

Некомпактная кардиомиопатия. Часть I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогнозаВайханская 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

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) является редким заболеванием сердца, для которого характерна двухслойная структура миокарда (компактный слой и губчатый слой), однако наличие только структурно-морфологических признаков, без тщательной клинической оценки, не определяет диагноз НКМП (независимо от используемого диагностического критерия).

Цель. Изучение спектра НКМП-ассоциированных генов, анализ фенотипических и генетических корреляций, определение предикторов жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (ЖТА) и неблагоприятных клинических исходов. **Материал и методы.** Из 93 лиц с выявленными морфологическими критериями некомпактного миокарда (медиана наблюдения 5 лет) в исследование включили 60 неродственных пациентов (возраст 38,5±13,8 лет; 33 (55%) мужчин; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 42,1±12,9%) с клинической верификацией НКМП (наличие одного или >1 облигатного фенотипического признака). Всем пациентам проведен комплекс клинико-инструментальных и генетических (NGS+Sanger) исследований. В качестве конечной точки были приняты комбинированные неблагоприятные сердечно-сосудистые события: жизнеопасные ЖТА, смерть, трансплантация сердца.

Результаты. Патогенные (или вероятно патогенные) мутации выявлены у 33 (55%) пациентов с НКМП. Наиболее распространенные варианты (57,9%) идентифицированы в генах белков саркомера (*TTN*, *MYBPC3*, *MYH7*); дигенные мутации выявлены у 21,6% пациентов. Обнаружена ассоциация ген-позитивности с низкой ФВ ЛЖ и наибольшим риском систолической дисфункции у носителей дигенных мутаций (отношение шансов 38; 95% ДИ 4,74-305; $p=0,0001$). В результате многофакторного регрессионного анализа построена прогностическая модель ($R=0,90$; $R^2=0,81$; $F(5,41)=34,8$; $p<0,0001$) и определены независимые предикторы неблагоприятных клинических исходов НКМП (комбинированная конечная точка): генетическая причина заболевания (наличие патогенной мутации), систолическая дисфункция ЛЖ, фиброз миокарда в 2 и более желудочковых сегментах, расширение комплекса QRS. В результате регрессионного и ROC-анализа идентифицированы электрические предикторы жизнеопасных ЖТА (фрагментация комплекса QRS, удлинение интервала QTc, увеличение пространственного угла QRS-T) и морфофункциональные маркеры (фиброз миокарда, систолическая дисфункция).

Заключение. В результате исследования выявлена значительная клинико-генетическая гетерогенность НКМП с преобладающими мутациями в генах саркомерных белков и определены критерии, имеющие решающее значение для распознавания и прогноза НКМП.

Ключевые слова: некомпактный миокард, некомпактная кардиомиопатия, генетический спектр, сердечная недостаточность, желудочковые тахикардии, 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

МАТВ — микровольтная альтернация Т-волны, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЖТА — желудочковые тахикардии, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КС — компактный слой, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКС — некомпактный слой, ПЖ — правый желудочек, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, ТСП — турбулентность сердечного ритма, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ — фракция выброса, фТЭО — фатальные тромбоэмболические события, ХМ — Холтер-мониторирование, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиограмма, LGE — отсроченное накопление гадолиния.

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 I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3872. doi:10.15829/1560-4071-2020-3872

Non-compaction cardiomyopathy. Part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavorable prognosisVaikhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Kurushko T. V.¹, Rusak T. V.¹, Levdansky O. D.², Danilenko N. G.², Davydenko O. G.²

Non-compaction cardiomyopathy (NCM) is a rare heart disease characterized by a two-layered ventricular wall, comprising a thinner compact epicardial layer and an inner non-compacted layer. However, only structural and morphological data without a thorough clinical assessment does not determine the NCM (regardless of the diagnostic criterion used).

Aim. To study the NCM-related genes, phenotypic and genetic correlations, predictors of life-threatening ventricular tachyarrhythmias (VTA) and adverse clinical outcomes.

Material and methods. Of 93 individuals with identified morphological criteria of NCM (median follow-up, 5 years), the study included 60 unrelated patients

(38,5±13,8 years of age; men, 33 (55%); left ventricular ejection fraction (LVEF), 42,1±12,9%) with clinical verification of NCM (≥1 obligate phenotypic trait). Adverse cardiovascular events were taken as the composite end point: life-threatening VTA, death, heart transplantation.

Results. Pathogenic (or probably pathogenic) mutations were detected in 33 (55%) patients with NCM. The most common variants (57,9%) were identified in the sarcomere protein genes (*TTN*, *MYBPC3*, *MYH7*); digenic mutations were found in 21,6% of patients. Digenic mutations were associated with low LVEF and the highest risk of systolic dysfunction (OR, 38; 95% CI, 4,74-305; p=0,0001). Multivariate regression provided a predictive model (R=0,90; R²=0,81; F (5,41) =34,8; p<0,0001) and independent predictors of adverse clinical outcomes of NCM (genetic cause of the disease (pathogenic mutation), LV systolic dysfunction, myocardial fibrosis in 2 or more ventricular segments, and QRS prolongation. Regression and ROC-analysis identified electrical predictors of life-threatening VTA (fragmented QRS, QT prolongation, spatial QRS-T angle increase) and morphofunctional markers (myocardial fibrosis, systolic dysfunction).

Conclusion. The study revealed a significant clinical and genetic heterogeneity of NCM with predominant mutations in the sarcomeric protein genes and determined the criteria for identification and prognosis of NCM.

Key words: non-compacted myocardium, non-compaction cardiomyopathy, genetic spectrum, heart failure, ventricular tachyarrhythmias, 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. 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

Неклассифицируемая кардиомиопатия с некомпактным строением миокарда, или некомпактная кардиомиопатия (НКМП), является редкой патологией сердца с характерной двухслойной структурой миокарда (один слой состоит из уплотненного компактного миокарда, другой слой образован губчатой структурой). В аномальной структуре такого миокарда эпикардиальный слой представлен тонким компактным слоем (КС), а субэндокардиальный слой образован губчатым миокардом, морфологически неуплотненным, некомпактным слоем (НКС) с множественными (>3) трабекулами и межтрабекулярными пространствами, сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ) [1]. Наиболее частой локализацией некомпактного миокарда (НКМ) являются верхушечные сегменты, нижнебоковые и переднебоковые зоны ЛЖ [1, 2]; нередко встречаются варианты с вовлечением правого желудочка (ПЖ) — изолированные или бивентрикулярные формы, при которых гипертрабекулярность желудочков может сопровождаться их дилатацией и систолической дисфункцией [3]. Фенотипическая изменчивость и отсутствие критериев “золотого стандарта” диагностики затрудняют сегодня эпидемиологическую оценку этого заболевания. По некоторым данным [4, 5], у младенцев (0,81 на 100 тыс. младенцев в год) и детей (0,12 случая на 100 тыс. детей в год) НКМП встречается значительно чаще, чем у взрослых (распространенность 0,014%). С развитием высокотехнологичных методов визуализации сердца возрастает уровень диагностики НКМ, и некоторые исследователи заявляют о распространенности 1:5000 зарегистрированных случаев в общей численности населения (в т.ч. 3-4% взрослых, страдающих сердечной недостаточностью (СН)) [5]. Наряду с ростом диагностики НКМ возрастает проблема интерпретации и оценки клиниче-

ской значимости этого феномена. Сегодня продолжают научные дискуссии о правомочности классификации НКМП как самостоятельной формы кардиомиопатии (КМП). Так, морфологический синдром НКМ сопутствует различным формам первичной КМП и является эпифеноменом других заболеваний и состояний. С одной стороны, существует риск гипердиагностики НКМП вследствие некоторых физиологических факторов (индивидуальная изменчивость, беременность, спорт) и других патологических состояний (почечные и коронарные болезни, анемия, клапанные пороки сердца), способных приводить к адаптивно-компенсаторному развитию НКМ вследствие объемной гемодинамической перегрузки. С другой стороны, НКМ в качестве изолированного признака нередко встречается и при других формах первичной КМП, и в случаях приобретенной КМП (воспалительная, ишемическая), и при системных заболеваниях (некоторые болезни накопления и митохондриальные болезни, обусловленные мутациями ядерных и митохондриальных генов) [6-10].

В последние годы большинство экспертов пришли к единому мнению — наличие только морфологического синдрома, структурного феномена НКМ, не является достаточным диагностическим критерием НКМП; этот диагноз сегодня не может быть установлен с учетом только морфологических признаков без тщательной клинической оценки [1-4, 11]. Семейный/генетический анамнез КМП, сопутствующая нейромышечная патология, аномальная электрокардиограмма (ЭКГ), а также наличие аритмии или нарушения проводимости, сократительной/систолической или диастолической дисфункции, СН или предшествующих тромбоэмболических осложнений (ТЭО) являются основными клиническими диагно-

Таблица 1

Морфологические ЭхоКГ и МРТ критерии НКМ

Метод	Критерий	Оптимальный доступ и сердечная фаза
ЭхоКГ критерии Jenni R, et al. (2001)	Наличие двухслойной структуры сердца, трабекул и кровотока между ними: двухслойный миокард с соотношением НКС/КС >2 и визуализация межтрабекулярных углублений, сообщающихся с полостью ЛЖ	Парастернальный доступ по короткой оси в конце систолы
ЭхоКГ критерии Stöllberger C, et al. (2002)	Двухслойный миокард, наличие межтрабекулярных пространств, сообщающихся с полостью ЛЖ, индекс НКС/КС >2, присутствие более трех трабекул такой же эхогенности, что и миокард, расположенных апикально по отношению к папиллярным мышцам и видимых в одной плоскости изображения	Во время диастолы
МРТ критерии Petersen S, et al. (2005)	Наличие двухслойной структуры сердца, трабекул и кровотока между ними, двухслойный миокард с соотношением НКС/КС >2,3	По длинной оси на уровне между митральным клапаном и верхушкой ЛЖ в конце диастолы
МРТ критерии Jacquier A, et al. (2010)	Двухслойный миокард с соотношением массы некомпактного слоя к массе компактного миокарда >20%	По короткой оси в конце диастолы

Сокращения: КС — компактный слой, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКС — некомпактный слой, ЭхоКГ — эхокардиограмма.

стическими критериями, поддерживающими диагноз НКМП [11].

Цель настоящего исследования — изучение генетического спектра НКМП, анализ генетических и фенотипических корреляций, выявление предикторов неблагоприятных кардиоваскулярных событий и определение неинвазивных прогностических маркеров жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (ЖТА) у пациентов с НКМП.

Материал и методы

В период с 2012г по 2019г в исследование включили 93 пациента с морфологическими признаками НКМ, подтвержденного любыми тремя из четырех общепринятых критериев, представленных в таблице 1. Использовались эхокардиографические (ЭхоКГ) диагностические критерии Jenni R, et al. (2001), Stöllberger C, et al. (2002) [12, 13], а также критерии Petersen S, et al. (2005) и Jacquier A, et al. (2010) при оценке результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [14, 15].

Всем пациентам с морфологическими признаками НКМ (семейная форма — 18; спорадическая форма — 75; возраст 36,2±14,4 лет; 51 (61,4%) мужчин; фракция выброса (ФВ) ЛЖ 48,7±12,5%) проведен комплекс клинических исследований, включающих: физикальное обследование с детальным изучением семейного анамнеза в трех поколениях; оценка нейромышечной системы с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы; ЭхоКГ с дополнительной оценкой продольной деформации (GLS); Холтер-мониторирование (ХМ) 24-48 ч; тест 6-минутной ходьбы; МРТ сердца с контрастированием; ЭКГ-12 (Интекард-7,3, длительность 5-7 мин) с оценкой турбулентности сердечного ритма (TCP), дисперсии интервала QT, пространственного угла QRS-T, микровольтной альтернации T-волны (mATV), индексов

замедления и ускорения сердечного ритма. Длительность интервалов QT и скорректированного QTс, ширину и фрагментацию комплекса QRS в 12 отведениях ЭКГ оценивали 3 независимых эксперта. У пациентов старше 35 лет интактность венечных артерий верифицировали с помощью R-контрастной селективной коронарографии или компьютерной томографии с ангиографией. Период наблюдения пациентов составил 69,7±18,1 мес. (медиана 5 лет).

В результате ежегодного динамического контроля к 5-му году наблюдения в 33 случаях диагноз НКМП был пересмотрен и отклонен с учетом оценки дополнительных клинических диагностических критериев, предложенных van Waning JI, et al. (2018) [11]. Так, в 9 случаях выявлены признаки обратного развития НКМ — эволюция перипартальной НКМП (n=4), воспалительной КМП (n=3) и спортивного сердца (n=2). У пяти пациентов по данным аутопсии была верифицирована ишемическая болезнь сердца, у двоих пациентов наблюдалось прогрессирование хронической болезни почек с потребностью в гемодиализе/трансплантации почки. Из исследования также исключили 13 асимптомных лиц с изолированным синдромом НКМ (при отсутствии семейной истории КМП и без клинически значимых проявлений) и 4 пациента с врожденными пороками сердца.

Таким образом, в результате детальной оценки совокупных данных в динамике, в группу молекулярно-генетического скрининга включили 60 неродственных лиц с клинически подтвержденной НКМП. Верификация диагноза была проведена на основании общепринятых ЭхоКГ/МРТ морфологических критериев НКМ при наличии любого одного или >1 из следующих облигатных критериев, выявленных в период наблюдения: положительный семейный/генетический анамнез КМП; присутствие нейромышечной патологии; развитие СН; наличие локальной

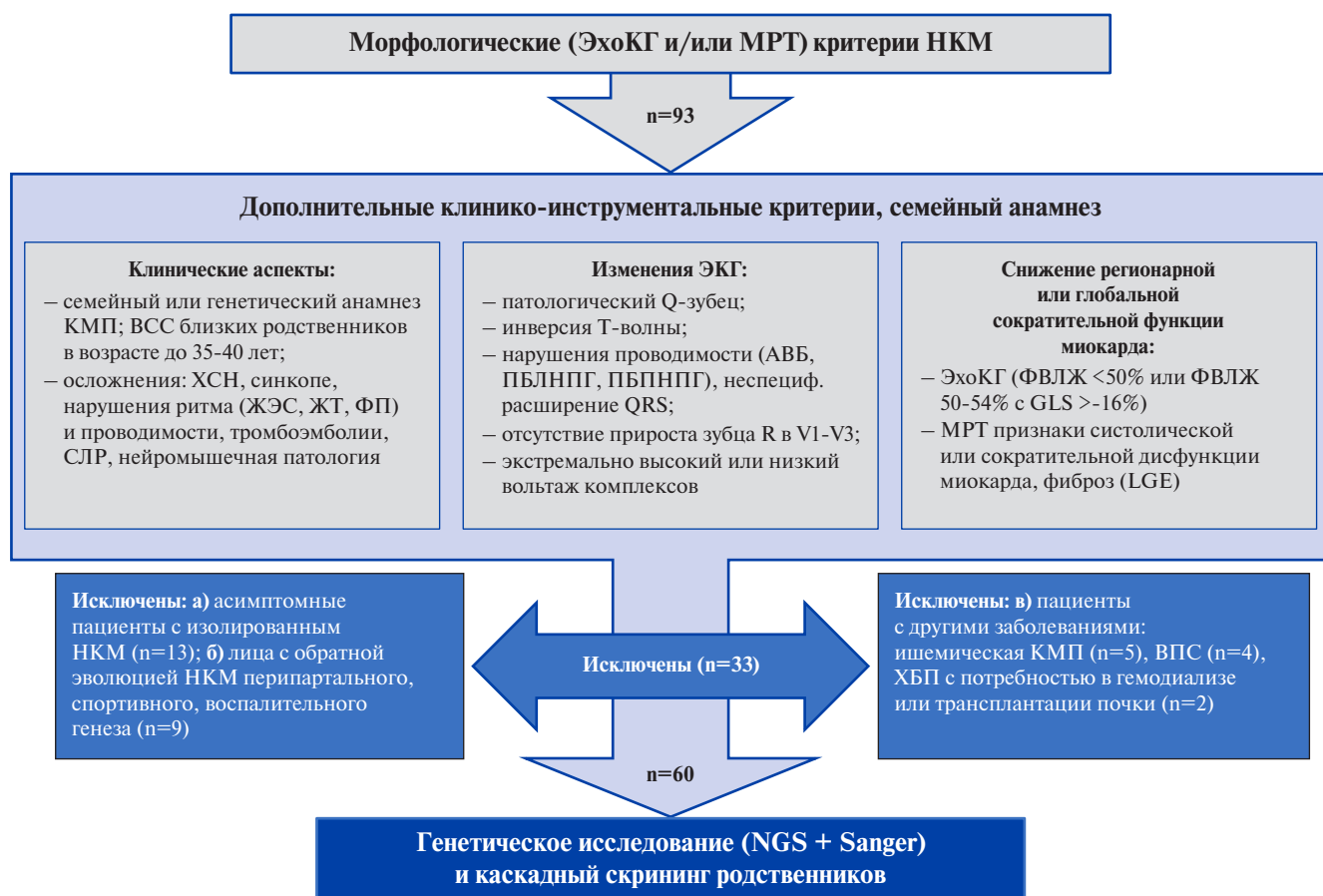


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ВПС — врожденный порок сердца, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КМП — кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, СЛР — сердечно-легочная реанимация, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиограмма, LGE — отсроченное накопление гадолиния.

сократительной/систолической или диастолической дисфункции, фиброза миокарда, клинически значимых желудочковых или наджелудочковых тахиаритмий, тяжелых нарушений проводимости, обмороков или ТЭО. Дизайн исследования (в соответствии с разработанным алгоритмом включения пациентов) представлен на рисунке 1.

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом, до включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

Клинико-инструментальные данные и морфофункциональная характеристика 60 пациентов с НКМП, включенных в исследование, представлены в таблицах 2 и 3.

Геномная ДНК пациентов была использована для высокопроизводительного секвенирования (NGS) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., США) с помощью таргетной панели TruSight™ Cardio Sequencing

Kit (Illumina). Патогенность идентифицированных мутаций определяли согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики с классификацией вариантов на пять категорий: патогенные, вероятно патогенные, с неопределенным значением (VUS, variant of unknown significance), вероятно непатогенные и непатогенные [16]. Для оценки клинической значимости генетических вариантов использовали базы CLINVAR, HGMD, LOVD и литературные данные. Патогенность генетических вариантов (с популяционной частотой <0,01%), не зарегистрированных в указанных базах данных, определяли на основании сегрегационного анализа и предикторных программ *in silico* (Revel, Polyphen2, SIFT, GeneSplicer). Верификацию выявленных мутаций проводили методом прямого автоматического секвенирования на генетическом анализаторе ABI3500 с использованием Big Dye Terminator v.1.1.

В соответствии с полученными результатами исследования, ген-позитивными считали пациентов

Таблица 2

Клиническая характеристика 60 пациентов, включенных в исследование

Клиническая оценка статуса пациентов с НКМП	n (%)
Семейный анамнез ранней ВСС или кардиомиопатии	18 (30)
Нейромышечные болезни	3 (5)
Сердечная недостаточность	29 (48,3)
Желудочковые или суправентрикулярные аритмии	48 (80)
Нарушения проводимости (АВБ, ПБЛНПГ)	19 (31,7)
Клинически значимая ЖЭС	18 (36,7)
Пароксизмальная уЖТ или нЖТ	36 (60)
Персистирующая или перманентная ФП	7 (11,7)
Тромбоэмболические эпизоды	6 (10)
Значимые изменения ЭКГ	49 (81,7)
Эхокардиографические изменения	
КДД ЛЖ >60 мм	23 (38,3)
ФВ ЛЖ ≤50%	41 (68,3)
Снижение локальной сократимости или увеличение продольной деформации (GLS >-16%) миокарда ЛЖ	59 (98,3)
Изолированная/сочетанная НКМ ПЖ	1/27 (2/55,1)
Гипертрофия миокарда ЛЖ	15 (25)
Гипертрофия МЖП ≥12 мм	17 (28,3)
МРТ изменения	
Дилатация ЛЖ	21 (35)
Систолическая дисфункция ЛЖ	40 (66,6)
Отсроченное накопление гадолиния (LGE)	43 (71,7)
Изолированная/сочетанная НКМ ПЖ	1/31 (1,67/51,6)
Дилатация или дисфункция ПЖ	13 (21,7)

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, уЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, КДД — конечно-диастолический диаметр, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

с патогенными или вероятно патогенными вариантами с доказанной клинической значимостью, а также с новыми нонсенс вариантами или мутациями неизвестной значимости с крайне низкой (<0,001%) распространенностью, для которых была установлена косегрегация с болезнью и предсказано патогенное действие *in silico*. В эту группу включили также носителей LOF-вариантов в генах (от “loss of function”: нонсенс, сплайсинг, со сдвигом рамки считывания), для которых известно, что такие мутации являются причиной заболевания.

Пациенты с генетическими вариантами, соответствующими критериям доброкачественного значения или неизвестного значения (VUS) без доказательств предполагаемой патогенности, составили ген-негативную группу.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью биостатистических методов

Таблица 3

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с НКМП

Клинико-инструментальные параметры	M±sd/n (%)	Me [25;75]
Возраст, лет	38,5±13,8	39 [30;46]
Тест 6-минутной ходьбы, м	436±91,7	440 [340;510]
Пол (мужской), n (%)	33 (55)	-
ЧСС при первом обследовании, уд./мин	70,4±15,9	68,5 [57,5;80]
Желудочковая экстрасистолия при 24 ч ХМ, n	-	442 [18;6332]
Длительность QRS комплекса, мс	123±48,7	110 [99;133]
Длительность интервала PQ, мс	201±83,8	190 [157;210]
Дисперсия интервала QT, мс	83,2±24,6	80 [62;102]
Длительность скорректированного интервала QT, мс	445±45,9	437 [409;480]
Индекс замедления сердечного ритма (DC), Ед.	-	8 [4,6;11]
Количество отведений ЭКГ-12 с фрагментацией QRS, n	-	3 [1,5;6]
Турбулентность сердечного ритма, начало (ТО), %	-	15,2 [-2,1;19,4]
Турбулентность сердечного ритма, наклон (ТС), мс/RR	-	14 [9,2;68]
Среднее значение МАТВ, мкВ	-	30 [20;45]
Максимальное значение МАТВ, мкВ	-	50 [20;61]
Пространственный угол QRS-T, градусы	-	115 [91,5;141,5]
Показатель продольной деформации ЛЖ (GLS), %	-12,2±5,83	-10 [-12;-18,5]
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	42,1±12,9	42,5 [30;51]
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	-	156 [121;206]
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	-	93 [53;139]
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	59,3±9,51	58,6 [53;64,5]
Фракция выброса ПЖ, %	48,6±10,2	49,5 [44;53]
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE), мм	-	18,2 [15,6;22]
Индекс некомпактности миокарда (соотношение НКС/КС), Ед.	2,57±0,40	2,41 [2,3;3,2]
Количество сегментов с НКМ, n	4,6±1,71	4,4 [3;5]
Отсроченное накопление гадолиния (LGE), %	-	10 [0;25]
Количество сегментов миокарда с LGE ≥25%, n	-	1,5 [0;4]
Количество патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов/пациентов, n (%)	48/33 (55)	-

Сокращения: КС — компактный слой, ЛЖ — левый желудочек, МАТВ — микровольтная альтернация Т-волны, НКМ — некомпактный миокард, НКС — некомпактный слой, ПЖ — правый желудочек, ХМ — Холтер-мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

с использованием программ Statistica (версия 10.0) и SPSS для Windows (версия 23.0) в соответствии с правилами вариационной статистики для парных и непарных величин, многофакторного регрессионного анализа, непараметрических методов определения доверительных интервалов, ROC-анализа (построение характеристических кривых с использованием дважды отрицательной экспоненциальной мо-

Гены кардио-панели	Номера НКМП пациентов с идентифицированными генетическими вариантами																																																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42								
<i>TTN</i>	■	■				■									■	■		■	■																															
<i>MYBPC3</i>											■																																							
<i>MYH7</i>							②			■																																								
<i>LMNA</i>			■																																															
<i>HCN4</i>			■																																															
<i>MYH6</i>				■																																														
<i>LAMP2</i>																	■																																	
<i>HADHA</i>									■																																									
<i>PRDM16</i>												■																																						
<i>ACTC1</i>										■																																								
<i>SCN5A</i>		■																																																
<i>RYR1</i>																																																		
<i>TPM1</i>																																																		
<i>ILK</i>																																																		
<i>MYPN</i>																																																		
<i>RYR2</i>																																																		
<i>ABCC9</i>																																																		
<i>SCN2B</i>																																																		
<i>TGFBRI</i>																																																		
<i>SCN1B</i>																																																		
<i>SLC25A4</i>																																																		
<i>RAF1</i>	■																																																	
<i>CRYAB</i>																																																		

Рис. 2. Структура идентифицированных генетических вариантов у пациентов с НКМП.

Примечание: условные обозначения: ■ — патогенные и вероятно патогенные мутации; ■ — новые нонсенс варианты крайне низкой частоты с положительной косегрегацией; ■ — варианты неизвестной клинической значимости (VUS) с неоднозначными сегрегационными доказательствами предполагаемой патогенности, но с высокими предикторами *in silico* (revel $\geq 0,7$), ② — две мутации в одном гене в цис-положении.

Сокращение: НКМП — некомпактная кардиомиопатия.

дели распределения совокупностей), линейной и нелинейной корреляции.

Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического значения (M) \pm среднеквадратичное отклонение среднего (sd), а также в виде медианы (Me) и перцентилей [25;75] в случае асимметричного типа распределения переменных. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро-Уилкса. Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). При сравнении двух независимых групп по одному качественному признаку были использованы методы непараметрической статистики (критерий χ^2 Пирсона или дихотомический χ^2 Мак-Немара). Статистически значимыми считали различия данных и корреляции между данными при $p < 0,05$.

Результаты

При МРТ обследовании зоны НКМ в области верхушки и заднебоковой стенки ЛЖ выявлены у 98,3% пациентов, в 75% случаев НКМ обнаружен в средних сегментах передней и боковой стенок ЛЖ; у 51,6% пациентов обнаружены признаки бивентрикуляр-

ного НКМ. Систолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 66,6% пациентов, а отсроченное накопление гадолиния (LGE) при контрастировании обнаружено в 71,7% случаев. У 3 (5%) пациентов выявлены субклинические ($n=1$) и умеренные ($n=2$) нейромышечные расстройства.

Аритмический синдром и синкопе/пресинкопе предшествовали клинической манифестации фенотипа в 55% ($n=33$) случаев НКМП. Симптомы СН наблюдались у 29 (48,3%) пациентов, а снижение локальной сократительной функции миокарда обнаружено у 59 (98,3%) исследуемых лиц. В период 5-летнего наблюдения эпизоды ЖТА — неустойчивая и/или устойчивая желудочковая тахикардия (нЖТ и/или уЖТ); желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) $\geq 5000/24$ ч и/или желудочковые куплеты $\geq 100/24$ ч выявлены у 37 (61,6%) пациентов. Пароксизмы уЖТ, в т.ч. с синкопе и успешной сердечно-легочной реанимацией (СЛР), зарегистрированы у 17 (28,3%) пациентов; пароксизмы нЖТ и клинически значимой ЖЭС по данным серийного ХМ выявлены у 35 (58,3%) пациентов; синкопальные эпизоды в анамнезе зафиксированы у 21 (35%) пациента, успешная СЛР — у 11 (18,3%); в 7 (11,7%) случаях документированы летальные исходы: фатальные тромбоэмболиче-

ские события (фТЭО) — 2, внезапная сердечная смерть (ВСС) — 2, декомпенсация СН — 3. Трансплантация сердца (ТС) выполнена 10 (16,7%) пациентам с резистентной к медикаментозной терапии СН, в 15 (30,6%) случаях были имплантированы кардиовертер-дефибрилляторы (КВД) или сердечные ресинхронизирующие устройства с функцией КВД.

В результате генетического исследования у 42 (70%) из 60 пациентов с НКМП обнаружено 57 вариантов (в т.ч. 25 новых и 9 известных патогенных мутаций, 23 варианта соответствовали критериям VUS). Из 25 новых и 23 VUS вариантов в результате каскадного семейного скрининга для 29 мутаций установлена положительная косегрегация с заболеванием.

Таким образом, у 33 (55%) пациентов выявлены патогенные или вероятно патогенные мутации. Дигенные изменения (патогенные варианты в двух генах: $n=5$; сочетание патогенного и VUS вариантов: $n=8$) выявлены у 13 (30,9%) носителей, доля таких пациентов составила 21,6% от общей выборки. В спектре обнаруженных генетических вариантов доминировали мутации в генах белков саркомера ($n=22$ (57,9%)): *TTN* ($n=6$), *MYBPC3* ($n=6$), *MYH7* ($n=5$), *TPM1* ($n=2$), *ACTC1* ($n=2$), *MYH6* ($n=1$). В гене ламина А/С (*LMNA*), кодирующем белки ядерной мембраны, выявлено 5 (13,1%) патогенных вариантов. В генах структурных и транспортных белков ионных каналов обнаружено 6 (15,8%) мутаций: *SCN5A* ($n=3$), *HCN4* ($n=1$), *SCN1B* ($n=1$), *SCN2B* ($n=1$).

Структура идентифицированных генетических вариантов у пациентов с НКМП схематически представлена на рисунке 2.

Для оценки фенотипических и генотипических взаимосвязей, для анализа клинических осложнений (ЖТА, фТЭО, СН, ТС) у пациентов с НКМП проведен корреляционный, многофакторный регрессионный и ROC-анализ.

Корреляционный анализ. В результате рангового корреляционного анализа Спирмена выявлены корреляции высокой степени значимости ($p<0,0005$) МРТ-маркера фиброза миокарда (LGE%) с ЭКГ показателями электрической нестабильности миокарда — ТСП-ТО: $r=0,67$; количеством отведений с фрагментацией QRS — nQRSfr: $r=0,67$; с удлинением QTc: $r=0,68$; с частотой и количеством желудочковых сокращений при нЖТ ($r=0,61$; $p=0,0008$), систолической дисфункцией желудочков (ФВ ЛЖ: $r=-0,63$; ФВ ПЖ: $r=-0,54$; $p<0,005$; TAPSE: $r=-0,58$) и увеличением T1-времени релаксации при нативной (преконтрастной) МРТ сердца ($r=0,84$; $p=0,0001$).

Обнаружен неожиданный факт: отсутствие значимых корреляционных связей индексированного показателя НКМ (соотношение НКС/КС по данным ЭхоКГ и МРТ), одного из основных диагностических критериев НКМ, с другими фенотипическими параметрами и клиническими осложнениями.

Значимые положительные корреляции ($p<0,0001$) выявлены между маркерами электрической нестабильности миокарда (начало турбулентности ТО: $r=0,69$; наклон турбулентности TS: $r=0,93$) и количеством идентифицированных мутаций у ген-позитивных пациентов. Обнаружены высокой степени значимости корреляции между патологической мАТВ и удлинением интервала QTc ($r=0,87$; $p<0,0001$), количеством ЭКГ отведений с фрагментацией QRS (nQRSfr: $r=0,85$; $p<0,0001$) и количеством сегментов миокарда с некомпактным строением ($r=0,88$; $p<0,0001$), а также с T1-показателем МРТ преконтрастной релаксометрии ($r=0,83$; $p<0,0001$).

Обнаружены корреляционные взаимосвязи между постконтрастными МРТ показателями фиброза миокарда — количеством сегментов миокарда с фиброзом (nLGE $\geq 25\%$) и отсроченным накоплением контраста в миокарде (%LGE) — с нативным T1-показателем релаксации ($r=0,88$; $r=0,84$; $p<0,0001$). Значимые корреляции выявлены между параметрами ЭКГ — удлинением интервала QTc, длительностью QRS комплекса, увеличением угла QRS-T и количеством ЭКГ отведений с QRS фрагментацией (nQRSfr) — с МРТ признаками фиброза (nLGE, %LGE: $r>0,67$; $p<0,0001$).

Оценка маркеров фиброза. С учетом высокой значимости корреляционных связей ЭКГ параметров и МРТ-маркеров фиброза, в ROC-анализ включили все анализируемые показатели ($p\leq 0,001$) для оценки неинвазивных предикторов фиброза. В результате экспоненциального анализа с построением характеристических ROC-кривых определены независимые маркеры фиброза миокарда и точки отсечения предикторов: нЖТ (пороговое значение количества эктопических комплексов в пароксизме нЖТ ≥ 5 : AUC 0,766; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,635–0,897; чувствительность 80%, специфичность 77%); фрагментация QRS (пороговое значение nQRSfr ≥ 4 отведений ЭКГ: AUC 0,822; 95% ДИ: 0,706–0,938; чувствительность 76%, специфичность 92%); скорректированный QT-интервал (QTc ≥ 450 мс: AUC 0,828; 95% ДИ: 0,722–0,935; чувствительность 80%, специфичность 72%) и МРТ показатель нативной релаксометрии (T1 ≥ 1086 мс: AUC 0,752; 95% ДИ: 0,626–0,879; чувствительность 70%, специфичность 70%). Характеристические ROC-кривые с оценкой площади под кривыми (AUC) и пороговые точки отсечения предикторов, определенных в результате дважды отрицательного экспоненциального распределения совокупностей, представлены на рисунке 3 и в таблице 4.

Анализ фактора ген-позитивности. В результате сравнительного анализа фенотипических признаков у ген-позитивных и ген-негативных пациентов выявлены значимые различия (критерий Пирсона χ^2) по частоте выявления атриовентрикулярной блокады ($\chi^2=4,51$; $p=0,034$) и полной блокады левой ножки пучка Гиса ($\chi^2=6,13$; $p=0,013$), эпизодов желудочковой

Таблица 4

Результаты ROC-анализа предикторов фиброза с оценкой характеристических кривых

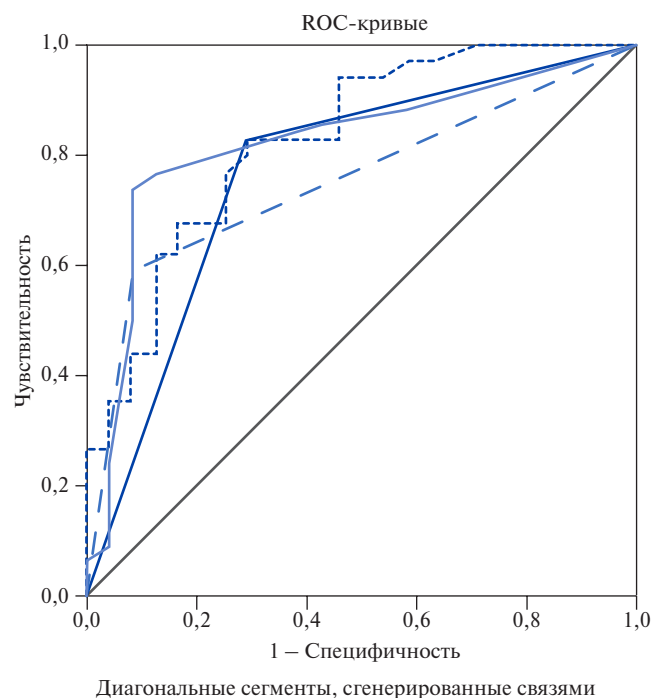
Предикторы	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость (p)	Пороговое отсечение предиктора	Асимптотический 95% доверительный интервал	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Неустойчивая ЖТ (к-во ЖЭС в пароксизме нЖТ)	0,766	0,067	0,001	5	0,635	0,897
Количество отведений ЭКГ с QRSfr, n	0,822	0,059	0,000	4	0,706	0,938
Длительность интервала QTc, мс	0,828	0,054	0,000	450	0,722	0,935
MPT параметр нативной T1-релаксометрии, мс	0,752	0,064	0,001	1086	0,626	0,879

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, MPT — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиограмма.

тахикардии (нЖТ: $\chi^2=5,44$; $p=0,02$), синкопе и систолической дисфункции ЛЖ/ПЖ ($\chi^2 \geq 6,51$; $p \leq 0,01$), патологических тестов MATB и TCP-TS ($\chi^2 \geq 6,62$; $p \leq 0,01$), фрагментации комплекса QRS (QRSfr: $\chi^2=8,82$; $p=0,003$) и фиброза миокарда (LGE: $\chi^2=7,16$; $p=0,007$). По частоте обнаружения бивентрикулярного НКМ, фиброза миокарда, патологического показателя TCP-TO и сниженной систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) группа пациентов с семейной формой заболевания значительно отличалась ($p \leq 0,001$) от когорты пациентов со спорадической НКМП ($\chi^2 \geq 11,2$). Наибольший риск систолической дисфункции (ФВ ЛЖ $\leq 45\%$) определен для носителей дигенных мутаций (Кохран тест: отношение шансов 38; 95% ДИ 4,74-305; $p=0,0001$). Ассоциация ген-позитивности с композитной точкой неблагоприятных клинических исходов (ВСС, смерть вследствие прогрессирующей СН или фТЭО, ТС, СЛР) определена на уровне прогностической значимости (критерий Мак-Немара $\chi^2=22,9$; $p=0,0001$).

Многофакторный регрессионный анализ конечных точек. Для множественного регрессионного анализа применили процедуру включения факторов с уровнем значимости $p < 0,045$ по данным дисперсионно-дискриминантных различий. В качестве первичных конечных точек были приняты следующие жизнеугрожающие ЖТА: уЖТ (по данным ХМ или телеметрии имплантированных устройств), ВСС, СЛР, обоснованные шоковые разряды КВД/сердечные ресинхронизирующие устройства с функцией КВД. В качестве композитных конечных точек были приняты комбинированные кардиоваскулярные события: смерть вследствие прогрессирования СН или фТЭО, ВСС, СЛР, ТС, имплантация КВД или сердечного поддерживающего устройства (LVAD, от англ. left ventricular assist device).

В результате регрессионного анализа первичной конечной точки (жизнеугрожающие ЖТА), с пошаговым включением переменных по методу Фишера, построены две прогностические модели. Итоги регрессии проверили с помощью анализа регрессионных остатков, для оценки качества моделей и опре-



Источник кривой

- нЖТ
- nQRSfr
- QTc
- - - T1_MPT
- Опорная линия

Рис. 3. ROC-кривые дважды отрицательного экспоненциального распределения независимых предикторов фиброза миокарда.

Сокращения: нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, MPT — магнитно-резонансная томография.

деления пороговых значений предикторов проведен ROC-анализ с построением характеристических кривых. Результаты регрессии и оценки моделей представлены в таблице 5 и на рисунке 4.

В результате регрессионного анализа ЭКГ, ЭхоКГ и ХМ параметров определены 3 независимых электрических предиктора жизнеугрожающих ЖТА (Модель-I: $R=0,95$; $R^2=0,90$; $F=15,0$; $p < 0,0006$): фрагмен-

Таблица 5

Результаты регрессионного анализа первичной конечной точки

Итоги множественной регрессии (модели)				Оценка модели по данным ROC-анализа		
Модель I (R=0,949; R ² =0,900; F(3,5)=15,0; p<0,0006)				AUC (площадь)	Асимптотический 95% ДИ	p
				0,795	0,678-0,919	0,0001
Предикторы	Коэффициент B	Стандартная ошибка B	p	Точки отсечения предикторов		
Свободный член	-1,789	0,508	0,017	-		
Фрагментация QRS, n	-1,067	0,177	0,002	Пороговое значение предиктора: ≥4 отведениях ЭКГ с QRSfr		
Интервал QTc, мс	1,355	0,228	0,002	Пороговое значение предиктора: ≥449 мс		
Угол QRS-T, град	-0,751	0,198	0,013	Пороговое значение предиктора: ≥117°		
Модель II (R=0,888; R ² =0,788; F(7,62)=32,9; p<0,0001)				AUC (площадь)	Асимптотический 95% ДИ	p
				0,849	0,763-0,957	0,0001
Предикторы	Коэффициент B	Стандартная ошибка B	p	Точки отсечения предикторов		
Свободный член	-0,300	0,125	0,021	-		
Фрагментация QRS, n	0,074	0,001	0,000	Пороговое значение предиктора: ≥4 отведениях ЭКГ с QRSfr		
Фиброз миокарда (сегменты), n	-0,426	0,097	0,000	Пороговое значение: ≥2 сегментов с LGE ≥25%		
нЖТ и/или ЖЭС, ЧСС, n	0,455	0,116	0,000	Пороговые значения: нЖТ с ЧСС ≥150 уд./мин и/или ≥5000 ЖЭС/24 ч		
ФВ ЛЖ, %	-0,198	0,063	0,003	Пороговое значение предиктора: ФВ ≤39%		

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений.

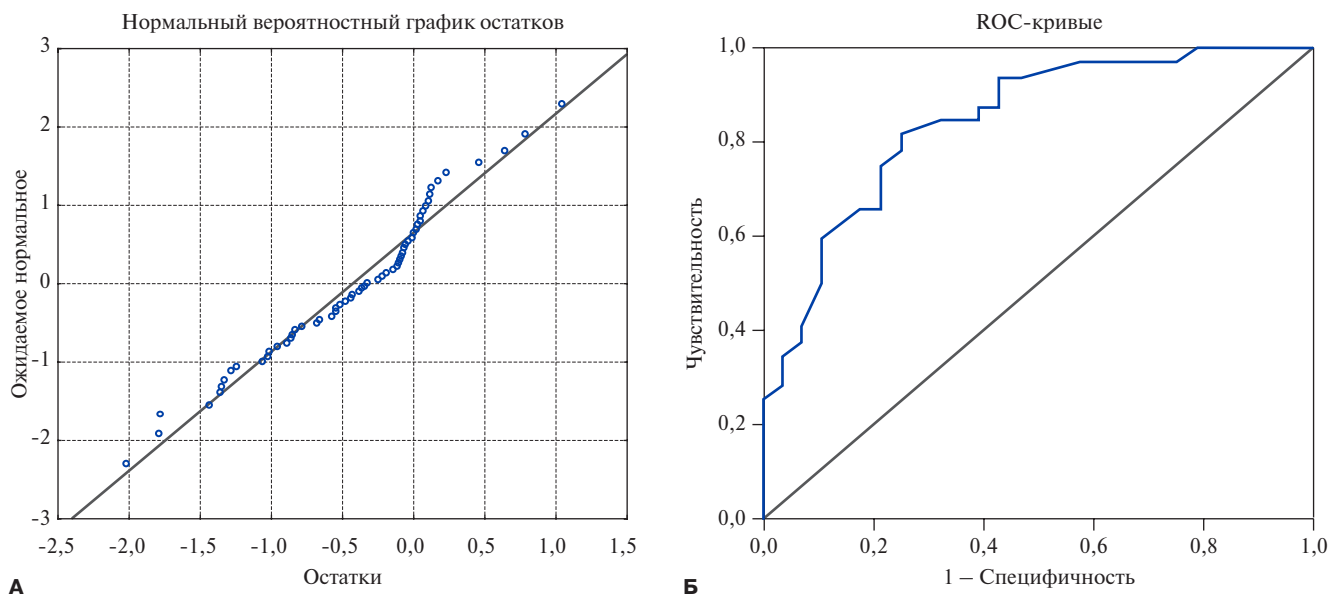


Рис. 4. График регрессионных остатков и характеристическая ROC-кривая, схематически демонстрирующие высокое функциональное качество регрессионной Модели-II. (А) резидуальная кривая нормального вероятностного распределения остатков в результате проверки регрессионной модели прогноза; (Б) ROC-кривая с оценкой (AUC=0,849) прогностической значимости Модели-II.

тация QRS (nQRSfr: $\beta=-1,07$; $p=0,002$), удлинение QTc ($\beta=1,35$; $p=0,002$) и увеличение угла QRS-T ($\beta=-0,75$; $p=0,013$). После включения в анализ множественной регрессии дополнительных MPT показателей, следующие предикторы, такие как фиброз миокарда в двух и более сегментах, систолическая дисфункция (ФВ ЛЖ), фрагментация QRS и пароксизмы нЖТ с ЧСС ≥ 150 уд./мин и/или ЖЭС $\geq 5000/24$ ч,

продемонстрировали значимое прогностическое влияние на развитие аритмической конечной точки (Модель-II: R=0,89; R²=0,79; F=32,9; $p<0,0001$).

Таким образом, легко реализуемая на этапе первичного скрининга пациентов Модель-I стратификации риска (с оценкой поверхностной стандартной ЭКГ-12, ХМ и ЭхоКГ) уже при первичном осмотре позволит выделить группу пациентов повышенного

Таблица 6

Результаты регрессионного анализа комбинированной конечной точки

Итоги множественной регрессии для зависимой переменной: комбинированная конечная точка ($R=0,899$; $R^2=0,809$; $F(5,41)=34,8$; $p<0,00001$; стандартная ошибка оценки: 0,233)						
Переменные	БЕТА	Стандартная ошибка — БЕТА	B	Стандартная ошибка — B	t (41)	p
Свободный член	-	-	-1,213	0,399	-3,044	0,0041
Ген-позитивность (патогенная мутация, n)	0,852	0,089	0,868	0,091	9,481	0,0000
ФВ ЛЖ, %	-0,374	0,087	-0,279	0,065	-4,293	0,0001
Ширина QRS, мс	0,174	0,079	0,002	0,001	2,182	0,0349
Фиброз сегментов, n	0,186	0,071	0,067	0,026	2,604	0,0127
МАТВ макс., мкВ	0,164	0,081	0,002	0,001	2,026	0,0483

Сокращения: МАТВ — микровольтная альтернация Т-волны, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

риска для дальнейшего наблюдения и обследования. В то время как на следующем этапе — при интегральной оценке результатов ЭКГ, ХМ, ЭхоКГ и МРТ данных — более качественную прогностическую функцию показала регрессионная Модель-II. Вероятностный график остатков и ROC-кривая, представленные на рисунке 5, схематически демонстрируют высокое функциональное качество риск-стратификации Модели-II (максимальное приближение вероятностного резидуального распределения к нормальному и площадь под ROC-кривой AUC 0,849; 95% ДИ: 0,763-0,957; $p=0,0001$; чувствительность 82%, специфичность 77%).

В результате ROC-анализа определены пороговые значения (оптимальные точки отсечения) независимых предикторов жизнеопасных ЖТА событий у пациентов с НКМП: фиброз миокарда в двух и более сегментах — $nLGE \geq 2$ (AUC 0,824; 95% ДИ: 0,716-0,931; $p=0,0001$; чувствительность 69%, специфичность 79%), систолическая дисфункция — ФВ ЛЖ $\leq 39\%$ (AUC 0,832; 95% ДИ: 0,720-0,943; $p=0,0001$; чувствительность 85%, специфичность 70%), фрагментация QRS в четырех и более отведениях ЭКГ (AUC 0,739; 95% ДИ: 0,602-0,876; $p=0,003$; чувствительность 70%, специфичность 75%) и быстрая нЖТ с ЧСС ≥ 150 уд./мин и/или ЖЭС $\geq 5000/24$ ч (AUC 0,829; 95% ДИ: 0,719-0,940; $p=0,0001$; чувствительность 76%, специфичность 83%).

Для анализа комбинированной конечной точки проведен многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением факторов риска. В результате построения прогностической модели ($R=0,89$; $R^2=0,81$; $F=34,8$; $p<0,0001$) выявлено 5 независимых предикторов комбинированных неблагоприятных кардиоваскулярных событий: патогенная мутация ($\beta=0,85$; $p=0,00001$), систолическая дисфункция ($\beta=-0,37$; $p=0,0001$), расширение QRS ($\beta=0,17$; $p=0,035$), фиброз миокарда ($\beta=0,19$; $p=0,013$), патологическая МАТВ ($\beta=0,16$; $p=0,048$). Итоги регрессии для комбинированной конечной точки представлены в таблице 6.

Таким образом, генетическая детерминированность (наличие у пациентов НКМП-ассоциированных

Кумулятивная доля пациентов, свободных от достижения комбинированной конечной точки (Каплана-Мейера)



Рис. 5. Кривые выживаемости (графики свободы от достижения комбинированной конечной точки) Каплана-Мейера.

патогенных генетических вариантов), наряду с систолической дисфункцией ЛЖ, расширением комплекса QRS и патологической МАТВ, классифицированы как независимые факторы риска, определяющие неблагоприятный прогноз заболевания (смерть вследствие декомпенсации СН или фТЭО, ВСС, СЛР, ТС).

Для подтверждения значимости генетической составляющей и определения доли пациентов с НКМП, свободных от достижения комбинированной конечной точки в зависимости от генотипа, проведен анализ Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости. Для оценки кривых применили лог-ранговый критерий и F-критерий Кокса для малых выборок, согласно которым ($WW=-8,69$; стат. крит. $=-3,51$; $p=0,00046$; и $F(2,54)=28,3$; $p=0,00001$) долевые различия в достижении комбинированной конечной точки в сравниваемых группах подтвердили высокую прогностическую значимость фактора ген-пози-

Таблица 7

Стандартизованные коэффициенты категориальной регрессии

Итоги CATREG: R=0,803; R ² =0,645; ошибка предск. =0,35; F=10,1; p=0,0001					
Предикторы	Стандартизованные коэффициенты		Степень своб.	F	Значимость p
	Бета	Бутстреп (1000) оценка, средне-квадр. ошибка			
ФВ ЛЖ, %	-0,284	0,116	1	5,961	0,018
Ген-позитивность	0,464	0,119	2	15,162	0,000
Ширина QRS, мс	0,214	0,105	3	4,113	0,011
Фиброз сегм., п	0,207	0,119	3	3,053	0,037

Зависимая переменная: комбинированная конечная точка

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

Таблица 8

Уровни важности предикторов, корреляции и допустимые отклонения

Предикторы	Корреляции			Важность	Допуск	
	Нулевого порядка	Частично	Компонент		После преобразования	Перед преобразованием
ФВ ЛЖ	-0,570	-0,388	-0,251	0,250	0,779	0,639
Ген-позитивность	0,686	0,561	0,403	0,493	0,757	0,697
Ширина QRS	0,474	0,315	0,197	0,157	0,854	0,758
Фиброз миокарда	0,308	0,326	0,206	0,100	0,981	0,951

Зависимая переменная: комбинированная конечная точка

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

тивности у пациентов с НКМП. Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на рисунке 5.

Таким образом, при сравнении генотипов и фенотипов НКМП обнаружены строгие взаимосвязи между генетическим статусом, систолической дисфункцией ЛЖ, широким QRS комплексом, фиброзом миокарда, патологическим тестом МАТВ и неблагоприятными клиническими исходами. Кривые выживаемости Каплана-Мейера графически демонстрируют более высокую частоту неблагоприятных исходов (комбинированная конечная точка) у ген-позитивных пациентов с НКМП. Результаты этого анализа отражают сложный континуум клинической экспрессии генетических форм НКМП с более выраженными электрическими, структурными и функциональными изменениями миокарда, определяющими неблагоприятный прогноз заболевания.

Для разработки модели прогноза, технически пригодной (с позиций простоты и удобства калькуляции) для практического применения с целью своевременной риск-стратификации, проведен категориальный анализ с оценкой степени “важности” выявленных факторов риска.

Категориальный регрессионный анализ. Для оптимального шкалирования с определением “коэффициентов важности” идентифицированных факторов риска неблагоприятного прогноза НКМП проведена процедура категориальной регрессии (CATREG). В регрессионную модель в качестве независимых переменных вклю-

чили все выявленные предикторы (ген-позитивность, ФВ ЛЖ, длительность QRS комплекса, фиброз миокарда и показатель максимальной МАТВ). Результаты и стандартизованные коэффициенты категориальной регрессии представлены в таблице 7.

Для оптимального шкалирования проведен анализ “степени важности” коэффициентов, отражающих ожидаемое реальное влияние независимых переменных-предикторов на зависимую переменную — конечную точку. Абсолютные значения коэффициентов важности пропорциональны коэффициентам регрессии и степени вклада каждого предиктора в ожидаемый прогноз (комбинированные неблагоприятные кардиоваскулярные события). Уровни важности предикторов представлены в таблице 8.

Так, на основании выявленных “коэффициентов важности” для соответствующих предикторов (общая сумма баллов шкалы составляет 100) присвоены значения баллов построенной шкалы прогноза (табл. 9).

Для определения порогового суммарного балла, после превышения которого переменная-предиктор оказывает значительное влияние на прогноз НКМП, сформирована новая переменная для всех наблюдений когорты — суммарный балл по представленной шкале. С помощью ROC-анализа идентифицировано пороговое значение суммарного балла ($\Sigma=41$: AUC 0,832; 95% ДИ: 0,737-0,984; p=0,0001; чувствительность 79%, специфичность 78%), ассоциированное с высоким риском неблагоприятных клинических событий.

Шкала прогнозирования комбинированных неблагоприятных событий

Предикторы	Точка отсечения (состояние)	Балл
Ген-позитивность (патогенные мутации)	Есть/нет	49
Фракция выброса ЛЖ, %	≤39	25
Ширина QRS, мс	≥140	16
Количество сегментов миокарда с фиброзом, n	≥2	10

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

Обсуждение

Таким образом, негативное ремоделирование, нарушение структуры и функции сердца (фиброз, снижение контрактильности) у пациентов с НКМП оказывают неблагоприятное влияние на прогноз [17]. Результаты представленного исследования подтверждают этот постулат и согласуются с данными проспективного многоцентрового исследования, опубликованного Andreini D, et al. (2016), в котором структурно-функциональные изменения миокарда (дилатация ЛЖ с систолической дисфункцией и фиброзом) были определены в качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода НКМП, в то время как доказательств значимого влияния индекса НКМ (соотношение НКС/КС) на долгосрочный прогноз авторы не получили [18]. Однако Andreini D, et al. (как и авторы настоящего исследования) анализировали данные только взрослых пациентов, поэтому концепцию низкой прогностической значимости индекса НКМ нецелесообразно интерполировать на ювенильную популяцию младенцев и детей с обширной площадью НКМ.

Полученные нами результаты оценки прогностической значимости скорректированного QT-интервала и фрагментированного комплекса QRSfr согласуются с данными исследований Zhou H, et al. (2017), которые обнаружили значимые взаимосвязи удлиненного интервала QTc с распространенным фиброзом миокарда и неблагоприятным прогнозом НКМП [19]. В исследовании Cetin M, et al. (2016) авторы провели анализ клинических исходов НКМП и оценку ЭКГ (с идентификацией фрагментированного комплекса QRS в отведениях, соответствующих боковым и нижним сегментам) у 88 пациентов; в результате, фрагментированный QRS определен исследователями в качестве независимого предиктора аритмических событий и смертности от всех сердечно-сосудистых осложнений [20]. В работах Zhou H, et al. (2016) и Araujo-Filho J, et al. (2018) авторы предложили для пациентов с НКМП более чувствительный (по сравнению с показателем LGE при контрастном усилении) нативный MPT маркер ранней стадии фиброза миокарда — T1-показатель преконтрастной релаксации [21, 22], что подтверждают и наши результаты. Возможно, нативную T1-релаксометрию целесообразно использовать в качестве альтернативного ин-

струмента в диагностике интерстициального фиброза миокарда без использования парамагнитных контрастных веществ (у части пациентов с противопоказаниями к введению гадолиния это вполне оправдано), но эти выводы требуют более весомых доказательств и подтверждения в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях.

В представленном выше исследовании, несмотря на строгие критерии включения, обнаружена значительная клиническая гетерогенность НКМП. В когорте пациентов с НКМП выявлены фенотипы, перекрывающиеся почти со всеми другими формами КМП — в ассоциации с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией, а также смешанные подтипы (НКМП+ДКМП+ГКМП), аритмические бивентрикулярные фенотипы и/или более “мягкие” формы НКМП с нарушением регионарной сократительной функции без значимой дилатации и систолической или диастолической дисфункции (рис. 6).

При такой выраженной фенотипической гетерогенности установлен вполне ожидаемый факт генотипической неоднородности — генетический статус пациентов с НКМП представлен широким спектром патогенных вариантов — от одной, двух и более мутаций в самых различных генах, способных вызвать заболевание; выявлены мутации в генах, кодирующих компоненты белков саркомера, Z-диска, ядра, цитоскелета, мембран ионных каналов и митохондрий (рис. 2, 6).

Интересно, что у носителей двух генетических вариантов только в половине случаев наблюдались смешанные или перекрывающиеся (overlapping) фенотипы НКМП, и наоборот, среди моногенной патологии (один патогенный генетический вариант) встречались смешанные фенотипы (с наличием признаков НКМП+ДКМП+ГКМП). Так, среди перекрывающихся фенотипов НКМП в 2 случаях верифицирована болезнь Данона, ассоциированная со специфическим генотипом (варианты в гене *LAMP2*), для которого характерна варибельность органных и системных проявлений, и саркомерная патология с мутацией в одном гене (например, в *MYH7*, *TTN*, *ACTC1*). Ламинопатии (мутации в *LMNA*) в 60% случаев были ассоциированы с ДКМП-подобным фенотипом НКМП, а *ILK* мутации — с аритмогенной

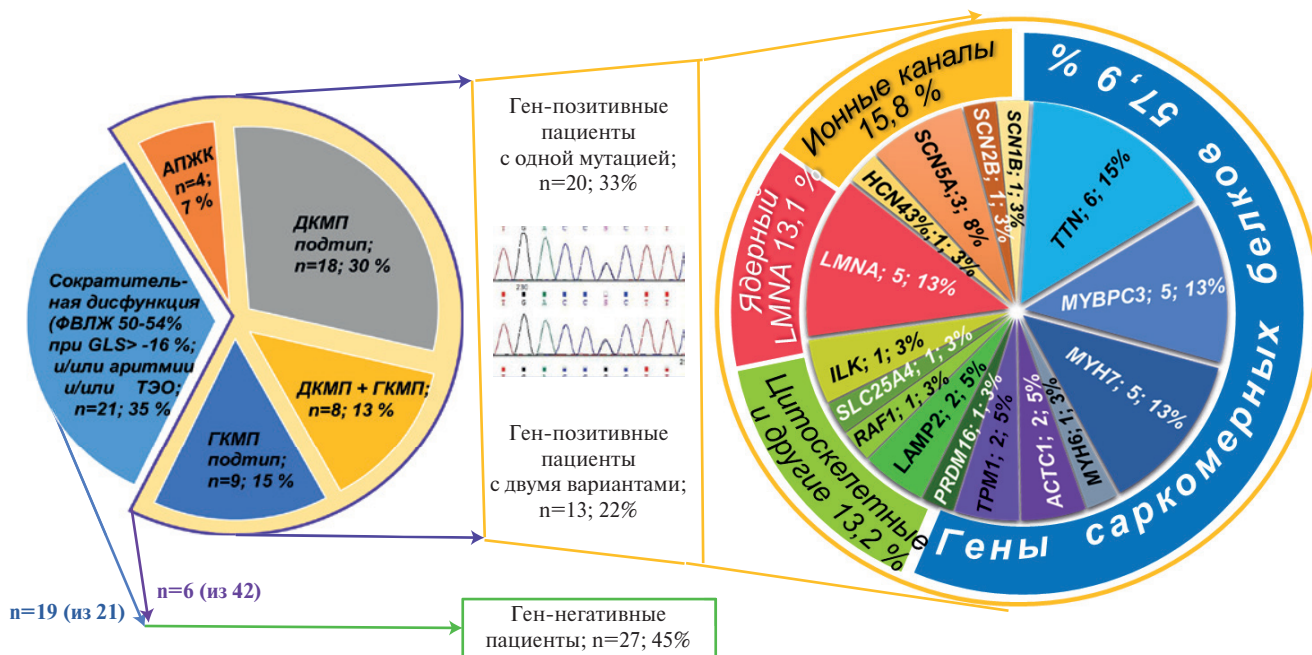


Рис. 6. Структура фенотипической вариабельности и генетической гетерогенности НКМП.
Сокращения: АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

правожелудочковой кардиомиопатией (подтипом НКМП).

Ещё один интересный факт, выявленный в данной работе, требует подтверждения на большей выборке исследуемых. Патогенные (или вероятно патогенные) мутации выявлены у 33 пациентов, в т.ч. у 31 носителя с признаками другой перекрывающейся (overlapping) или смешанной КМП (сочетание нескольких фенотипов) и только у 2 пациентов с “мягкой” формой НКМП с локальной сократительной дисфункцией (ФВ ЛЖ 50-54% при GLS > -16%) и аритмическим синдромом. Похожие результаты получили Miller E, et al. (2017) и Ichida F, et al. (2020) при генетическом обследовании детской популяции НКМ. Авторы подтвердили гипотезу о низком удельном весе выявления генетических мутаций у пациентов с изолированной формой НКМ по сравнению с НКМП, перекрывающейся с другими формами КМП, — положительные результаты генетического тестирования наблюдались только при сочетании НКМ с фенотипами ДКМП и ГКМП [23, 24].

Заключение

1. Таким образом, результаты исследования подтвердили генетическую детерминированность НКМП (55% случаев), что определяет целесообразность генетического скрининга пациентов и необходимость семейного клинического и молекулярного обследования (каскадный скрининг родственников).

2. Подтвержден факт значительной генетической и клинической гетерогенности НКМП с преобладающими мутациями (57,9%) в генах саркомерных белков.

3. В результате многофакторного регрессионного анализа выявлены независимые факторы, определяющие неблагоприятный прогноз заболевания: генетическая причина — патогенная мутация, систолическая дисфункция ЛЖ, фиброз миокарда и широкий комплекс QRS.

4. На основании проведенного исследования и литературного анализа [18] авторы пришли к следующим выводам:

(а) “золотого стандарта диагностики НКМП”, как и согласованных международных рекомендаций, на сегодняшний день не существует; по-прежнему сохраняется клиническая неопределенность в интерпретации НКМ (НКМ — причина КМП или НКМ — следствие КМП);

(б) для верификации диагноза НКМП целесообразно проводить интегральную оценку результатов ЭКГ, ХМ и визуализирующих методов с анализом морфологических и клинических критериев, сопоставлением их с историей болезни пациента и его родственников.

В заключении мы предлагаем алгоритм диагностики НКМП (рис. 7), позволяющий использовать вспомогательный диагностический арсенал для определения клинических признаков, имеющих решающее значение для распознавания и прогноза НКМП с учетом новых предикторов (фрагментация QRS

ентов редких VUS, которые в настоящее время не классифицируются как патогенные, но потенциально (при накоплении данных в будущем) они могут быть интерпретированы как вероятно патогенные; 4) результаты сегрегационного анализа в некоторых семьях пробандов были неоднознач-

ными или малоинформативными вследствие их малочисленности.

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

Литература/References

1. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1840-50. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.030.
2. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet.* 2015;386:813-25. doi:10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
3. Nucifora G, Aquaro GD, Masci PG, et al. Magnetic resonance assessment of prevalence and correlates of right ventricular abnormalities in isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol.* 2014;113:142-6. doi:10.1016/j.amjcard.2013.08.049.
4. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:723-6. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.031.
5. Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, et al. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. *Cardiology.* 2009;112:158-64. doi:10.1159/000147899.
6. 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.
7. Gati S, Chandra N, Bennett RL, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart.* 2013;99:401-8. doi:10.1136/heartjnl-2012-303418.
8. 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.
9. 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.
10. Stähli B, Gebhard C, Biaggi P, et al. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;167:2477-81. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.095.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
15. Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2010;31:1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
16. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
17. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Non-Compact Cardiomyopathy: Clinical-Genetic Analysis (the First Experience in Belarus). *Cardiology in Belarus.* 2019;11(5):678-97.
18. 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.
19. Zhou H, Lin X, Fang L, et al. Prolonged QTc indicates the clinical severity and poor prognosis in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33:2013-20. doi:10.1007/s10554-017-1209-9
20. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Canpolat U, et al. Usefulness of fragmented QRS complex to predict arrhythmic events and cardiovascular mortality in patients with noncompaction cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;117:1516-23. doi:10.1016/j.amjcard.2016.02.022.
21. Zhou H, Lin X, Fang L, et al. Characterization of compacted myocardial abnormalities by cardiac magnetic resonance with native T1 mapping in left ventricular non-compaction patients — a comparison with late gadolinium enhancement. *Circ J.* 2016;80:1210-16. doi:10.1253/circj.CJ-15-1269.
22. Araujo-Filho JAB, Assuncao AN Jr, Tavares de Melo MD, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:888-95. doi:10.1093/ehjci/jej022.
23. Miller EM, Hinton RB, Czosek R, et al. Genetic testing in pediatric left ventricular noncompaction. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(6):e001735. doi:10.1161/circgenetics.117.001735.
24. 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.
25. 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):315-323. doi:10.1007/s10741-018-9763-3.