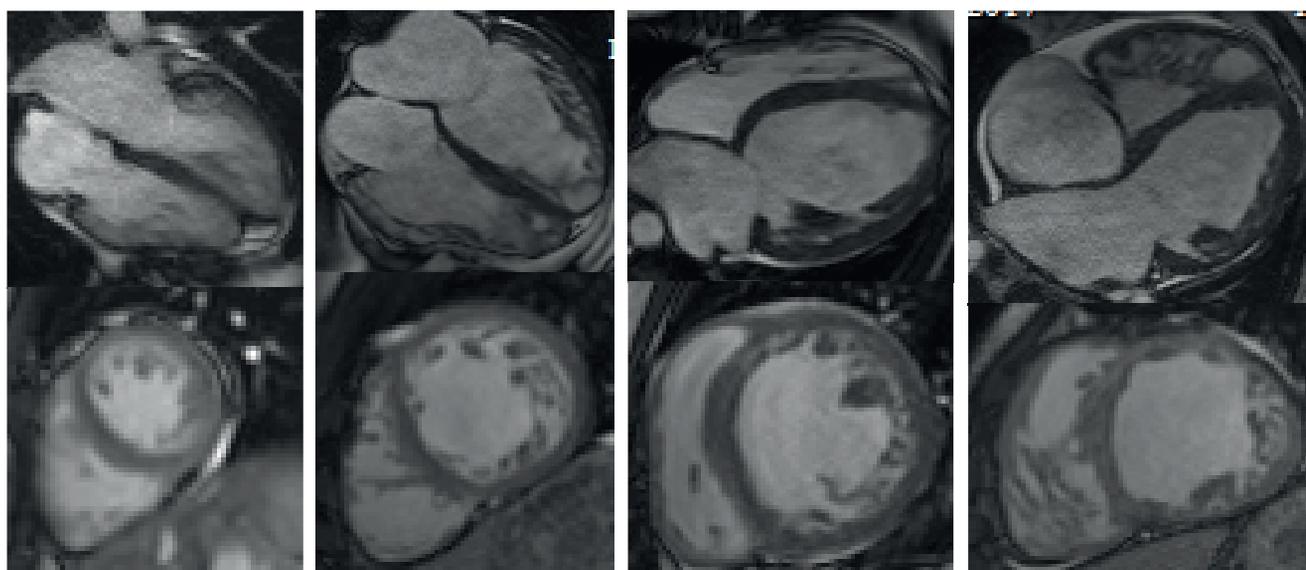
Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТА — желудочковые тахикардии, МЖП — межжелудочковая перегородка, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность.

[21] у 55,1% пациентов выявлен бивентрикулярный НКМ, однако дилатационное ремоделирование наблюдалось не у всех пациентов. Так, на рисунке 3 для сравнения представлены МРТ изображения бивентрикулярного НКМ у пациентов с морфофункциональными изменениями сердца различной степени выраженности.

В исследовании Andreini D, et al. [24] авторы провели анализ тромбоэмболических осложнений, госпитализаций по поводу СН, желудочковых аритмий и летальных исходов в 4-летний период наблюдения у 113 пациентов с НКМП (выборка из 5 центров). Авторы обнаружили, что степень выраженности и локализация НКМ (топика, размеры и количество трабекул, индекс НКС/КС по данным МРТ) имели меньшую прогностическую значимость для анализируемых конечных точек, чем признаки СН и такие параметры, как расширение ЛЖ, систолическая дисфункция и фиброз. Напротив, у лиц с отсутствием дилатации и с сохранной контрактильной способностью ЛЖ прогноз был благоприятный.

Исследователи Aung N, et al. (2020) опубликовали похожие данные [25] в результате метаанализа 28 исследований, включающих 2501 пациентов с НКМ (средний возраст 46 ± 7 лет; медиана наблюдения 2,9 лет). Авторы с помощью мета-регрессионного анализа определили фракцию выброса ЛЖ (но не индекс НКМ) в качестве независимого прогностического фактора, определяющего неблагоприятный исход НКМП (смерть от всех причин, инсульт или системная эмболия, СН, трансплантация сердца, имплантация кардиовертера-дефибриллятора).

В 2020г Ross S, et al. опубликовали результаты метаанализа 59 исследований с изучением эпидемиологии НКМ у взрослых [26]. Авторы сравнили распространенность НКМ в различных когортах: группы пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, репрезентативные добровольцы, здоровые люди, спортсмены и пациенты с экстракардиальными заболеваниями. Самым удивительным результатом этого исследования оказался поразительный факт “аномально высокой” распространенности НКМ у здо-



Клиническое наблюдение	Классификация MOGE(S)
А (пациент 15Ц)	$M_{NC}O_H G_{De novo} E_{G-MYBPC3 [p. E1265V]+MYBPC3 [p. C1266R]} S_{A-1}$
Б (пациент 3С)	$M_{NC+D} O_H G_{AD} E_{G-MYH7 [p. R108C] + TTN [p. L24087P]} S_{B-II}$
В (пациент 27Д)	$M_{NC+D+H [Danon]} O_H G_{de novo} E_{G-[LAMP2: c.864+1C>T]} S_{D-IV} \rightarrow HTx$
Г (пациент 41С)	$M_{NC+D+H [Noonan]} O_H G_{de novo} E_{G-[RAF1:p.S257L]} S_{D-IV}$

Рис. 3. МРТ изображения в 2 проекциях и международная MOGE(S) классификация различных морфофункциональных вариантов бивентрикулярной НКМП. **Примечание:** **А)** клинический случай 15Ц: бивентрикулярная форма НКМП без дилатации и систолической дисфункции, но с клинически значимой ЖЭС (индекс эктопии до 15% ЖЭС/сут.) и локальной сократительной дисфункцией (средние и базально-боковые сегменты GLS=-14,5%); НКМП ассоциирована с двумя мутациями в цис-положении в гене *MYBPC3*; **Б)** клиническое наблюдение 3С: дилатационный фенотип с бивентрикулярной НКМП, ассоциированный с двойной гетерозиготной мутацией в генах *MYH7* и *TTN*; **В)** клинический случай 27Д: НКМП у женщины 49 лет с сочетанным фенотипом бивентрикулярной НКМП, гипертрофией и дилатацией ЛЖ, с развитием доминирующего фенотипа ДКМП (болезнь Данона с *LAMP2* мутацией); в связи с прогрессирующей и резистентной к терапии СН выполнена ТС; **Г)** клинический случай 41С нераспознанного в детстве Нунан синдрома (мутация в гене *RAF1*) с выраженным бивентрикулярным НКМ, гипертрофией обоих желудочков и значительной дилатацией всех камер сердца.
Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца.

ровых людей и у лиц с экстракардиальной патологией. Независимо от способа визуализации, у спортсменов (по данным МРТ — 36,2%; с помощью ЭхоКГ исследования — в 2,21% случаев) и пациентов с внесердечными заболеваниями (27,3% — при использовании МРТ и 3,16% — по данным ЭхоКГ) обнаружена самая высокая распространенность НКМ; далее по убывающей следовали контрольная группа здоровых и репрезентативная когорта добровольцев (15,03% и 19,7%, соответственно, при МРТ анализе; и 1,05% — по данным ЭхоКГ), беременные первенцами женщины (18,6% случаев НКМ при ЭхоКГ) и пациенты с сердечной патологией (9,76% — при МРТ исследовании и 0,90% — при ЭхоКГ визуализации).

Таким образом, НКМ отличается значительной индивидуальной вариабельностью, особенно у здоровых лиц, не имеющих сердечных заболеваний или других признаков, указывающих на патологию

миокарда. Структура НКМ у взрослого населения представлена фенотипами физиологической адаптации (спорт, беременность и др.), вариантами пограничной нормы и патологическими заболеваниями. Диагностика НКМ сегодня улучшилась благодаря широкому внедрению МРТ визуализации; но клиническое значение феномена НКМ остается до конца неясным, существуют объективные предпосылки как для гипердиагностики (с вытекающей сомнительной целесообразностью медикаментозного лечения и наблюдения), так и для гиподиагностики (с игнорированием важности последующего наблюдения и терапевтического вмешательства).

Заключение

В последние годы появляется все больше научных публикаций с аналитическим изучением молекулярных и эпигеномных триггеров НКМП [20, 23-28].

Однако многие аспекты патогенеза, диагностики и лечения НКМП все еще детально не изучены, решение одной задачи влечет за собой появление множества новых; изучение феномена НКМ можно метафорично сравнить с “ящиком Пандоры” — на любом этапе исследовательского пути при поиске очередного ключа к загадочному ящику ученые сталкиваются с неожиданными результатами. Так, развитие и широкое применение секвенирования нового поколения способствовало выявлению генетических причин НКМП, однако сегодня возможности молекулярно-генетической диагностики значительно опередили способности специалистов-биологов, генетиков и кардиологов четко интерпретировать клиническую значимость большинства идентифицированных новых мутаций и редких VUS. С внедрением высокотехнологичных методов визуализации сердца совершенствуется оценка морфологического субстрата НКМП, однако клиническая и эпидемиологическая интерпретация этих данных является сегодня комплексной задачей, сложно выполнимой

без согласованного экспертного консенсуса по стандартизации критериев и алгоритмов диагностики, по классификации и риск-стратификации. По мере изучения проблемы НКМП в результате проведения многоцентровых исследований, оценки регистров и анализа долгосрочных наблюдений мы будем приближаться к поиску и разработке новых, более точных инструментов диагностики и стратификации риска. Возможно, это будут не только критерии структурной и функциональной оценки миокарда, клинические предикторы, но и генетические/геномные прогностические данные. Все это позволяет надеяться на определение в скором будущем четких дефиниций и критериев заболевания, а также клинических, генетических и инструментальных факторов риска, определяющих неблагоприятный прогноз НКМП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Oechslin E, Jenni R. Left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:723-6. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.031.
- Caselli S, Attenhofer Jost CH, Jenni R, et al. Left ventricular noncompaction diagnosis and management relevant to pre-participation screening of athletes. *Am J Cardiol.* 2015;116:801-8. doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.055.
- Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation.* 2014;130:475-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554.
- Minamisawa M, Koyama J, Kozuka A, et al. Regression of left ventricular hypertrabeculation is associated with improvement in systolic function and favorable prognosis in adult patients with non-ischemic cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2016;68:431-8. doi:10.1016/j.jjcc.2015.11.008.
- Negri F, De Luca A, Fabris E, et al. Left ventricular noncompaction, morphological, and clinical features for an integrated diagnosis. *Heart Fail Rev.* 2019;24(3):315-23. doi:10.1007/s10741-018-9763-3.2019.
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
- Hoffman-Andrews L. The known unknown: the challenges of genetic variants of uncertain significance in clinical practice. *J Law Biosci.* 2018;4(3):648-657. doi:10.1093/jlb/ox038.
- Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017;38(46):3449-3460. doi:10.1093/eurheartj/ehx545.
- Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, et al. Clinical phenotype and genotype associations with improvement in left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e005220. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005220.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
- Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol.* 2002;90:899-902. doi:10.1016/S0002-9149(02)02723-6.
- Soliman OI, McGhie J, ten Cate FJ. Multimodality Imaging, Diagnostic Challenges and Proposed Diagnostic Algorithm for Noncompaction Cardiomyopathy. In: Caliskan K, Soliman OI, ten Cate FJ. *Noncompaction Cardiomyopathy.* Springer Nature Switzerland AG; 2019. p. 17-40. ISBN: 978-3-030-17719-5. doi:10.1007/978-3-030-17720-1.
- Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol.* 2012;22:2699-709. doi:10.1007/s00330-012-2554-7.
- Captur G, Muthurangu V, Cook C, et al. Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:36-46. doi:10.1186/1532-429X-15-36.
- Stacey RB, Andersen MM, St Clair M, et al. Comparison of systolic and diastolic criteria for isolated LV noncompaction in CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:931-40. doi:10.1016/j.jcmg.2013.01.014.
- Kawel N, Nacif M, Arai AE, et al. Trabeculated (noncompacted) and compact myocardium in adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:357-66. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.971713.
- Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorgio C, et al. Left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2157-65. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.054.
- Cai J, Bryant JA, le TT, et al. Fractal analysis of left ventricular trabeculations is associated with impaired myocardial deformation in healthy Chinese. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(102):102. doi:10.1186/s12968-017-0413-z.
- Loukas M, Louis RG Jr, Black B, et al. False tendons: an endoscopic cadaveric approach. *Clin Anat.* 2007;20:163-9. doi:10.1002/ca.20347.
- Kaya E, Otten M, Caliskan K. Long-term Prognosis and Management of Noncompaction Cardiomyopathy. In: Caliskan K, Soliman OI, ten Cate FJ. *Noncompaction Cardiomyopathy.* Springer Nature Switzerland AG; 2019. p. 149-163. ISBN 978-3-030-17719-5. doi:10.1007/978-3-030-17720-1.
- Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Non-compaction cardiomyopathy. Part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavorable prognosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):3872. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивецкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Некомпактная кардиомиопатия. Часть I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):3872. doi:10.15829/1560-4071-2020-3872.
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017;121(7):749-770. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
- van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
- Andreini D, Pontone G, Bogaert J, et al. Long-term prognostic value of cardiac magnetic resonance in left ventricle noncompaction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2166-81. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.053.
- Aung N, Doimo S, Ricci F, et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction. *Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies.* *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e009712. doi:10.1161/circimaging.119.009712.
- Ross SB, Jones K, Barratt A, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults. *European Heart Journal.* 2020;41(14):1428-36. doi:10.1093/eurheartj/ehz317.
- Ichida F. Left ventricular noncompaction — Risk stratification and genetic consideration. *Journal of Cardiology.* 2020;75(1):1-9. doi:10.1016/j.jjcc.2019.09.011.
- Hirono K, Hata Y, Miyao N, et al. Left ventricular noncompaction and congenital heart disease increases the risk of congestive heart failure. *J Clin Med.* 2020;9(3):785-99. doi:10.3390/jcm9030785.