

Прогностическое значение глобальной продольной деформации и геометрии левого желудочка у пациентов с некомпактной кардиомиопатией

Комиссарова С. М.¹, Красько О. В.², Ринейская Н. М.¹, Ефимова А. А.¹

Цель. Оценить прогностическую роль снижения продольной деформации и увеличения индекса сферичности левого желудочка как предикторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) до III функционального класса (ФК) NYHA, требующего госпитализации, в когорте пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМ) в сочетании с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Материал и методы. Обследовано 90 пациентов с сочетанием НКМ и ДКМП в возрасте от 18 до 72 лет (медиана возраста 41 год; мужчин — 73; женщин — 17), которым, помимо традиционных эхокардиографических и магнитно-резонансных томографических (МРТ) характеристик, регистрировали 2D Strain и определяли показатели глобальной продольной деформации (GLS) и индекс сферичности (ИС) левого желудочка по данным МРТ сердца. Конечная точка исследования включала прогрессирование ХСН до ХСН III ФК NYHA, требующего госпитализации.

Результаты. За период наблюдения (медиана наблюдения 36 (6; 152) мес.) у 59 из 90 (65,5%) пациентов с НКМ в сочетании с ДКМП симптомы ХСН прогрессировали до III ФК NYHA, требующего госпитализации. Многофакторный анализ показал, что независимыми факторами риска госпитализации от прогрессирования ХСН являлись следующие характеристики: снижение GLS <10% (отношение рисков (ОР) 5,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6-16,7, $p < 0,007$) и увеличение ИС >0,5 (ОР 9,0; 95% ДИ 2,2-37,8, $p < 0,003$). Трёхлетняя бессобытийная выживаемость для группы пациентов с одним фактором риска (GLS <10% и ИС ≤0,5) составляла 79,2±16,9% или (GLS ≥10% и ИС >0,5) — 64,4±24,6%; тогда как для группы с двумя факторами риска (GLS <10% и ИС >0,5) — 12,3%.

Заключение. Показатели GLS по данным 2D Strain эхокардиографии и ИС по данным МРТ сердца ассоциированы с развитием неблагоприятных событий при НКМ в сочетании с ДКМП и могут быть применены для идентификации пациентов с высоким риском развития прогрессирования ХСН до III ФК NYHA, требующего госпитализации.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, индекс сферичности, глобальная деформация миокарда левого желудочка, фиброз миокарда левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

Predictive value of global longitudinal strain and geometry of left ventricle in patients with noncompaction cardiomyopathy

Komissarova S. M.¹, Krasko O. V.², Rineyskaya N. M.¹, Efimova A. A.¹

Aim. To assess the prognostic role of a decrease in longitudinal strain and an increase in the left ventricular sphericity index as predictors of NYHA class III heart failure (HF) progression, requiring hospitalization in a cohort of patients with noncompaction cardiomyopathy (NCM) in combination with dilated cardiomyopathy (DCM).

Material and methods. We examined 90 patients with a combination of NCM and DCM aged 18 to 72 years (median age, 41 years; men — 73; women — 17), who, in addition to conventional echocardiographic and magnetic resonance imaging (MRI) characteristics, were studied for two-dimensional strain and global longitudinal strain (GLS) parameters and left ventricular sphericity index (SI) using cardiac MRI. The endpoints included NYHA class III HF progression, requiring hospitalization.

Results. During the follow-up period (median follow-up, 36 (6; 152) months) in 59 of 90 (65,5%) patients with NCM in combination with DCM, symptoms progressed

¹ГУ Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск; ²ГНУ Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь.

Комиссарова С. М. — д.м.н., доцент, г.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9917-5932, Красько О. В. — к.м.н., доцент, в.н.с. лаборатории биоинформатики, ORCID: 0000-0002-4150-282X, Ринейская Н. М.* — аспирант, м.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-1986-1367, Ефимова А. А. — врач лучевой диагностики рентгеновского отделения, ORCID: 0000-0003-2424-6104.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nadya.rin@gmail.com

BCC — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ИС — индекс сферичности, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактная кардиомиопатия, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФИП — фракция изменения площади, ФК — функциональный класс, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, LGE — отсроченное контрастирование (late gadolinium enhancement), NC/C — соотношение некомпактного к компактному слою миокарда, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, TAPSE — систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца.

Рукопись получена 29.07.2021

Рецензия получена 29.09.2021

Принята к публикации 25.10.2021



Для цитирования: Комиссарова С. М., Красько О. В., Ринейская Н. М., Ефимова А. А. Прогностическое значение глобальной продольной деформации и геометрии левого желудочка у пациентов с некомпактной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4622. doi:10.15829/1560-4071-2021-4622

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: nadya.rin@gmail.com

¹Republican Science-Practical Center "Cardiology", Minsk; ²United Institute of Informatics Problems, Minsk, Republic of Belarus.

Received: 29.07.2021 Revision Received: 29.09.2021 Accepted: 25.10.2021

Komissarova S. M. ORCID: 0000-0001-9917-5932, Krasko O. V. ORCID: 0000-0002-4150-282X, Rineyskaya N. M.* ORCID: 0000-0002-1986-1367, Efimova A. A. ORCID: 0000-0003-2424-6104.

For citation: Komissarova S. M., Krasko O. V., Rineyskaya N. M., Efimova A. A. Predictive value of global longitudinal strain and geometry of left ventricle in patients with noncompaction cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4622. doi:10.15829/1560-4071-2021-4622

Некомпактная кардиомиопатия (НКМ) — генетически гетерогенная первичная кардиомиопатия, которая характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими, выстланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов [1]. До настоящего времени определение НКМ, ее диагностические критерии и клиническое значение активно обсуждаются в кардиологическом сообществе всего мира. Согласно классификации Американской кардиологической ассоциации НКМ выделена в отдельную первичную кардиомиопатию генетического происхождения. Однако Европейское общество кардиологов по-прежнему считает ее неклассифицированной кардиомиопатией. В нозологической классификации MOGE(S), предложенной Всемирной сердечной федерацией, разработанной в 2014г, были предложены определения НКМ: 1) в виде отдельного и самостоятельного фенотипа и 2) в сочетании с другими первичными кардиомиопатиями: дилатационной (ДКМП), гипертрофической (ГКМП), рестриктивной, аритмогенной [2].

Сочетание НКМ с ДКМП является наиболее частым клиническим вариантом НКМ и ассоциировано с наиболее тяжелыми его клиническими проявлениями, такими как развитие прогрессирующей сердечной недостаточности (СН), злокачественных аритмий, системных тромбоэмболических осложнений и внезапной сердечной смерти (ВСС) [3].

Анализ данных недавно опубликованного метаанализа [4], включающего 28 исследований и 2501 пациента с НКМ (средний возраст 46 ± 7 лет, медиана наблюдения 2,9 лет), показал, что пациенты с НКМ имели риск смерти от сердечно-сосудистых причин (отношение шансов (ОШ) 1,1 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,18-6,67)) аналогичный пациентам с ДКМП. Однако частота госпитализации, связанной с прогрессированием СН, была выше, чем общая частота, наблюдаемая в сопоставимом метаанализе пациентов с ДКМП (3,53 vs 2,37 на 100 человеко-лет, $p=0,003$). Регрессионный анализ показал, что традиционные показатели тяжести заболевания, такие как низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), определяют неблагоприятный исход у пациентов с НКМ. Тогда как степень выра-

женности и локализация некомпактного миокарда (размеры, количество трабекул, соотношение некомпактного слоя к компактному) имели меньшую прогностическую значимость в развитии неблагоприятных событий и исходов.

В предыдущем метаанализе [5], включающем 4 исследования и 574 пациента с НКМ со средней продолжительностью наблюдения 5,2 года, было показано, что наличие заместительного фиброза миокарда ассоциируется с худшим прогнозом у пациентов с НКМ независимо от величины ФВ ЛЖ (ОШ 6,1; 95% ДИ 2,1-17,5; $p<0,001$). Однако сообщалось о наличии отсроченного контрастирования (LGE) у 33-74% пациентов с НКМ [6-13]. Средний объем LGE был относительно небольшой по сравнению с другими кардиомиопатиями и составлял от 5% до 8% от общей массы ЛЖ. LGE присутствовал как в уплотненных, так и в не уплотненных сегментах миокарда, главным образом, в межжелудочковой перегородке [6-9]. Несмотря на то, что объем фиброза невелик, было продемонстрировано, что пациенты с LGE были ассоциированы с дилатацией ЛЖ и его систолической дисфункцией [6, 7, 11]. Кроме того, LGE-позитивные пациенты имели более высокие значения нативного T1, чем пациенты без LGE, и значения величины нативного T1 показали обратную корреляцию с ФВ ЛЖ [10, 12]. Новые магнитно-резонансные томографические (МРТ) технологии, такие как T1-картирование и измерение внеклеточного объема, позволяют выявить интерстициальный фиброз миокарда и имеют высокий потенциал для идентификации пациентов с НКМ и высоким риском неблагоприятных исходов.

В настоящее время разработка более эффективных методов оценки тяжести пациентов с НКМ и риска сердечно-сосудистых событий остается темой большого интереса всех исследователей этой проблемы. Новые методы визуализации сердца (оценка деформации миокарда методом 2D Speckle tracking, геометрии ЛЖ и фиброза миокарда по данным МРТ сердца) дают новые возможности в изучении функции миокарда, варианта ремоделирования сердца и позволяют определить риск развития неблагоприятных событий и исходов у пациентов с НКМ.

Наряду с традиционными факторами риска (ФР), такими как конечно-диастолический объем (КДО)

ЛЖ и ФВ ЛЖ, недавно забытый маркер геометрии ЛЖ — индекс сферичности (ИС) — вновь привлекает внимание исследователей благодаря своей простоте и эффективности. Предыдущие исследования показали, что трехмерный ИС, измеряемый с помощью МРТ сердца, является значимым фактором прогноза для пациентов с неишемической кардиомиопатией [13]. ИС отражает структурное ремоделирование ЛЖ и тяжесть заболевания без необходимости в дополнительной последовательности и контрастном веществе.

Глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS), определяемая с помощью 2D Strain или 2D Speckle tracking [14], является эффективным и надежным методом количественной оценки глобальной и региональной функции миокарда и легко выполнима в клинических условиях в дополнение к традиционным показателям, оценивающим систолическую функцию ЛЖ. В ряде исследований было показано, что уменьшение глобальной продольной деформации является ранним признаком систолической дисфункции у пациентов с НКМ даже при наличии сохраненной ФВ ЛЖ [15]. В нескольких исследованиях проводилась оценка прогностической значимости глобальной продольной деформации в небольших выборках пациентов с НКМ, но их данные неоднозначны [16].

Таким образом, поиск доступных в клинической практике прогностических предикторов развития неблагоприятных событий на основе современных визуализирующих технологий является актуальной задачей.

Цель — оценить прогностическую роль снижения GLS и увеличения ИС ЛЖ как предикторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) до III функционального класса (ФК) NYHA, требующего госпитализации в когорте пациентов с НКМ в сочетании с ДКМП.

Материал и методы

В РНПЦ “Кардиология” в течение 3 лет проспективно наблюдается 191 пациент с НКМ, из них: у 87 (45,5%) — изолированный фенотип и у 104 (54,5%) — сочетание с другими кардиомиопатиями, в т.ч. у 90 (47,1%) пациентов диагностировано сочетание с ДКМП; у 14 (7,3%) — с ГКМП.

В данное исследование была включена наиболее часто встречающаяся в данной когорте (90 из 191 пациентов, 47,1%) группа пациентов с сочетанием НКМ и ДКМП в возрасте от 18 до 72 лет (медиана возраста 41 год; мужчин 73, женщин 17).

Критериями включения в исследование были следующие характеристики: 1) наличие симптомов сердечной недостаточности (СН) I-II ФК по классификации NYHA; 2) снижение глобальной функции ЛЖ с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$; 3) дилатация ЛЖ с индексом КДО

ЛЖ ≥ 97 мл/м². Пациентов не включали в исследование, если они 1) были в возрасте младше 17 лет на момент включения в исследование; 2) прошло < 6 мес. от момента вступления в исследование; 3) были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы/СРТ-D до включения в исследование; 4) исходно были с симптомами СН III-IV ФК NYHA. Все участники дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-инструментальное обследование помимо стандартных методов обследования (осмотр, сбор индивидуального и семейного анамнеза, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру) выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) и МРТ с отсроченным контрастированием. Эхокардиографическое исследование проводилось на сканере экспертного класса IE-33 фирмы PHILIPS и Vivid 7 фирмы General Electric в соответствии с объединенными рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии по количественной оценке структуры и функции камер сердца [17].

Помимо традиционно измеряемых показателей оценивали функцию правого желудочка (ПЖ) по систолической экскурсии в плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) и проценту изменения фракционной площади (ФИП). Измерение продольной деформации миокарда недоплеровским методом (2D Strain) проводилось в трех апикальных позициях (апикальной четырехкамерной, апикальной двухкамерной позициях и позиции длинной оси ЛЖ) на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 Dimension (General Electric, США) согласно рекомендациям ASE [18]. Показатели глобального продольного 2D Strain были проанализированы по 17-сегментной модели (6 базальных, 6 средних и 5 апикальных сегментов). Область интереса определяли в конце диастолы (пик комплекса QRS) по эндокардиальной и эпикардиальной границам для получения усредненных результатов по всей толще миокарда. Временные интервалы определялись автоматически от зубца R на электрокардиограмме. Конечно-систолическую продольную деформацию измеряли в момент закрытия аортального клапана. По каждому из сегментов автоматически в соответствующем цвете получали значения деформации. Для получения GLS вычисляли средние значения перечисленных параметров по трем апикальным позициям (по 17 сегментам ЛЖ). Продольная деформация имеет отрицательное значение, выражается в процентах от исходной длины волокна.

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием катушек Body 18 и электрокардиографической синхронизацией. Протокол магнитно-

резонансного сканирования включал градиент-эхо последовательности с яркой кровью в кино-режиме (True Fast Imaging with Steady-state Precession) для морфологической и функциональной оценки, градиент-эхо последовательности инверсия-восстановление (Phase-Sensitive Inversion Recovery) с отсроченным контрастированием через 10 мин. При контрастировании внутривенно вводили парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния Gd DTPA-BMA (омнискан, GE Healthcare Nycomed) в расчете 0,1 ммоль/кг. Изображения анализировали на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ-исследования сердца (Syngo.via — Siemens, Германия). Диагноз НКМ устанавливали на основании следующих критериев: ЭхоКГ-критериев Jenni R, et al. [19], включающих соотношение некомпактного (NC) и компактного (C) слоев NC/C >2,0 в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличия >2 трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью по данным цветного доплеровского анализа; МРТ-критериев (S. Petersen) при конечно-диастолическом соотношении NC/C ≥2,3 в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям МРТ-изображения [20] и доли некомпактного миокарда >20%, согласно критериям А. Jaquier [21].

ИС рассчитывали путем деления КДО ЛЖ на длину ЛЖ (L), измеряемой в конце диастолы (рис. 1): $ИС = КДО\ ЛЖ / (\pi/6) * L^3$ [13].

Пациенты получали медикаментозное лечение в соответствии с рекомендациями ESC по лечению ХСН [22]: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (41,4%), бета-адреноблокаторы (72,3%), петлевые диуретики (22,5%), антагонисты минерало-

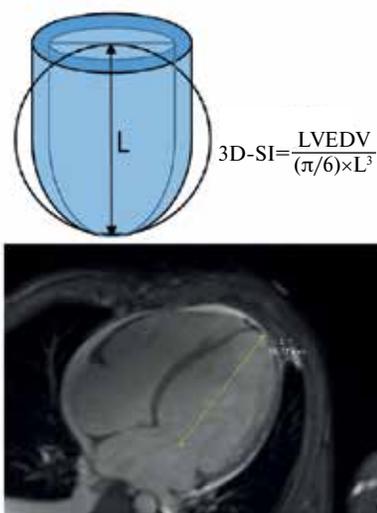


Рис. 1. Длина ЛЖ (L) измеряется в конце диастолы.

Сокращения: SI — индекс сферичности, LVEDV — конечно-диастолический объем левого желудочка.

кортикоидных рецепторов (45,5%), дигоксин (3,7%), непрямые антикоагулянты (23%), несколько пациентов (18,3%) были переведены на прием сакубитрила/валсартана. Госпитализация по поводу ХСН рассматривалась для тех пациентов, у которых симптомы СН прогрессировали до III ФК в течение периода наблюдения при оптимальной терапии.

Конечная точка исследования включала прогрессирование до ХСН III-IV ФК NYHA, требующего госпитализации. Госпитализация по несердечным причинам не засчитывалась как событие. Степень выраженности ХСН была диагностирована на основании клинических критериев, а также лабораторным маркером ХСН — уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Хирургические вмешательства на сердце включали имплантацию различных устройств: ЭКС — 1% пациентов, CRT-P — 1,6%, CRT-D — 1%, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор — 2,6%; радиочастотную абляцию по поводу различных аритмий — 3,1%, протезирование митрального/аортального клапанов — 2,6%, коронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий при наличии гемодинамически значимого коронарного атеросклероза — 2,1%.

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Крускала-Уоллиса.

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью оценки Каплан-Майера, определялась кумулятивная 3-летняя бессобытийная вероятность дожития с расчетом 95% ДИ.

Расчет уровня количественных показателей, ассоциированного с событием, выполнялся на основе алгоритма максимального ранга и статистики [23].

Многофакторный анализ показателей, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, проводился на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса. Показатели, проявившие статистическую значимость в однофакторном анализе, включались в предварительную модель многофакторного анализа. Далее модель редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения на базе критерия ВИС для предотвращения переобучения модели. Для окончательной модели рассчитано отношение рисков (ОР) как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии. ДИ для ОР рассчитывались также как экспоненциальное

Таблица 1

Исходные клинические показатели двух групп пациентов с/без прогрессирования ХСН

Исходные параметры	Все пациенты с дилатационным фенотипом НКМП, n=90	Группа без прогрессирования ХСН, n=31	Группа с прогрессированием ХСН, потребовавшей госпитализации, n=59	Значение p
Клинические характеристики				
Возраст установки диагноза, лет, Me (Q25; Q75)	41 (33; 52)	39 (31; 51)	43 (34; 51)	0,709
Пол, n (%)				0,001
Женщины	19 (21,1)	13 (41,9)	6 (10,2)	
Мужчины	71 (78,9)	18 (58,1)	53 (89,8)	
Наличие ФП/ТП, n (%)	28 (31,1)	7 (22,6)	21 (35,6)	0,304
Наличие ПБЛНПГ, n (%)	30 (33,7)	8 (25,8)	22 (37,9)	0,359
NT-proBNP, пг/мл	1200 (780; 2874)	980 (660; 1525)	1345 (880; 3881)	0,006
Показатели ЭхоКГ				
иОЛП, мл/м ²	55,9 (43,2; 74,2)	51 (39,2; 73,2)	56,1 (44,2; 73,7)	0,329
ФВ ЛЖ, %	32 (27; 37,8)	40 (34; 44)	29 (25,5; 33)	<0,001
ФИП ПЖ, %	36 (28; 42)	40 (36; 45)	33,5 (26; 40)	<0,001
TAPSE, мм	16 (12; 19)	18 (16; 20)	15 (10; 18)	0,008
GLS, %	9,1 (7,9; 9,9)	10,5 (9,1; 11,5)	8,4 (7,8; 9,3)	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	32,5 (26; 42,3)	28 (25; 34)	35 (26; 46)	0,035
Е/А	1,7 (1,1; 2,1)	1,4 (0,9; 1,8)	1,8 (1,1; 2,3)	0,190
Показатели МРТ сердца				
ФВ ЛЖ, %	31,5 (23; 36)	37 (33; 44,5)	27 (20; 33)	<0,001
ФВ ПЖ, %	42,5 (39; 48)	47 (40,5; 53)	41 (33; 45)	0,001
Наличие фиброза, n (%)	48 (53,3)	15 (48,4)	33 (55,9)	0,646
% массы фиброза	25 (5,9; 25)	5,7 (3,4; 25)	25 (13,1; 40)	0,003
НС/С	2,1 (2; 2,4)	2,1 (2; 2,3)	2,1 (2; 2,4)	0,787
ИС ЛЖ	0,7 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	0,68 (0,6; 0,7)	<0,001

Сокращения: иОЛП — индекс объёма левого предсердия, ИС ЛЖ — индекс сферичности левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка, ФИП ПЖ — фракция изменения площади правого желудочка, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, Е/А — соотношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, Me — медиана, межквартильный диапазон, n — количество пациентов, НС/С — соотношение некомпактного к компактному слою миокарда, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца.

преобразование соответствующих ДИ коэффициентов регрессии.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.6 с использованием пакетов *survival* [24] и *maxstat* [25].

Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные клинико-инструментальные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Медиана наблюдения составила 36 мес. (6; 152). За период наблюдения из 90 пациентов с НКМП в сочетании с ДКМП были зарегистрированы неблагоприятные события и исходы: у 59 (65,5%) пациентов симптомы ХСН прогрессировали до III-IV ФК NYHA, потребовавшие госпитализации; ВСС с успешной реанимацией и имплантацией кардио-

вертера-дефибриллятора — у 7,8%, летальный исход у 3,3%, трансплантация сердца — у 1,1%.

Для определения предикторов, непосредственно влияющих на прогрессирование симптомов ХСН, анализировались две группы пациентов (табл. 1): с прогрессированием симптомов ХСН, требующих госпитализации (n=59), и без прогрессирующего течения ХСН I-II ФК NYHA (n=31).

При анализе исходных клинических характеристик выявлено, что по возрасту пациенты двух групп значимо не различались. В когорте преобладали пациенты мужского пола как при вступлении в исследование, так и при динамическом наблюдении ($p < 0,001$). В группе пациентов с прогрессированием симптомов ХСН определялся более высокий уровень NT-proBNP по сравнению с группой пациентов с более стабильным течением заболевания ($p < 0,006$). По данным ЭхоКГ-исследования пациенты с прогрессированием ХСН характеризовались более вы-

Таблица 2

Однофакторный анализ риска прогрессирования ХСН, требующей госпитализации

Факторы	Уровень разделения	ОР (95% ДИ)	p
Пол, м vs ж	-	2,9 (1,2-6,7)	0,014
NT-proBNP, пг/мл	>680	2,7 (1,1-6,9)	0,032
ФВ ЛЖ, %	<40	8,1 (2,5-26,1)	<0,001
ФИП ПЖ, %	<20	3,6 (1,4-9,2)	0,008
TAPSE, мм	<12	1,9 (1,0-3,5)	0,03
GLS, %	<10	10 (3,1-32,0)	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	-	-	0,447
ФВ ЛЖ, %	<33	3,1 (1,8-5,6)	<0,001
ФВ ПЖ, %	<35	2,3 (1,3-4,2)	0,005
ИС	>0,5	11,1 (3,5-35,8)	<0,001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ж — женщины, ИС ЛЖ — индекс сферичности левого желудочка, м — мужчины, ОР — отношение рисков, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка, ФИП ПЖ — фракция изменения площади правого желудочка, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца.

Таблица 3

Многофакторный анализ риска прогрессирования ХСН, требующей госпитализации

Факторы	Предварительная модель		Окончательная модель		
	β	p	β	p	ОР (95% ДИ)
Пол, м vs ж	0,87	0,189	-		
NT-proBNP >680 пг/мл	0,59	0,288	-		
ФВ ЛЖ <40%	1,15	0,298	-		
ФИП ПЖ <20%	0,83	0,155	-		
TAPSE <12 мм	-0,20	0,628	-		
GLS <10%	0,98	0,238	1,63	0,007	5,1 (1,6-16,7)
ФВ ЛЖ <33%	0,31	0,476	-		
ФВ ПЖ <35%	-0,04	0,920	-		
ИС >0,5	1,68	0,036	2,20	0,003	9,0 (2,2-37,8)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ж — женщины, ИС — индекс сферичности левого желудочка, м — мужчины, ОР — отношение рисков, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка, ФИП ПЖ — фракция изменения площади правого желудочка, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца.

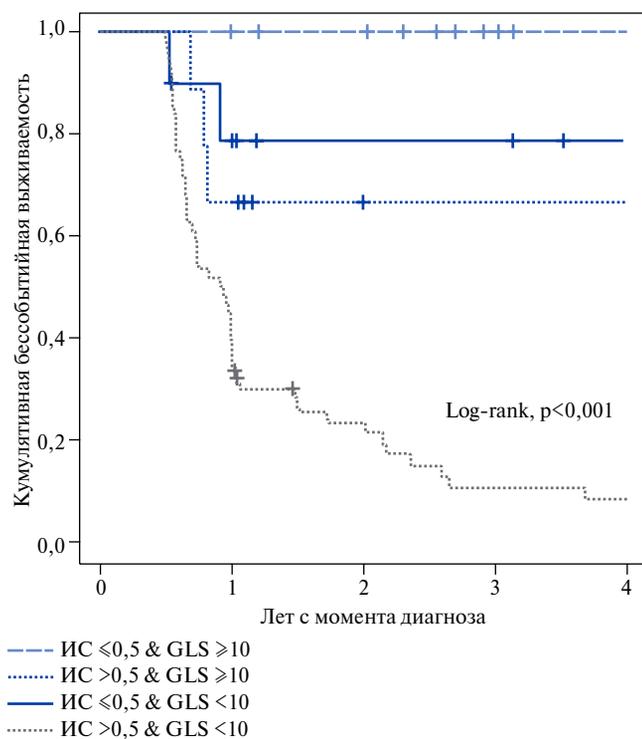


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от комбинации ФР прогрессирования ХСН.

Сокращения: ИС — индекс сферичности, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка.

раженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $p < 0,001$) и ПЖ (ФИП $p < 0,001$) и (TAPSE $p = 0,008$), а также более выраженным снижением показателя деформации миокарда (GLS, $p < 0,001$).

По данным МРТ сердца пациенты с прогрессированием ХСН характеризовались значимым снижением ФВ ЛЖ ($p < 0,001$) и ФВ ПЖ ($p < 0,001$), а также значимым увеличением показателя геометрии ЛЖ (ИС $p < 0,001$). Соотношение NC/C не показало статистически значимых различий между обеими группами. Наличие заместительного фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием значимо не различались в обеих группах, несмотря на то, что 55,9% пациентов с прогрессированием ХСН имели фиброз миокарда. При этом процент объема фиброза был значимо выше у пациентов с прогрессированием ХСН ($p < 0,003$).

С целью определения предикторов, ассоциированных с прогрессированием ХСН до III ФК NYHA, требующей госпитализации, был проведен однофакторный регрессионный анализ и был определен пороговый уровень показателей на основе определения максимального ранга и статистики [23] (табл. 2).

В качестве новых предикторов, направленных на выявление пациентов с риском прогрессирования ХСН, были проанализированы показатели деформации миокарда (GLS) и геометрии (ИС) ЛЖ.

Все показатели, которые были статистически значимы в однофакторном регрессионном анализе, были включены в многофакторный анализ (табл. 3).

Среди оцененных параметров в многофакторном анализе оставались только 2 независимых предиктора, связанных с прогнозированием ХСН, а именно: снижение GLS $< 10\%$ (ОР 5,1; 95% ДИ 1,6-16,7, $p < 0,007$) и увеличение ИС $> 0,5$ (ОР 9,0; 95% ДИ 2,2-37,8, $p < 0,003$).

На основании расчетов по окончательной модели 3-летняя бессобытийная выживаемость в зависимости от комбинации ФР представлена следующим образом (рис. 2):

для группы без ФР ($GLS \geq 10\%$ и $ИС \leq 0,5$) — 95,5% (95% ДИ 88,6-100);

для группы с одним ФР ($GLS < 10\%$ и $ИС \leq 0,5$) — 79,2% (95% ДИ 56,9-100);

для группы с одним ФР ($GLS \geq 10\%$ и $ИС > 0,5$) — 64,4% (95% ДИ 41-100);

для группы с двумя ФР ($GLS < 10\%$ и $ИС > 0,5$) — 12,3% (95% ДИ 6-25,3).

Фактически все пациенты, имевшие два ФР, демонстрировали к концу третьего года наблюдения прогрессирование ХСН до III ФК NYHA и нуждались в госпитализации. Бессобытийная выживаемость пациентов с НКМ в сочетании с ДКМП в зависимости от наличия/отсутствия и числа ФР прогрессирования ХСН представлена на рисунке 2. Бессобытийная выживаемость по кривой Каплана-Майера показала статистически значимые различия ($p < 0,001$) для группы пациентов с двумя ФР ($GLS < 10\%$ и $ИС > 0,5$) по сравнению с группами пациентов только с одним ФР.

Таким образом, по итогам многофакторного регрессионного анализа была идентифицирована группа пациентов, потенциально имеющая риск прогрессирования ХСН, потребовавшая госпитализации.

Обсуждение

Прогрессирование симптомов ХСН по-прежнему является серьезным осложнением, определяющим исход заболевания у пациентов с НКМ. В данном исследовании в когорте пациентов НКМ в сочетании с ДКМП ($n=90$) за период наблюдения у 65,5% пациентов произошло прогрессирование СН до III ФК NYHA, потребовавшее госпитализации. В связи с этим выявление ранних предикторов неблагоприятного события является актуальной задачей. В исследовании показано, что совместное применение показателей GLS по данным 2D Strain и ИС по данным МРТ может предоставлять ценную информацию, позволяющую предсказать развитие неблагоприятных событий у пациентов с НКМ, таких как госпитализация от прогрессирования ХСН до ФК СН III NYHA, и идентифицировать группу пациентов высокого риска.

Результаты многофакторного анализа выявили ассоциацию снижения $GLS < 10\%$ (ОР 5,1; 95% ДИ 1,6-16,7, $p < 0,007$) и увеличения $ИС > 0,5$ (ОР 9,0; 95% ДИ 2,2-37,8, $p < 0,003$) с риском прогрессирования ХСН до III ФК NYHA. Эти результаты не зависели от ФВ ЛЖ и других традиционных прогностических факторов в многофакторном анализе. Мы также продемонстрировали, что прогностическая ценность показателей GLS и ИС для развития неблагоприятных

событий увеличивалась, если оба предиктора используются вместе. Анализ бессобытийной выживаемости показал, что случаи прогрессирования СН до ФК СН III NYHA регистрировались чаще у пациентов с измененной геометрией и деформацией ЛЖ, что позволяет идентифицировать группу пациентов, которым может потребоваться более интенсивная терапия.

До настоящего времени проведено небольшое количество исследований о прогностической ценности показателя глобальной продольной деформации у пациентов с НКМ, при этом анализировались небольшие выборки пациентов и обсуждались различные пороговые значения этого показателя для прогнозирования исходов заболевания [4, 5]. В одном из исследований показано, что пороговое значение $GLS < 12,9\%$ является предиктором неблагоприятных событий, связанных с госпитализацией и летальным исходом от прогрессирования ХСН, и взаимосвязано с зоной отсроченного контрастирования гадолинием по данным МРТ [11]. В данном исследовании мы подтвердили роль GLS в прогнозировании прогрессирования ХСН с пороговым уровнем $< 10\%$ ($p < 0,007$), и результаты многофакторного анализа выявили ассоциацию уменьшения $GLS < 10\%$ (ОР 5,1; 95% ДИ 1,6-16,7, $p < 0,007$) с риском госпитализации вследствие прогрессирования ХСН.

В настоящем исследовании мы подтвердили роль ИС в прогнозировании прогрессирования ХСН с пороговым уровнем $> 0,5$ ($p < 0,003$), и результаты многофакторного анализа выявили ассоциацию увеличения $ИС > 0,5$ (ОР 9,0; 95% ДИ 2,2-37,8, $p < 0,003$) с риском госпитализации вследствие прогрессирования ХСН. В исследовании Liang Y, et al. [13] анализ Каплана-Майера показал, что более высокая величина ИС была связана с худшим прогнозом у пациентов с ДКМП и при многофакторном анализе выявлено, что ИС является независимым ФР для исследуемых конечных точек (ОР 1,599; 95% ДИ 1,19-2,14, $p = 0,002$).

Ряд исследований посвящены изучению заместительного фиброза у пациентов с НКМ [6-9]. В этих исследованиях сообщалось о наличии LGE на МРТ у 33-74% пациентов с НКМ [11]. Средняя величина объема фиброза миокарда была относительно небольшой по сравнению с другими первичными кардиомиопатиями, в пределах от 5% до 8% общей массы ЛЖ, но несмотря на это, отмечено, что у пациентов с НКМ наличие LGE было ассоциировано с увеличением объема ЛЖ и систолической дисфункцией ЛЖ [6, 7, 11]. Результаты метаанализа [5] показывают, что наличие заместительного фиброза ассоциируется с худшим прогнозом у пациентов с НКМ независимо от ФВ ЛЖ. В исследовании Andreini D, et al. [26] заместительный фиброз был зарегистрирован у 11 из 113 (9,7%) пациентов,

и подгруппа пациентов с фиброзом миокарда имели 4-кратное увеличение неблагоприятных событий за период наблюдения. Бессобытийная выживаемость составляла 47% у пациентов без фиброза миокарда и 15% пациентов с наличием фиброза.

В данной когорте пациентов НКМ в сочетании с ДКМП частота наличия фиброза миокарда составляла 53,3% и объем фиброза был значимо выше в группе пациентов с прогрессированием СН до III ФК NYHA по сравнению с более стабильным течением ($p < 0,003$). Тем не менее при многофакторном анализе показатель объема фиброза миокарда не показал ассоциации с конечной точкой данного исследования, что, по-видимому, связано с небольшим числом пациентов с обнаруженным заместительным фиброзом миокарда. По-видимому, в этой когорте пациентов было бы более информативным опреде-

ление интерстициального фиброза миокарда с помощью новых МРТ технологий (T1-картирования и измерения внеклеточного объема).

Заключение

Таким образом, показатели глобальной продольной деформации по данным ЭхоКГ и ИС по данным МРТ ассоциированы с развитием прогрессирования ХСН до III ФК NYHA при сочетании НКМ с ДКМП и могут быть применены в дополнение к традиционным ФР (ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ) для идентификации пациентов с высоким риском развития прогрессирования ХСН, требующей госпитализации.

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

Литература/References

1. Arbustini E, Weidemann F, Hall J. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1840-50. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.030.
2. 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.
3. Arbustini E, Favalli V, Narula N, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? *J. of the Am. Coll. of Cardiol*. 2016;68(9):949-66. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.096.
4. 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(1):e009712. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009712.
5. Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, et al. Meta-Analysis of the prognostic role of Late Gadolinium enhancement and global systolic impairment in left ventricular noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11 Pt 1):2141-51. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.029.
6. Dursun M, Agayev A, Nisli K, et al. MR imaging features of ventricular noncompaction: emphasis on distribution and pattern of fibrosis. *Eur J Radiol*. 2010;74(1):147-51. doi:10.1016/j.ejrad.2009.01.015.
7. Nucifora G, Aquaro GD, Pingitore A, et al. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(2):170-6. doi:10.1093/eurjhf/hfq222.
8. Wan J, Zhao S, Cheng H, et al. Varied distributions of late gadolinium enhancement found among patients meeting cardiovascular magnetic resonance criteria for isolated left ventricular non-compaction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):20. doi:10.1186/1532-429X-15-20.
9. Szmraj J, Masiarek K, Majos A, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for myocardial fibrosis in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Arch Med Sci*. 2019;15(2):376-84. doi:10.5114/aoms.2019.82919.
10. Araujo-Filho JAB, Assuncao AN, Tavares De Melo MD, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(8):888-95. doi:10.1093/ehjci/jej022.
11. Ashrith G, Gupta D, Light-McGroary KA, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of left ventricular non-compaction provides independent prognostic information in patients with incident heart failure or suspected cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):64. doi:10.1186/s12968-014-0064-2.
12. 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. *Circ J*. 2016;80(5):1210-6. doi:10.1253/circj.CJ-15-1269.
13. Liang Y, Li W, Zeng R, et al. Left Ventricular Spherical Index Is an Independent Predictor for Clinical Outcomes in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;12(8_Part_1):1578-80. doi:10.1016/j.jcmg.2019.01.003.
14. Riffel JH, Keller MGP, Rost F, et al. Left ventricular long axis strain: a new prognosticator in non-ischemic dilated cardiomyopathy? *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:36. doi:10.1186/s12968-016-0255-0.
15. Gjesdal O, Yoneyama K, Mewton N, et al. Reduced long axis strain is associated with heart failure and cardiovascular events in the multiethnic study of Atherosclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(1):178-85. doi:10.1002/jmri.25135.
16. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673-80. doi:10.1136/heartjnl-2014-305538.
17. Lang R, Bierig M, Devereux R, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
18. Gottdiener J, Bednarz J, Devereux R, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1086-119. doi:10.1016/j.echo.2004.07.013.
19. 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 (British Cardiac Society)*. 2001;86(6):666-71.
20. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
21. 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. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
22. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
23. Lausen B, Hothorn T, Bretz F, et al. Assessment of Optimal Selected Prognostic Factors. *Biometrical Journal*. 2004;46(3):364-74. doi:10.1002/bimj.200310030.
24. Therneau T. A Package for Survival Analysis, 2015. S package version 2.38. <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
25. Torsten H. maxstat: Maximally Selected Rank Statistics, 2015. R package version 0.7-22. <http://cran.r-project.org/package=maxstat>.
26. 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(20):2166-81. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.053.