

Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ

Голухова Е. З., Александрова С. А., Бердибеков Б. Ш.

Цель. Систематический обзор и метаанализ прогностической роли оценки степени миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях.

Материал и методы. Мы провели поиск в базах данных PubMed, Google Scholar для исследований, в которых изучалась прогностическая ценность количественного определения зон позднего контрастного усиления (late gadolinium enhancement — LGE) у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией. Значения нескорректированного отношения рисков (ОР) в исследованиях, где были доступны аналогичные оценочные критерии, были объединены для метаанализа.

Результаты. Для данного систематического обзора и метаанализа было отобрано 9 исследований из 782 публикаций. Всего в анализ были включены 2389 пациентов (средний возраст 51,9 года; средний срок наблюдения 39,3 мес.). Метаанализ показал, что степень LGE была ассоциирована с повышенным риском развития аритмической конечной точки (ОР: 1,09/1% LGE; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,02-1,18; $p=0,01$), больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий (МАСЕ) (ОР: 1,07/1% LGE; 95% ДИ: 1,01-1,13; $p=0,03$) и смертности от всех причин (ОР: 1,09/1% LGE; 95% ДИ: 1,04-1,13; $p<0,0001$).

Заключение. Степень LGE по данным МРТ является предиктором развития аритмических событий (желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть), серьезных МАСЕ и смертности от всех причин. Оценка степени LGE может использоваться как эффективный инструмент для стратификации риска пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией.

Ключевые слова: неишемическая дилатационная кардиомиопатия, МРТ сердца, позднее усиление сигнала гадолиния, степень фиброза, прогностическая ценность, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Александрова С. А. — к.м.н., с.н.с., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0002-7795-9709, Бердибеков Б. Ш.* — врач-кардиолог отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
b.berdibekov@yahoo.com

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КУ — контрастное усиление, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, ОР_{ис} — отношение рисков нескорректированное ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление гадолинием, FWHM — full width at half maximum, MACE — большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события, SE — стандартная ошибка, SD — стандартное отклонение (standard deviation).

Рукопись получена 16.11.2021

Рецензия получена 29.11.2021

Принята к публикации 03.12.2021



Для цитирования: Голухова Е. З., Александрова С. А., Бердибеков Б. Ш. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4776. doi:10.15829/1560-4071-2021-4776

Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis

Golukhova E. Z., Aleksandrova S. A., Berdibekov B. Sh.

Aim. The present study aims to provide a systematic review and meta-analysis to investigate the prognostic role of assessing the severity of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies.

Material and methods. We searched PubMed, Google Scholar for studies that examined the predictive value of quantifying late gadolinium enhancement (LGE) areas in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Unadjusted hazard ratios (HR) from studies with similar scoring criteria were pooled for meta-analysis.

Results. Nine studies were retrieved from 782 publications for this systematic review and meta-analysis. In total, 2389 patients (mean age, 51,9 years; mean follow-up, 39,3 months) were included in the analysis. Meta-analysis showed the extent of LGE was associated with an increased risk of arrhythmic end point (HR: 1,09/1% LGE; 95% CI: 1,02-1,18; $p=0,01$), major adverse cardiovascular events (HR: 1,07/1% LGE; 95% CI: 1,01-1,13; $p=0,03$) and all-cause mortality (HR: 1,09/1% LGE; 95% CI: 1,04-1,13; $p<0,0001$).

Conclusion. The severity of LGE by cardiac magnetic resonance predicts arrhythmic events (ventricular arrhythmia and sudden death), major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. Assessment of LGE can be used as an effective tool for stratifying risk in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy.

Keywords: nonischemic dilated cardiomyopathy, cardiac MRI, late gadolinium enhancement, fibrosis severity, predictive value, prognosis.

Relationships and Activities: none.

A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Aleksandrova S. A. ORCID: 0000-0002-7795-9709, Berdibekov B. Sh.* ORCID: 0000-0001-7717-4971.

*Corresponding author: b.berdibekov@yahoo.com

Received: 16.11.2021 Revision Received: 29.11.2021 Accepted: 03.12.2021

For citation: Golukhova E. Z., Aleksandrova S. A., Berdibekov B. Sh. Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic

resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4776. doi:10.15829/1560-4071-2021-4776

Неишемическая дилатационная кардиомиопатия — термин, объединяющий гетерогенную группу заболеваний сердца, сопровождающихся дилатацией левого желудочка (ЛЖ) и его систолической дисфункцией при отсутствии гемодинамической перегрузки, т.е. условий повышенной пред- или постнагрузки на ЛЖ, как артериальная гипертония или болезни клапанов сердца, а также при отсутствии ишемической болезни сердца, тяжесть которых достаточна, чтобы объяснить глобальную систолическую дисфункцию ЛЖ [1].

Фиброз миокарда у пациентов с неишемической кардиомиопатией играет основополагающую роль в развитии дилатации и ремоделирования желудочков, кроме того, зоны фиброзно-измененного миокарда могут лежать в основе формирования субстрата для развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [2].

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением становится все более и более широко используемым и надежным инструментом для неинвазивной оценки характеристик и функций миокарда, в т.ч. она обеспечивает точную идентификацию и количественную оценку рубцов/фиброза миокарда [3]. На данный момент было проведено множество исследований, которые показали, что наличие фиброза миокарда ЛЖ (позднее контрастное усиление гадолинием, LGE — late gadolinium enhancement) по данным МРТ с отсроченным контрастированием предсказывает повышенный риск сердечно-сосудистых событий. Так, в метаанализе Kuruvilla S, et al. [4] показано, что пациенты с LGE имели более высокую частоту таких неблагоприятных событий, как общая смертность (отношение шансов (ОШ): 3,27; $p < 0,00001$), госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН) (ОШ: 2,91; $p = 0,02$) и внезапная сердечная смерть (ВСС) (ОШ: 5,32; $p < 0,00001$), по сравнению с пациентами без LGE.

Хотя сам факт наличия LGE как выше указано является прогностически неблагоприятным фактором нежелательных сердечно-сосудистых событий, его использование в качестве бинарного показателя (есть фиброз или нет фиброза) для принятия клинических решений (особенно, для первичной имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)) создает определенные сложности, поскольку по данным разных авторов от 40 до 80% всех пациентов с дилатационной кардиомиопатией имеют некото-

рую степень LGE на МРТ с контрастным усилением (КУ) [5, 6].

В то же время в разной степени выраженные фиброзные изменения миокарда могут predispose к различному риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, количественная оценка LGE может улучшить стратегию стратификации риска и быть гораздо более полезной с клинической точки зрения. В связи с чем появляется все больше исследований, изучающих роль количественной оценки степени фиброза для прогнозирования неблагоприятных событий, в данных исследованиях показано, что оценка степени фиброза ЛЖ, оцененная с помощью МРТ с КУ, имеет существенную роль в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3]. Однако большинство данных исследований были одноцентровыми с небольшими размерами выборки и небольшим количеством событий.

В свете этих недостатков мы провели систематический обзор и метаанализ исследований, в которых проводилась количественная оценка степени фиброза миокарда с помощью МРТ с отсроченным контрастированием с целью прогнозирования неблагоприятных событий у пациентов с неишемической кардиомиопатией.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [7] в базе данных PubMed и Google Scholar.

Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 10 сентября 2021г. Для поиска данных в базе данных PubMed мы использовали следующие ключевые слова: ((dilated cardiomyopathy) OR (nonischemic dilated cardiomyopathy) OR (idiopathic dilated cardiomyopathy)) AND ((CMR) OR (cardiac magnetic resonance imaging)) AND ((LGE) OR (late gadolinium enhancement) OR (delayed gadolinium enhancement) OR (gadolinium enhancement)) AND ((extent of late gadolinium enhancement) OR (LGE quantification) OR (extent of fibrosis)) AND ((risk assessment) OR (predictive value) OR (prognostic value)).

Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: nonischemic dilated cardiomyopathy, extent of late gadolinium enhancement, LGE quantification, hazard ratio cox regression. Для отбора подходящих ис-

следований для включения в этот систематический обзор и метаанализ двое авторов независимо друг от друга изучили абстракты и полнотекстовые отчеты на соответствие критериям включения.

Критерии включения/исключения. Критериями включения первичных исследований в систематический обзор с последующим метаанализом были: исследования с доступом к полным текстам; все участники были взрослыми (18 лет и старше); исследования с адекватно представленными исходными данными, главным образом данными количественной оценки степени фиброза ЛЖ по данным МРТ с отсроченным контрастированием. Кроме того, обязательным условием включения публикаций в метаанализ было представление данных о клинических исходах, а также результаты унивариантного регрессионного анализа Кокса с данными отношения рисков (ОР). Нижним порогом длительности периода наблюдения за пациентами был установлен срок 12 мес. (средний период). Также к критериям исключения относились исследования, проведенные на животных. Статьи на других языках, кроме английского, описания отдельных случаев, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов исключались из метаанализа.

Оценка методологического качества. Качество исследований определялось по шкале оценки качества когортных исследований Ньюкасл-Оттава [8]. Оценка исследований проводилась на основе определения следующих основных критериев: отбор исследовательских групп; сопоставимость групп; и установка интересующего исхода. Все несоответствия устранялись путем обсуждения авторами работы.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). Метаанализ проводился по модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии. Графически основные результаты представлены в виде “форест” диаграммы или блобограммы (forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I^2 . Интерпретация оценки статистической гетерогенности согласно индексу I^2 проводилась по рекомендациям Кокрановского сообщества, согласно которому $I^2=0-40\%$ соответствует незначительной гетерогенности; $30-60\%$ — умеренной гетерогенности; $50-90\%$ — значительной гетерогенности; $75-100\%$ — высокой гетерогенности. В качестве исходных значений для метаанализа показателей выживаемости использовались значения натурального логарифма нескорректированного (полученного для однофакторной модели, unadjusted) отношения рисков ($\ln(OR)$), определенного для увеличения степени



Рис. 1. Блок-схема отбора включенных в обзор исследований.

LGE ЛЖ на 1%, со стандартными ошибками (SE), которые рассчитывались по формуле:

$$SE = (\ln(UB \text{ 95\% доверительный интервал (ДИ)}) - \ln(LB \text{ 95\% ДИ})) / (2 * 1,96),$$

где upper boundary (UB)/lower boundary (LB) 95% ДИ — верхняя/нижняя граница 95% ДИ ОР, 1,96 — критическое значение коэффициента t для 95% ДИ. Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$ [9].

Результаты

Результаты поиска литературы

В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed и Google Scholar всего найдена 841 публикация. Число публикаций после удаления дубликатов составило 782. После анализа заголовков и их аннотаций поставленной цели соответствовали 44 публикации. Наиболее частыми причинами исключения статей были несоответствие поставленной цели, отсутствие заданных данных, а также исключались обзорные статьи, обсуждения, тезисы и доклады. В двух исследованиях представлены лишь результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса с скорректированными (adjusted) данными ОР, в связи с чем данные исследования также были исключены из нашего анализа [6, 10]. После полнотекстового скрининга осталось 10 статей, из которых одно исследование [11] было исключено из окончательного анализа из-за перекрытия данных, пред-

Таблица 1

Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Исследование*	(n) пациентов	Период наблюдения	Возраст (лет)	Мужчины (%)	LGE+, n (%)
Lehrke, 2010 [13]	184	685±30 дней	51,55±1,1	75	72 (39,1)
Neilan, 2013 [14]	162	26 [15-43] мес.	55±14	65	81 (50)
Gulati, 2013 [15]	472	5,3 года	51,1±14,7	68,6	142 (30,1)
Marra, 2014 [16]	137	3 года (31 день — 9,6 лет)	49	78,8	76 (55,5)
Pöyhönen, 2014 [17]	86	835 [780-998] дней	53 [42-61]	55	61 (70,9)
Halliday, 2018 [12]	874	4,9 [3,5-7,0] лет	52	67,3	300 (34,3)
Elming, 2019 [19]	236	5,3 года	61 [54-68]	75,4	113 (48)
Behera, 2020 [18]	112	745±320 дней	45 [31-53]	64,3	44 (39)
Fu, 2020 [20]	126	31 [19-39] мес.	49,9±15,8	69,8	66 (52,4)

Примечание: * — исследуемая популяция: неишемическая дилатационная кардиомиопатия; дизайн исследований: обсервационные.

Сокращение: LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление гадолинием.

Таблица 2

Характеристика (спецификация) МРТ оборудования и методик количественной оценки фиброза ЛЖ, примененного в исследованиях

Исследование	МРТ система	Напряженность магнитного поля МРТ	Программное обеспечение для постобработки данных	Методы количественной оценки степени LGE
Lehrke S, 2010	Achieva Intera; Philips Healthcare, Best, Нидерланды	1,5 T	Viewforum; Philips Healthcare	>2 SD
Neilan, 2013	Signa CV/I HDXt platform, General Electric Healthcare, США Tim Trio, Siemens, Германия	1,5 T 3,0 T	Mass Research, University Medical Centre, Leiden, the Netherlands	>2 SD и FWHM
Gulati, 2013	Siemens Sonata/Avanto	1,5 T	CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc	FWHM
Marra, 2014	NR	NR	NR	>2 SD
Pöyhönen, 2014	Avanto; Siemens, Германия	1,5 T	NR	Визуальный метод
Halliday, 2018	Sonata/Avanto, Siemens, Германия	1,5 T	CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada	FWHM
Elming, 2019	Siemens Espree, Германия	1,5 T	CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada	FWHM
Behera, 2020	SIEMENS General Electric GE healthcare; США	1,5 T 3,0 T	NR	>2 SD
Fu, 2020	Skyra; Siemens Medical Solutions, Германия	3,0 T	CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada	>5 SD

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, FWHM — full width at half maximum, LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление гадолинием, SD — standard deviation.

ставленных в более длительном последующем исследовании с участием той же популяции [12]. Таким образом, окончательно в наш обзор было включено 9 исследований, процесс отбора релевантных исследований показан на рисунке 1.

Общая характеристика исследований

Общее количество пациентов, включенных в данный анализ, которым проводилась количественная оценка фиброза по данным МРТ с отсроченным контрастированием, составило — 2389. Средний возраст пациентов составлял 51,9 лет. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 39,3 мес. Основные характеристики исследований представлены в таблице 1.

Характеристика данных МРТ

В большинстве исследований, включенных в данный систематический обзор и метаанализ, в МРТ си-

стемах напряженность магнитного поля составляла 1,5 T, в двух исследованиях применялись МРТ системы с напряженностью магнитного поля как 1,5 T, так и 3 T, и лишь одном исследовании применялась МРТ система с напряженностью магнитного поля 3 T.

Следует напомнить, что на данный момент основные методы оценки LGE включают визуальный анализ, оценку значений интенсивности сигнала от 2 до 6 стандартных отклонений (SD) выше интенсивности удаленного миокарда, оценку интенсивности сигнала >50% от максимальной интенсивности сигнала (FWHM) в зоне фиброзно-измененного миокарда. В большинстве исследований для проведения постпроцессинговой количественной оценки зон отсроченного накопления гадолиния использовалось программное обеспечение CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Канада, в 1 исследова-

Таблица 3

Оцениваемое изменение процента очагового фиброза (LGE) и соответствующее ему ОР по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса

	Исследование	LGE % cut-off	ОР	95% ДИ	Ln(OP)	ln(UB 95% ДИ) — ln(LB 95% ДИ)	SE	Конечные точки
Дихотомический cut-off	Lehrke, 2010	4,4%	5,28	1,8-15,5	1,66392	0,58778-2,74084	0,54925	Композитная точка: сердечная смерть, мотивированные срабатывания ИКД, госпитализация от ХСН
	Behera, 2020	14%	6,17	1,87-20,37	1,81970	0,62594-3,01406	0,60306	MACE
	Halliday, 2018	>0%	1,81	1,30-2,52	0,59332	0,26236-0,92425	0,16884	Смерть от всех причин
	≥1,29%	1,93	1,38-2,69	0,65752	0,32208-0,98954	0,17027		
Тертиль		>0% и <2,55%	1,59	0,99-2,55	0,46373	-0,01005-0,93609	0,24136	BCC и абортинированная BCC
		≥2,55 и <5,10%	1,56	0,96-2,54	0,44468	-0,04082-0,93216	0,24821	
		≥5,10%	2,31	1,50-3,55	0,83725	0,40547-1,26695	0,21976	
Дихотомический cut-off		>0%	3,96	2,41-6,52	1,37624	0,87963-1,87487	0,25388	BCC и абортинированная BCC
		≥1,29%	3,94	2,42-6,41	1,87487	0,88377-1,85786	0,24849	
		≥5,10%	5,07	2,86-8,98	1,62334	1,05082-2,19500	0,29188	
Непрерывный cut-off	Neilan, 2013	1%, 2-SD	1,15	1,12-1,18	0,13976	0,11332-0,16551	0,01331	MACE
		1%, FWHM	1,16	1,12-1,20	0,14842	0,11332-0,18232	0,01761	
		1%, 2-SD	1,17	1,12-1,22	0,15701	0,11332-0,19885	0,02181	“Аритмическая” конечная точка
	Gulati, 2013	1%	1,11	1,06-1,17	0,10436	0,05826-0,15701	0,02519	Смертность от всех причин
	Marra, 2014	1%	1,04	0,98-1,09	0,03922	-0,02021-0,08617	0,02713	“Аритмическая” конечная точка
	Pöyhönen, 2014	1%	1,028	1,013- 1,044	0,02761	0,01292-0,04306	0,00769	MACE
	Elming, 2019	1%	1,066	1,017-1,117	0,06391	0,01685-0,11064	0,02392	Смертность от всех причин
		1%	1,072	1,030-1,135	0,06952	0,02955-0,12663	0,02476	“Аритмическая” конечная точка
	Fu, 2020	1%	1,033	1,015-1,051	0,03246	0,01488-0,04974	0,00889	MACE

Сокращения: BCC — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ОР — отношение рисков, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, MACE — большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события, FWHM — full width at half maximum, LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление гадолинием, SD — standard deviation, SE — стандартная ошибка.

нии программное обеспечение Viewforum; Philips Healthcare [13], в 1 исследовании — Mass Research, University Medical Centre, Нидерланды [14], в 3 исследованиях данные не были представлены [16-18]. В 3 исследованиях для количественной оценки степени LGE применялась методика полной ширины на уровне половинной амплитуды (FWHM) [12, 15, 19], в других исследованиях применялись методики, основанные на измерении порога интенсивности сигнала (SD), так, в 3 исследованиях применялся порог интенсивности сигнала >2 SD [13, 16, 18], в 1 — >5 SD [20], в 1 исследовании применялся визуальный метод [17], и, наконец, в 1 применялась количественная оценка фиброза как методом FWHM, так и методом >2 SD [14]. Основные характеристики МРТ оборудования и методов количественной оценки фиброза представлены в таблице 2.

Конечные точки и неблагоприятные исходы

Основными конечными точками в исследованиях, где проводилась количественная оценка фиброза в качестве предиктора, являлись “аритмическая” конечная точка (3 исследования), большие сердеч-

но-сосудистые неблагоприятные события (MACE) (5 исследований) и смерть от всех причин (3 исследования), возникшие у пациентов с неишемическими кардиомиопатиями. “Аритмическая” конечная точка включала различные события (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, мотивированные срабатывания ИКД, BCC). MACE включали смерть от всех причин, кардиальную смертность, шоковое срабатывание ИКД, остановку сердца, трансплантацию сердца и госпитализацию по поводу декомпенсации СН.

В таблице 3 представлены данные ОР развития соответствующих конечных точек, полученные в результате унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса при включении в качестве предиктора процент очагового фиброза ЛЖ по данным МРТ с КУ в виде дихотомической или непрерывной переменной. В 6 исследованиях был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение LGE на 1%), который позволил в зависимости от конечной точки исследования объединить их в метаанализе.

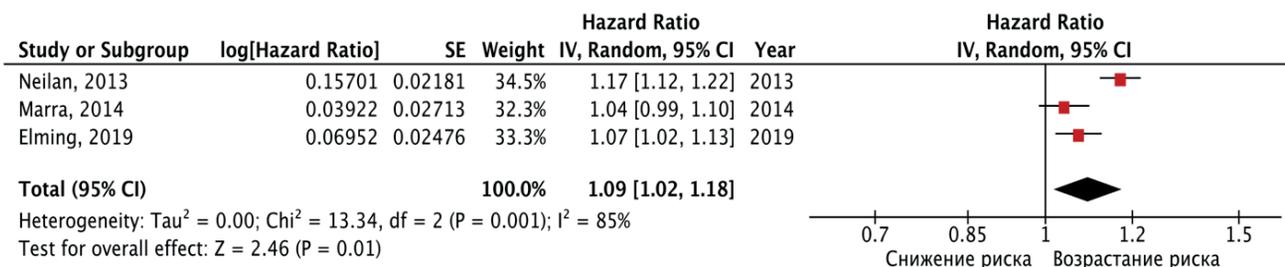


Рис. 2. Результаты метаанализа ОР достижения “аритмической” конечной точки при увеличении LGE ЛЖ на 1%.

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

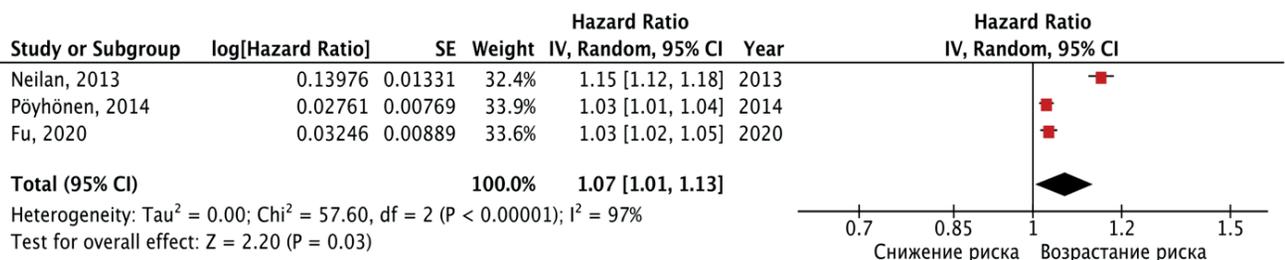


Рис. 3. Результаты метаанализа ОР достижения MACE при увеличении LGE ЛЖ на 1%.

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

“Аритмическая” конечная точка

“Аритмическая” конечная точка включала различные события (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, мотивированные срабатывания ИКД, ВСС). Мы проанализировали ОР по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса для показателя LGE ЛЖ в качестве предиктора развития “аритмической” конечной точки.

По данным унивариантного анализа изменения рисков развития “аритмической” конечной точки при использовании в качестве предиктора непрерывных оценок степени LGE ЛЖ, в 3 исследованиях [14, 16, 19] показано, что риски аритмических событий при увеличении степени очагового фиброза LGE ЛЖ увеличиваются. Отметим, что в исследовании Marra M, et al. отмечалась лишь тенденция к увеличению риска, без достижения статистической значимости прогностической модели [16]. Данные исследования были сопоставимыми в связи с использованием одинакового критерия оценки предиктора (изменения на 1%), что позволило провести метаанализ этих публикаций. Количество развития “аритмической” точки в данных исследованиях составило 99 (18,5% от 535 пациентов), средний период наблюдения составил 3,6 лет. По результатам анализа

степень LGE была ассоциирована со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития “аритмической” конечной точки (ОР: 1,09 на каждый 1% увеличения степени LGE; 95% ДИ: 1,02-1,18; p=0,01) (рис. 2). Следует отметить, что при оценке однородности исследований с использованием критерия хи-квадрат Пирсона был получен статистически значимый результат (хи-квадрат Пирсона =13,34 при степени свободы 2, p=0,001); а также индекс гетерогенности I²=85%, что предполагает высокую несогласованность в целом по всем исследованиям и указывает на необходимость осторожной интерпретации объединенной оценки ОР для всех исследований.

MACE

MACE включали смерть от всех причин, кардиальную смертность, шоковое срабатывание ИКД, остановку сердца, трансплантацию сердца и госпитализацию по поводу декомпенсации СН.

Унивариантный анализ изменения рисков MACE среди пациентов с неишемической кардиомиопатией для непрерывных оценок LGE ЛЖ был представлен в 3 исследованиях (табл. 3). В данных исследованиях [14, 17, 20] был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение LGE на 1%), что позволило объединить их в метаанализе. В данных исследова-

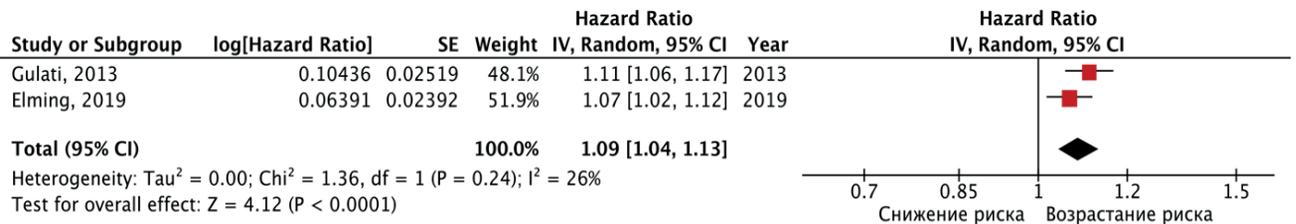


Рис. 4. Результаты метаанализа значений ОР смерти от всех причин при увеличении LGE ЛЖ на 1%

Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

ниях конечная точка в виде MACE была достигнута у 110 пациентов (29,4% от 374). Средний период наблюдения составил 28,1 мес. По результатам проведенного анализа степень LGE была ассоциирована со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска MACE (ОР: 1,07 на каждый 1% увеличения степени LGE; 95% ДИ: 1,01-1,13; p=0,03) (рис. 3). Следует отметить, что при оценке однородности исследований с использованием критерия хи-квадрат Пирсона был получен статистически значимый результат (хи-квадрат Пирсона =57,6 при степени свободы 2, p<0,00001); а также индекс гетерогенности I²=97%, что предполагает высокую несогласованность в целом по всем исследованиям и указывает на необходимость осторожной интерпретации объединенной оценки ОР для всех исследований.

Смерть от всех причин

Мы проанализировали ОР по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса для показателя степени очагового фиброза (LGE ЛЖ в %) в качестве предиктора смертности от всех причин (табл. 3). Унивариантный анализ изменения рисков смертности от всех причин среди пациентов с неишемической кардиомиопатией для непрерывных оценок LGE ЛЖ был представлен лишь в 2 исследованиях (табл. 4). Количество смертельных случаев от всех причин в данных исследованиях составило 123 (17,4% от 708 пациентов), средний период наблюдения составлял 5,3 года. В данных исследованиях [15, 19] был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение LGE на 1% методом FWHM), что позволило объединить их в метаанализе. По результатам проведенного анализа степень LGE была ассоциирована со статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска смертности от всех причин (ОР: 1,09 на каждый 1% увеличения степени LGE; 95% ДИ: 1,04-1,13; p<0,0001) (рис. 4). При оценке однородности исследований с использованием критерия хи-квадрат Пирсона был получен статистически незначимый результат (хи-квадрат Пирсона =1,36 при степени свободы 1, p=0,24);

а также индекс гетерогенности I²=26%, что предполагает низкую гетерогенность включенных в данный анализ исследований.

Обсуждение

На данный момент современные стратегии стратификации риска пациентов с неишемической кардиомиопатией далеки от совершенства, отчасти это обусловлено гетерогенностью причин и вариабельностью фенотипических и клинических проявлений. По-прежнему существует клиническая необходимость в выявлении новых маркеров, помогающих в стратификации риска. За последнее десятилетие существенно вырос интерес к оценке фиброза ЛЖ по данным МРТ с КУ с целью прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В недавнем метаанализе Ganesan AN, et al. [21] с участием 7882 пациентов было показано, что наличие LGE в ЛЖ по данным МРТ с КУ было тесно связано со смертностью от всех причин ОР 2,96 (95% ДИ: 2,37-3,70; p<0,001), сердечно-сосудистой смертностью ОР 3,27 (95% ДИ: 2,05-5,22; p<0,001) и внезапной сердечной смертью ОР 3,76 (95% ДИ: 3,14-4,52; p<0,001), и MACE ОР 3,24 (95% ДИ: 2,32-4,52; p<0,001). При анализе подгрупп наличие LGE было ассоциировано со смертностью от всех причин и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний как у пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ≤35% и ФВ ЛЖ >35% (p<0,001 для всех конечных точек), так и с неишемической и ишемической кардиомиопатией. Однако за последнее время появляется все больше исследований, подтверждающих, что не только сам факт наличия зон накопления гадолиния, но и степень выраженности фиброзных изменений в миокарде предрасполагает к различному риску развития неблагоприятных событий.

На момент написания данной работы опубликованных метаанализов количественной оценки фиброза у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией нам найти не удалось. Вероятнее всего это обусловлено техническими различиями между МРТ системами разных поколений и раз-

личных фирм производителей, а также различиями рабочих станций и программного обеспечения для проведения постпроцессинговой количественной оценки зон отсроченного накопления гадолиния. Кроме вышеуказанных различий, основная сложность заключается в отсутствии единой стандартной методики количественной оценки фиброза, чем и обусловлены такие различия диагностических порогов отсечения (cut-off) количественных показателей объема очагового фиброза миокарда ЛЖ (LGE в %) при прогнозировании вероятности неблагоприятных событий. С другой стороны, не определено в качестве прогностического критерия использовать оценку степени фиброза в качестве непрерывных данных или в виде дихотомической переменной с определением диагностического порога отсечения.

По данным Halliday BP, et al. [12] применение прогностической модели с оценкой фиброза в виде непрерывных данных может привести к недооценке риска у большинства пациентов с невыраженными фиброзными изменениями ЛЖ и в то же время может привести к переоценке риска неблагоприятных событий у пациентов с выраженными фиброзными изменениями ЛЖ. Однако, как уже отмечалось, отсутствие единой стандартной методики количественной оценки фиброза, различные конечные точки, вероятно, являются основными причинами различных диагностических порогов отсечения (cut-off) степени фиброза для прогнозирования событий. Так, в исследовании Lehrke S, et al. [13] по данным унивариантного регрессионного анализа степень LGE >4,4% была ассоциирована с повышенным риском развития комбинированной конечной точки в виде кардиальной смертности, мотивированных срабатываний ИКД, госпитализации по причине декомпенсации хронической СН (ОР: 5,28; 95% ДИ: 1,8-15,5). В исследовании же Behera DR, et al. [18] по данным унивариантного регрессионного анализа степень LGE >14% была ассоциирована с повышенным риском развития MACE (ОР: 6,17; 95% ДИ: 1,87-20,37; $p=0,003$). Таким образом, данные различия диагностических порогов отсечения (cut-off) степени фиброза не позволяют на данный момент провести метаанализ по результатам данных исследований.

Данные систематических обзоров и метаанализов в отношении определения прогностической роли количественной оценки фиброза при различных кардиомиопатиях ограничены. Weng Z, et al. [22] проведен метаанализ прогностической роли МРТ с отсроченным контрастированием у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, куда в т.ч. включались исследования, оценивающие прогностическую роль количественного анализа степени очагового фиброза ЛЖ. В метаанализ были включены 5 исследований 2993 пациентов (средний возраст 54,6

года; медиана наблюдения 36,8 мес.). По результатам данного анализа степень LGE была ассоциирована с повышенным риском ВСС (ОР нескорректированное (ОР_{nc}): 1,56 на каждые 10% увеличения степени LGE; 95% ДИ: 1,33-1,82; $p<0,0001$), смерти от СН (ОР_{nc}: 1,61/10% LGE; 95% ДИ: 1,21-2,13; $p=0,001$), смертности от всех причин (ОР_{nc}: 1,29/10% LGE; 95% ДИ: 1,09-1,51; $p=0,002$) и кардиоваскулярной смертности (ОР_{nc}: 1,57/10% LGE; 95% ДИ: 1,30-1,89; $p<0,001$). Таким образом, количественное определение степени LGE с помощью МРТ показало существенную прогностическую ценность в прогнозировании неблагоприятных событий.

В нашем анализе в группе пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией прогностическая оценка степени фиброза в качестве непрерывных данных была представлена в 6 исследованиях (табл. 3). В данных исследованиях был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение LGE на 1%), что позволило в зависимости от конечной точки исследования объединить их в метаанализе. Согласно полученным данным, увеличение степени LGE ЛЖ на 1% сопровождается статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска развития “аритмической” конечной точки, MACE, а также смерти от всех причин на 9%, 7% и 9%, соответственно.

Ограничения исследования. Во-первых, в наш систематический обзор и метаанализ включено небольшое количество исследований. Во-вторых, мы включали в анализ только данные ОР, полученные для показателя степени очагового фиброза (LGE ЛЖ в %) по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса, мы не изучали мультивариантное ОР (скорректированное, adjusted) из-за того, что в разных исследованиях при проведении многофакторного анализа наряду с показателем степени LGE включались различные переменные (возраст, пол, ФВ ЛЖ и др.). Наконец, несмотря на то, что был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение LGE на 1%), который позволил в зависимости от конечной точки исследования объединить их в метаанализе, количественная оценка LGE проводилась разными операторами и методами.

Заключение

Мы полагаем, что оценка степени очагового фиброза (LGE), полученная при МРТ с отсроченным контрастированием, будет более полезным инструментом с клинической точки зрения, чем использование бинарного показателя (есть фиброз или нет фиброза) для прогнозирования неблагоприятных событий. Эти данные требуют дальнейшей проверки на отдельных более крупных популяциях с более длительным периодом наблюдения. Существует потребность в создании единых протоколов оценки

LGE, чтобы обеспечить стандартизацию, воспроизводимость техники и дальнейшее прогнозирование исходов у пациентов с различными кардиомиопатиями. Несомненный интерес представляют новые возможности МРТ, такие как T1 картирование, которое может еще более улучшить наше понимание о роли

аномального миокардиального субстрата в развитии неблагоприятных событий.

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

Литература/References

- Seferović PM, Polovina MM, Coats AJS. Heart failure in dilated non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl.* 2019;21(Suppl M):M40-M43. doi:10.1093/eurheartj/suz212.
- Cojan-Minzat BO, Zlibut A, Agoston-Coldea L. Non-ischemic dilated cardiomyopathy and cardiac fibrosis. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1081-101. doi:10.1007/s10741-020-09940-0.
- Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10 Pt A):1180-93. doi:10.1016/j.jcmg.2017.08.005.
- Kuruville S, Adenaw N, Katwal AB, et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(2):250-8. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001144.
- Alba AC, Gaztañaga J, Foroutan F, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement for the Prediction of Cardiovascular Outcomes in Dilated Cardiomyopathy: An International, Multi-Institutional Study of the MINICOR Group. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(4):e010105. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.010105.
- Kim EK, Lee GY, Jang SY, et al. The Extent of Late Gadolinium Enhancement Can Predict Adverse Cardiac Outcomes in Patients with Non-Ischemic Cardiomyopathy with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: A Prospective Observational Study. *Korean J Radiol.* 2021;22(3):324-33. doi:10.3348/kjr.2020.0082.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine.* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. [cited 2021 Sep 17]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training [Internet]. [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.
- Shin DG, Lee HJ, Park J, et al. Pattern of late gadolinium enhancement predicts arrhythmic events in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016;222:9-15. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.122.
- Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation.* 2017;135(22):2106-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026910.
- Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(8 Pt 2):1645-55. doi:10.1016/j.jcmg.2018.07.015.
- Lehrke S, Loschnitzer D, Schöb M, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2011;97(9):727-32. doi:10.1136/hrt.2010.205542.
- Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, et al. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(9):944-54. doi:10.1016/j.jcmg.2013.05.013.
- Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013;309(9):896-908. doi:10.1001/jama.2013.1363.
- Perazzolo Marra M, De Lazzari M, Zorzi A, et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(5):856-63. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.014.
- Pöyhönen P, Kivistö S, Holmström M, et al. Quantifying late gadolinium enhancement on CMR provides additional prognostic information in early risk-stratification of nonischemic cardiomyopathy: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:110. doi:10.1186/1471-2261-14-110.
- Behera DR, V K AK, K K NN, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in cardiac MRI of non-ischemic dilated cardiomyopathy patients. *Indian Heart J.* 2020;72(5):362-8. doi:10.1016/j.ihj.2020.06.011.
- Elming MB, Hammer-Hansen S, Voges I, et al. Myocardial fibrosis and the effect of primary prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic systolic heart failure-DANISH-MRI. *Am Heart J.* 2020;221:165-76. doi:10.1016/j.ahj.2019.10.020.
- Fu H, Wen L, Xu H, et al. Prognostic value of multiple cardiac magnetic resonance imaging parameters in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2021;325:89-95. doi:10.1016/j.ijcard.2020.09.079.
- Ganesan AN, Gunton J, Nucifora G, et al. Impact of Late Gadolinium Enhancement on mortality, sudden death and major adverse cardiovascular events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;254:230-7. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.094.
- Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(12):1392-402. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.031.