

Некомпактная и дилатационная кардиомиопатия: генотип-фенотипические и прогностические различия

Вайханская Т. Г.¹, Сивицкая Л. Н.², Левданский О. Д.³, Курушко Т. В.¹, Даниленко Н. Г.³

Цель. Изучить и сравнить генотип-фенотипические признаки у пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМП) и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), провести сравнительный анализ клинических исходов и 5-летней кумулятивной выживаемости пациентов с НКМП и ДКМП.

Материал и методы. В исследование включили 144 неродственных пациента с кардиомиопатией: НКМП (n=74) и ДКМП (n=70). Средний возраст — медиана 39 [30; 49] лет; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 30,5 [24; 46]%; 96/66,7% мужчин. Комплексное клиническое обследование включало электрокардиографию, мониторинг по Холтеру, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию сердца, коронароангиографию, ДНК-диагностику (NGS+Sanger), каскадный семейный скрининг и cosegregation analysis. Для оценки клинических исходов группу НКМП разделили на 2 подтипа в соответствии с исходной систолической функцией ЛЖ (НКМП с фенотипом ДКМП — 50 лиц с ФВ ЛЖ \leq 49%; и изолированная НКМП — 24 пациента с ФВ ЛЖ \geq 50%). Неблагоприятные события — кардиоваскулярная смерть, трансплантация сердца (ТС), устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, успешная сердечно-легочная реанимация, мозговые тромбоэмболические осложнения (ТЭО) — приняты в качестве комбинированной конечной точки (кКТ). Период наблюдения составил 62 мес. (медиана).

Результаты. Среди пациентов с ФВ ЛЖ \leq 49% при 5-летнем наблюдении кКТ достигли 37 (74,0%) лиц из 50 пациентов с фенотипом НКМП/ДКМП и 41 (58,6%) пациент из 70 лиц с ДКМП; из 24 пациентов с НКМП при ФВ ЛЖ \geq 50% (медиана ФВ =56 [51; 61]%) кКТ достигли 2 (8,3%) больных ($\chi^2=28,8$; $p=0,001$). В группе НКМП/ДКМП с ФВ ЛЖ \leq 49% выявлен более высокий уровень патогенных генетических вариантов (64% vs 41,4%/ДКМП vs 29,2%/НКМП; $\chi^2=11,4$; $p=0,003$), цереброваскулярных ТЭО ($\chi^2=11,8$; $p=0,003$) и ТС ($\chi^2=10,6$; $p=0,005$). Результаты анализа 5-летней выживаемости (Каплана-Майера) продемонстрировали худший прогноз НКМП с ФВ ЛЖ \leq 49% по сравнению с ДКМП (log rang: $\chi^2=11,5$; $p=0,001$) и изолированной НКМП (log rang: $\chi^2=17,02$; $p=0,0001$). Ген-позитивность в общей когорте (n=144) также была ассоциирована с худшим прогнозом (log rang: $\chi^2=5,38$; $p=0,02$).

Заключение. В представленном исследовании пациенты с дилатационным подтипом НКМП показали худший прогноз по сравнению с ДКМП и изолированной НКМП. Прогрессирование сердечной недостаточности и мозговые ТЭО были самыми распространенными осложнениями у пациентов с НКМП/ДКМП.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, фенотип, генотип, тромбоэмболические осложнения, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск, Беларусь; ²Центр Здоровья Геномед, Варшава, Польша; ³ГНУ 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., специалист по секвенированию, ORCID: 0000-0001-6359-4967, Левданский О.Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Курушко Т.В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Даниленко Н.Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080.

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

AB — атриовентрикулярный, BCC — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, кКТ — комбинированная конечная точка, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, уЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — отсроченное накопление гадолиния, TAPSE — систолическая экскурсия, амплитуда движения в плоскости кольца трикуспидального клапана.

Рукопись получена 16.08.2022

Рецензия получена 18.09.2022

Принята к публикации 04.10.2022



Для цитирования: Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Левданский О. Д., Курушко Т. В., Даниленко Н. Г. Некомпактная и дилатационная кардиомиопатия: генотип-фенотипические и прогностические различия. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5191. doi:10.15829/1560-4071-2022-5191. EDN ELLQOM

Non-compaction and dilated cardiomyopathy: genotypic, phenotypic and prognostic differences

Vaykhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Levdansky O. D.³, Kurushko T. V.¹, Danilenko N. G.³

Aim. To study and compare genotypic and phenotypic signs in patients with non-compaction cardiomyopathy (NCM) and dilated cardiomyopathy (DCM), to conduct a comparative analysis of clinical outcomes and 5-year cumulative survival of patients with NCM and DCM.

Material and methods. The study included 144 unrelated patients with cardiomyopathy: NCM (n=74) and DCM (n=70). Mean age was 39 [30; 49] years (men, 96 (66,7%); left ventricular ejection fraction (LVEF) was 30,5 [24; 46]%. A comprehensive clinical examination included electrocardiography, Holter monitoring, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, coronary angiography, DNA diagnostics (NGS+Sanger), cascade screening, and cosegregation analysis. To assess clinical outcomes, the NCM group was

divided into 2 subtypes according to baseline LV systolic function (NCM/DCM phenotype — 50 individuals with LVEF \leq 49%; and isolated NCM — 24 patients with LVEF \geq 50%). The following adverse events were assessed as the composite endpoint: cardiovascular death, heart transplantation (HT), sustained ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, successful cardiopulmonary resuscitation, cerebral thromboembolism. The follow-up period was 62 months.

Results. Among patients with LVEF \leq 49% at a 5-year follow-up, 37 (74,0%) of 50 patients with the NCM/DCM phenotype and 41 (58,6%) of 70 patients with DCM achieved composite endpoint. Out of 24 patients with NCM with LVEF \geq 50% (median LVEF, 56 [51; 61]%), 2 (8,3%) patients achieved composite endpoint ($\chi^2=28,8$; $p=0,001$). In the NCM/DCM group with LVEF \leq 49%, a higher level

of pathogenic genetic variants (64% vs 41,4%/DCM vs 29,2%/NCM; $\chi^2=11,4$; $p=0,003$), cerebral thromboembolism ($\chi^2=11,8$; $p=0,003$) and HT ($\chi^2=10,6$; $p=0,005$). The results of the 5-year survival analysis (Kaplan-Meier) showed a worse prognosis for NCM with LVEF $\leq 49\%$ compared with DCM (log rang: $\chi^2=11,5$; $p=0,001$) and isolated NCM (log rang: $\chi^2=17,02$; $p=0,0001$). In the overall cohort ($n=144$), gene-positivity was also associated with worse prognosis (log rang: $\chi^2=5,38$; $p=0,02$).

Conclusion. In the present study, patients with dilated subtype of NCM showed a worse prognosis compared with DCM and isolated NCM. Heart failure progression and cerebral thromboembolism were the most common complications in patients with NCM/DCM.

Keywords: non-compaction cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, phenotype, genotype, thromboembolic events, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus; ²Genomed Health Care Centre, Warsaw, Poland; ³Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaykhanskaya T.G.* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L.N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Levдansky O.D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Kurushko T.V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Danilenko N.G. ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Corresponding author: tat_vaiKh@mail.ru

Received: 16.08.2022 **Revision Received:** 18.09.2022 **Accepted:** 04.10.2022

For citation: Vaykhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Levдansky O.D., Kurushko T.V., Danilenko N.G. Non-compaction and dilated cardiomyopathy: genotypic, phenotypic and prognostic differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5191. doi:10.15829/1560-4071-2022-5191. EDN ELLQOM

Ключевые моменты

- Пациенты с изолированной некомпактной кардиомиопатией (НКМП) имеют относительно благоприятный вариант развития заболевания и лучший 5-летний прогноз.
- Для дилатационного подтипа НКМП характерны специфические признаки — высокая распространенность электрокардиографического феномена фрагментации QRS, склонность к мозговым тромбоэмболическим осложнениям и худший прогноз по сравнению с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).
- Пациенты с НКМП/ДКМП имеют более высокий уровень выявления патогенных генетических вариантов. При значимом совпадении генов, ассоциированных с НКМП, и ДКМП, идентифицированы специфичные гены, варианты которых связаны в первую очередь с фенотипом НКМП (*HCN4*, *ACTN2* и *PRDM16*).

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) — редкое заболевание миокарда левого желудочка (ЛЖ) (и/или правого желудочка (ПЖ)) с двухслойной структурой, характеризующейся губчатым эндокардиальным слоем (с выраженными трабекулами и глубокими межтрабекулярными углублениями) и более тонким уплотненным эпикардиальным слоем. Со времени публикации первых работ, в которых был использован термин "изолированная некомпактность миокарда левого желудочка", прошло более трёх десятилетий, однако эта форма кардиомиопатии (КМП) по-прежнему вызывает больше вопросов, чем ответов. Является ли НКМП самостоятельной КМП или морфологическим синдромом? НКМП — это специфическое генетическое заболевание? Какие из множества критериев и классификаций использовать? Отличается ли прогноз НКМП от других форм

Key messages

- Patients with isolated non-compaction cardiomyopathy (NCM) have a relatively favorable disease course and a better 5-year prognosis.
- Dilated NCM is characterized by a high prevalence of fragmented QRS, a tendency to cerebral thromboembolic events and a worse prognosis compared with dilated cardiomyopathy (DCM).
- Patients with NCM/DCM have a higher detection rate of pathogenic genetic variants. With a significant overlap of genes associated with both NCM and DCM, specific genes have been identified whose variants are primarily associated with the NCM phenotype (*HCN4*, *ACTN2*, and *PRDM16*).

КМП? Является ли НКМП независимым фактором риска инсульта и системных тромбоэмболий [1, 2]?

Учитывая отсутствие унифицированных критериев и единого определения НКМП, сложно оценить реальную заболеваемость. Эпидемиология НКМП точно неизвестна — по разным оценкам, уровень распространения выше у детей — от 4,8% до 9,2%, у взрослых уровень ниже — от 4,1% (по данным европейского регистра КМП EORP) до 5% (немецкий реестр Torch) [3, 4]. Оценка распространенности зависит от метода популяционного исследования и от критериев диагностики, используемых при визуализации сердца. Термин "изолированный некомпактный миокард" (НКМ) применяется некоторыми авторами для описания морфологических аномалий без нарушения функции ЛЖ и НКМП — при сочетании НКМ с дисфункцией ЛЖ [5, 6]. Однако не только дефиниции НКМП являются спорными, отличаются и классификации — Европейским обществом кардиологов (ESC) НКМП принята как "неклассифицируемая кардиомиопатия", Американской

кардиологической ассоциацией (АНА) — как "генетическая кардиомиопатия" [7, 8]. В классификации MOGE(S) предусмотрено буквенно-кодовое описание морфологии для фенотипов изолированно-го НКМ с сохранной систолической функцией без дилатации ЛЖ (M_{LVNC}), для НКМ с дилатированным ЛЖ и сократительной дисфункцией (M_{LVNC-D}), для НКМ с гипертрофией ЛЖ (M_{LVNC-H}) и рестриктивным фенотипом (M_{LVNC-R}), для некомпактного аритмогенного ПЖ (M_{RVNC-A}) [9]. НКМП является крайне гетерогенной морфологической аномалией в популяции взрослых и детей, поэтому эксперты рабочей группы Arbustini E, et al. (2016) предложили детализированную классификацию с выделением 7 основных подтипов (включая приобретенные и потенциально обратимые НКМП; НКМП ПЖ или бивентрикулярные формы) [10]. Позже авторы van Waning J, et al. (2019) для нормирования системного анализа разделили НКМП на четыре подтипа: изолированная НКМП, гипертрофическая НКМП/ГКМП, дилатационная НКМП/ДКМП и смешанная НКМП/ГКМП/ДКМП [11].

Известно, что НКМП ассоциирована с генетическими синдромами, включающими врожденные пороки сердца, нейромышечные расстройства и лицевые дисморфизмы [11]. К настоящему времени все больше появляется данных, свидетельствующих в пользу генетической природы НКМП. Зарегистрированы мутации в >40 генах, кодирующих белки саркомера, Z-диска, цитоскелета, ионных каналов, митохондрий. Описаны случаи даже хромосомных дефектов. Опубликованы работы с доказательной базой, подтверждающей значимость генотип-фенотипических корреляций и строгой взаимосвязи мутаций в гене ионных каналов (*HCN4*, активируемый гиперполяризацией циклический нуклеотид калиевого канала 4), титине (*TTN*) и ламине A/C (*LMNA*) с высокой частотой развития тяжелой сердечной недостаточности (СН) и желудочковых тахикардий [11-13].

Клиническая картина НКМП отличается значительным разнообразием и варьирует от минимальных симптомов до терминальной стадии СН, летальных аритмий, внезапной сердечной смерти (ВСС) и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) (инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферические эмболии, мезентериальные и почечные тромбозы, инфаркт миокарда) [1, 2, 10-14]. Частота тромбоэмболий у больных с НКМП составляет примерно 15%. В ретроспективном исследовании в когорте из 169 пациентов с НКМП у 15% лиц зарегистрированы ТЭО: 92% из них перенесли инсульт и 8% лиц — периферическую эмболию; среди 18 пациентов с инсультом, только у 7 (39%) лиц зарегистрирована фибрилляция предсердий (ФП), в то время как у 14 (78%) пациентов наблюдалась систоличе-

ская дисфункция ЛЖ [14]. Частота ФП у пациентов с НКМП составляет от 25% до 30%, чаще наблюдается у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ [15]. Однако до сих пор остается спорным вопрос о том, является ли НКМП самостоятельным и независимым фактором риска инсульта и системных ТЭО. Желудочковые тахикардии встречаются в половине случаев НКМП. Так, по данным мета-анализа 2022г, включающего 135 пациентов с НКМП, желудочковая тахикардия (ЖТ) зарегистрирована в 68% случаев, в т.ч. в 19% из них обнаружена полиморфная ЖТ, в 23% случаев мономорфных ЖТ эктопический субстрат соответствовал зонам НКМ, 83% устойчивых ЖТ были связаны с механизмом re-entry, а 17% — с фокусным механизмом [16].

Таким образом, пациенты с НКМП имеют широкий спектр клинических проявлений — от бессимптомной формы до симптомов тяжелой СН, от клинически незначимой экстрасистолии до жизнеугрожающих аритмий/ВСС, ФП и ТЭО [1-8]. В большинстве опубликованных исследований авторы анализировали когорты НКМП в целом, без деления их на подтипы, что приводило к погрешностям при сравнении фенотипов и генотипов, к неоднозначной оценке клинических исходов и прогноза НКМП в разных работах и, в итоге, — к противоречивым результатам [13, 17, 18]. К настоящему времени опубликовано несколько исследований, в которых представлены результаты сравнительного анализа среднесрочных прогнозов НКМП и других форм КМП, в частности, сравнение с дилатационной КМП (ДКМП) и гипертрофической КМП, однако вопрос о различиях в прогнозах НКМП и ДКМП все еще является предметом обсуждения [18-20].

Цель исследования: изучение генетических и фенотипических признаков у пациентов с НКМП и ДКМП, сравнительный анализ клинических исходов и кумулятивной выживаемости пациентов с НКМП и ДКМП.

Материал и методы

В проспективное исследование включили 144 неродственных пациента с КМП: НКМП (n=74) и ДКМП (n=70). Всем пациентам (39 [30; 49] лет; 96/66,7% мужчин; фракция выброса (ФВ) ЛЖ 30,5 [24; 46]%; конечно-диастолический диаметр ЛЖ 67,7 [61; 74] мм; период наблюдения 62 [56; 79] мес.) проведен комплекс клинико-инструментальных исследований: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование (ХМ), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, коронароангиография, генотипирование (ДНК-диагностика с помощью метода секвенирования нового поколения с последующей верификацией выявленных вариантов по методу Sanger), каскадный семейный скрининг и косегрегационный анализ.

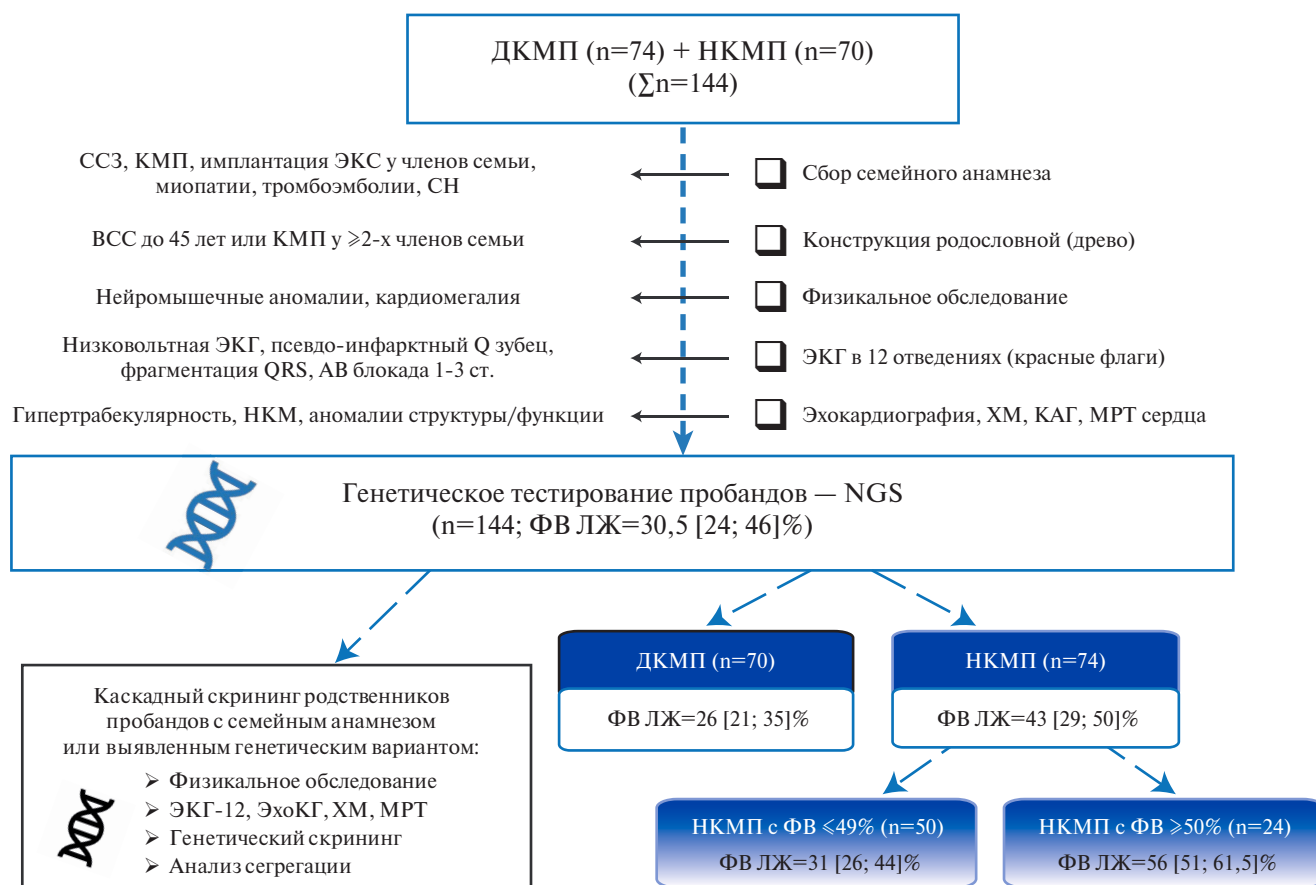


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КАГ — коронароангиография, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Диагноз НКМП верифицировали на основании 3 из 5 морфологических критериев — ЭхоКГ (Jenni/Stöllberger) и МРТ (Petersen/Jacquier/Gröthof) — с подтверждением диагноза ≥ 1 облигатным клиническим признаком (семейный анамнез, нейромышечные расстройства, аномальная ЭКГ, аритмии, СН или ТЭО) [1, 6]. Заболевание ДКМП диагностировали в соответствии с рекомендациями экспертов рабочей группы ESC в тех случаях, когда бивентрикулярная систолическая дисфункция и дилатация камер сердца не были связаны с известными объяснимыми причинами — перегрузкой давлением или объемом, клапанными аномалиями, ишемической болезнью сердца. Для установления семейной формы заболевания применяли критерии Pinto Y, et al. (2016) [21].

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. При включении в исследование у всех участников (в т.ч. у родственников пробандов) было получено письменное информированное согласие. Исследование выполнено в соот-

ветствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Геномная ДНК пациентов была использована для высокопроизводительного секвенирования (NGS, таргетная кардиопанель, 174 генов) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., San Diego, US). Патогенность идентифицированных мутаций определяли согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики (ACMG) с классификацией вариантов на 5 категорий: патогенные (pathogenic variant, PV), вероятно патогенные (likely pathogenic variant, LPV), варианты неопределённой клинической значимости (variant of unknown significance, VUS), вероятно доброкачественные и доброкачественные [22]. В 12 (8,33%) случаях пробандам с признаками аутосомно-доминантного наследования семейной болезни, в отсутствие патогенных генетических находок при таргетном исследовании, проведено полноэкзомное секвенирование.

Таблица 1

Клиническая характеристика 144 пациентов, включенных в исследование

Клинико-инструментальный параметр	Me [Q25; Q75], n (%)	
Нозология и количество пациентов, n (%)	НКМП, n=74 (51,4)	ДКМП, n=70 (48,6)
Семейная форма заболевания, n (%)	26 (35,1)	29 (41,4)
Возраст, годы	37 [31; 52]	40 [31; 56]
Возраст дебюта заболевания, годы	36 [30; 47]	39 [30; 49]
Пол мужской, n (%)	45 (60,8)	51 (72,9)
Синкопе в анамнезе, n (%)	29 (39,2)	11 (15,7)
Эпизоды сердечно-легочной реанимации, n (%)	10 (13,5)	6 (8,57)
Фракция выброса левого желудочка, %	39 [30; 46]	20,7 [26; 35]
Трансплантация сердца, n (%)	28 (37,8)	26 (37,1)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	25 (33,8)	41 (58,6)
Имплантация девайса (СРТ-Д, КВД), n (%)	17 (23)	22 (31,4)
Функциональный класс по NYHA	2,5 [1,7; 3,5]	2,7 [2; 4]

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, СРТ-Д — дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии.

Для оценки клинических исходов группу НКМП (n=74; ФВ 43 [29; 50]%), учитывая гетерогенность фенотипа, разделили на два подтипа в соответствии с контрактильной функцией и размерами ЛЖ по данным ЭхоКГ: НКМП с признаками дилатационного подтипа — НКМП/ДКМП (50 лиц с ФВ ЛЖ ≤49%) и изолированная НКМП с сохранной систолической функцией (24 пациента с ФВ ≥50%). Неблагоприятные события, такие как: кардиоваскулярная смерть, трансплантация сердца (ТС), устойчивая ЖТ/фибрилляция (уЖТ/ФЖ), успешная сердечно-легочная реанимация (СЛР) и мозговые ТЭО были приняты в качестве комбинированной конечной точки (кКТ).

Статистический анализ данных проведен с помощью программы SPSS 23.0 (IBM, США). Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей в трех группах проведено с помощью критерия Краскала-Уоллиса. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группах. При оценке таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат (χ^2). Для оценки выживаемости использован метод построения кривых Каплана-Майера с определением кумулятивной 5-летней бессобытийной выживаемости. Сравнения групп проводились по лог-ранк критерию (Mantel-Cox). С помощью ROC анализа и построения характеристических кривых проведена оценка качества бинарных моделей классификации, определены независимые предикторы риска и точки отсечения количественных показателей — факторов риска неблагоприятных исходов. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика пациентов с ДКМП и НКМП, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

В представленной когорте преобладали пациенты мужского пола, анализируемые группы были сопоставимы по возрасту (37 [31; 52] лет vs 40 [31; 56] лет; $p=0,57$) и уровню распространенности семейной формы заболевания (35,1% vs 41,4%; $p=0,72$). Несмотря на более частые эпизоды синкопе в анамнезе у пациентов с НКМП (39,2% vs 15,7%; $p=0,003$), в группах не отмечалось существенных различий по количеству желудочковой эктопии по данным ХМ (желудочковая экстрасистолия (ЖЭС)/сут.: 470 [44; 1910] vs 582 [47; 3710]; $p=0,11$), по частоте регистрации устойчивой ЖТ ($\chi^2=1,33$; $p=0,52$) и дефектов атриовентрикулярной (АВ) проводимости ($\chi^2=0,72$; $p=0,71$).

Пациенты в анализируемом периоде наблюдения получали базовую стандартную терапию СН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (76,4%), бета-адреноблокаторы (97,3%), петлевые диуретики (26,4%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (70,1%), непрямые антикоагулянты (30,5%) и сакубитрил/валсартан (16,7%).

Результаты

Пациенты с ДКМП исходно отличались более тяжелыми симптомами СН, дилатацией и систолической дисфункцией ЛЖ, прогрессированием негативного ремоделирования желудочков в 5-летнем периоде наблюдения. Так, по данным МРТ сердца конечно-диастолический объем ЛЖ в группе ДКМП составил 246 [190; 310] мл vs 191 [149; 258] мл в подгруппе НКМП/ДКМП vs 125 [104; 137] мл в подгруппе НКМП ($p=0,001$); конечно-систолический объем ЛЖ в группе ДКМП составил 180 [126; 235] мл vs 127 [92,5; 187] мл в подгруппе НКМП/ДКМП vs 52 [42; 63] мл в подгруппе НКМП ($p=0,001$); соответственно, самая низкая ФВ ЛЖ наблюдалась

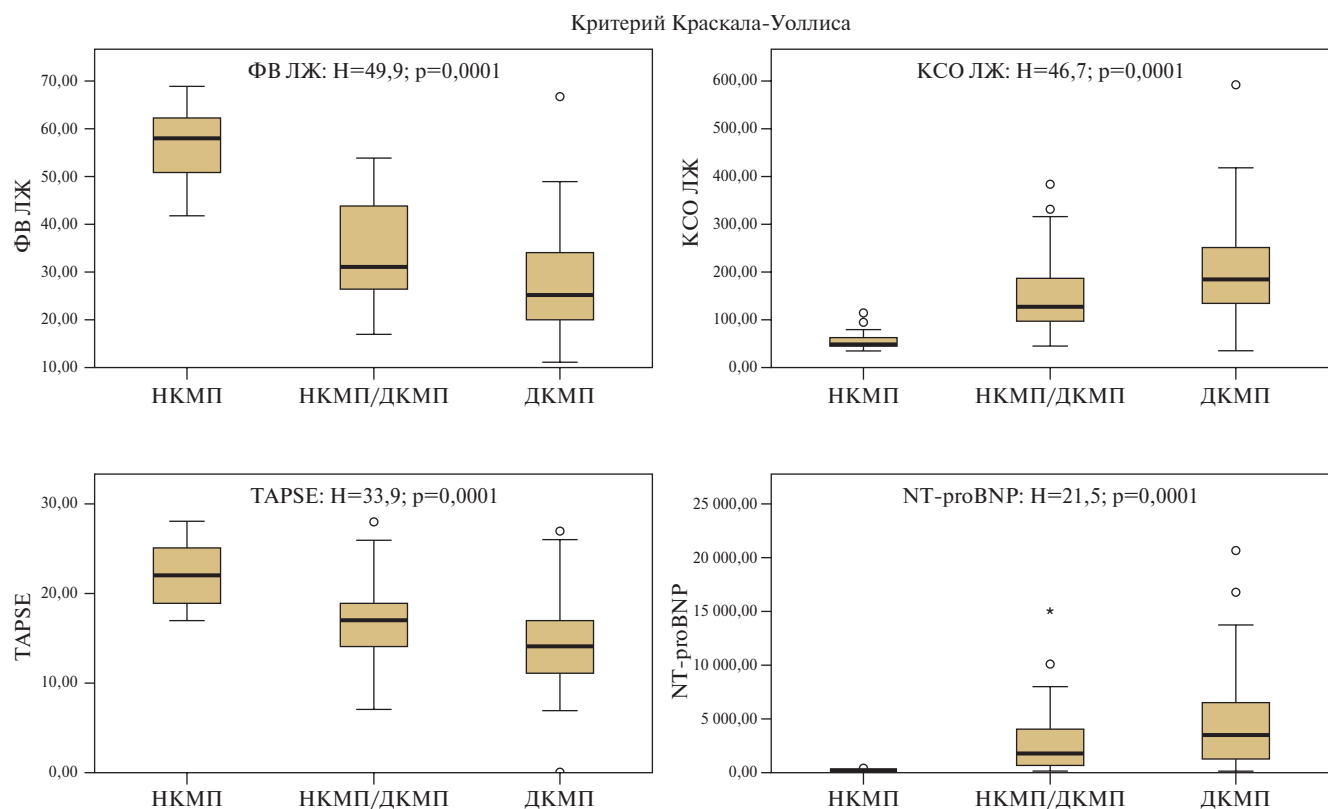


Рис. 2. Сравнительные графики распределения дискриминантных показателей в группах изолированной НКМП, ДКМП и НКМП/ДКМП.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, TAPSE — систолическая экскурсия, амплитуда движения в плоскости кольца трикуспидального клапана.

в группе ДКМП (26 [27; 35]% и 31 [26; 44]% vs 56 [51; 62]%; $p=0,001$). Более выраженная сократительная дисфункция ПЖ по оценке систолической экскурсии в плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) выявлена в группе ДКМП (14 [11; 18] мм) в сравнении с подгруппами НКМП/ДКМП (17 [13,5; 19] мм) и изолированной НКМП (22 [19; 25] мм; $p=0,001$). Значимо более выраженные симптомы СН по данным теста 6-мин ходьбы ($N=17,9$; $p=0,001$) и по уровню биомаркеров миокардиального стресса (NT-proBNP: $N=21,5$; $p=0,0001$) также доминировали в группе пациентов с ДКМП (рис. 2).

По данным цифровой ЭКГ-12 (Intecard 7.3, ВУ) распространенность маркеров электрической нестабильности миокарда и их количественные параметры (микровольтная альтернатива Т волны, индексы ускорения и замедления сердечного ритма, пространственный угол QRS-T, показатели турбулентности сердечного ритма TO/TS) значимо не отличались в группах. Однако у пациентов с НКМП/ДКМП чаще встречался феномен фрагментации комплекса QRS в 2-х смежных отведениях ЭКГ (84,8% vs 29,2% vs 58,3%; $\chi^2=8,211$; $p=0,016$), при этом фрагментированный QRS наблюдался в значимо большем коли-

честве отведений (5,0 [3; 6]; $p=0,026$) по сравнению с изолированной НКМП (2 [0; 4]) и ДКМП (3 [0; 4]). Сравнительная клинично-инструментальная характеристика анализируемых групп представлена в таблице 2. Нарушение АВ проводимости регистрировалось в равномерной пропорции в группах НКМП и ДКМП ($p<0,71$), в то время как полная блокада левой ножки пучка Гиса чаще отмечалась у пациентов с ДКМП по сравнению с НКМП (41/58,6% vs 3/12,5%; $\chi^2=14,9$; $p=0,001$) и НКМП/ДКМП (22/44,0%).

По данным ЭхоКГ и сердечной МРТ пациенты с изолированной НКМП и НКМП с дилатационным подтипом (НКМП/ДКМП) значимо не отличались по локализации НКМ, по количеству сегментов НКМ (4 [3; 5] vs 4,5 [3; 6], $p=0,11$), по частоте выявления НКМ в ПЖ (ПЖ: 9/40,9% vs 24/58,5%; $\chi^2=2,86$; $p=0,24$) и по индексу НКМ — соотношению NC/C (2,6 [2,3; 3] vs 2,4 [2,3; 2,8], $p=0,17$).

Чаще всего НКМ определяли в верхушечных и нижних сегментах передней и боковой стенки ЛЖ (81–97% случаев). Локализация НКМ превалировала в верхушечно-передних, верхушечно-боковых и верхушечно-нижних сегментах ЛЖ (70–97%). НКМ

Таблица 2

Клинико-инструментальная сравнительная характеристика анализируемых групп пациентов

Параметр	Когорта ($\Sigma n=144$)	НКМП Группа 1 (n=24)	НКМП/ДКМП Группа 2 (n=50)	ДКМП Группа 3 (n=70)	Уровень p
Возраст, лет	39 [30; 49]	32 [21; 52]	39 [33; 46]	40 [31; 56]	0,576
Пространственный угол QRS-T, градусы	124 [98; 144]	104 [65; 141]	128 [107; 144]	122 [98; 150]	0,070
ЧСС исходно, уд./мин	72 [62; 84]	50 [54; 69]	74 [63; 84]	76 [69; 86]	0,01 ¹⁻³
Ширина QRS, мс	120 [100; 150]	97 [87; 102]	120 [101; 146]	125 [105; 163]	0,01 ¹⁻³
Длительность интервала PR, мс	185 [155; 210]	160 [132; 207]	198 [180; 210]	180 [150; 210]	0,714
Амплитуда Р волны, отведение I, мс	1,5 [1; 2]	1,2 [0,5; 1,5]	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	0,879
Тест 6-минутной ходьбы, м	420 [320; 504]	505 [440; 525]	418 [345; 495]	355 [300; 405]	0,001
Корректированный интервал QTc, мс	436 [406; 479]	380 [368; 425]	468 [420; 486]	443 [402; 476]	0,091
ЖЭС, количество/сут.	569 [48; 3119]	139 [4; 4465]	461 [44; 1910]	1123 [65; 3598]	0,112
Желудочковые куплеты, количество пар/сут.	6 [0; 34]	1 [0; 2]	12 [1; 64]	4,00 [1; 26]	0,031
Микровольтная АТВ ср., мкВ	28 [20; 44]	24 [18; 33]	40 [23; 52]	28 [19; 47]	0,162
Количество отведений ЭКГ с фрагментацией QRS, n	3 [0; 5]	2 [0; 4]	5,0 [3; 6]	3 [0; 4]	0,026
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	210 [152; 272]	125 [104; 137]	191 [149; 258]	246 [190; 310]	0,001
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	138 [88; 198]	52 [42; 63]	127 [92; 187]	180 [126; 235]	0,001
Фракция выброса ЛЖ, %	30,5 [24; 46]	56 [51; 62]	31 [26; 44]	26 [21; 35]	0,001
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, индекс мм/м ²	36 [32; 40]	27 [26; 28]	36 [31; 40]	37 [33; 42]	0,05 ¹⁻³
Продольная деформация ЛЖ глобальная (GLS), -%	8 [6; 12]	14 [13; 21]	9 [8; 14]	7,6 [5,3; 11]	0,303
Индекс объема ЛП, мл/м ²	25 [22; 29]	23 [18; 29]	24 [20; 26]	25 [22; 31]	0,191
Трансмитральный индекс, E/e'	10,4 [7; 15]	6,4 [3,4; 13,2]	9 [7,5; 10,5]	11 [6,6; 16]	0,121
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	29 [20; 50]	20 [16; 25]	29 [22; 38]	31 [21; 41]	0,001 ¹⁻³
TAPSE, мм	17 [12; 20]	22 [19; 25]	17 [13; 19]	14 [11; 18]	0,001
Фракция выброса ПЖ, %	45 [36; 52]	50 [49; 56]	47 [38; 52]	39 [31; 50]	0,001 ¹⁻³
Уровень NT-проBNP, пг/мл	1677 [373; 5324]	100 [50; 345]	1616 [580; 3951]	3328 [1236; 6748]	0,0001
Уровень сКФК, Ед/л	87 [58; 156]	67 [56; 93]	79 [59; 145]	103 [59; 173]	0,153
Количество сегментов НКМ, n	4 [3; 5]	4 [3; 5]	4,5 [3; 6]	0 [0; 1]	0,114 ¹⁻²
Индекс НКМ (NC/C), ед.	2,4 [2,3; 2,9]	2,6 [2,3; 3]	2,4 [2,3; 2,8]	0,6 [0; 1,5]	0,175 ¹⁻²
Количество сегментов миокарда с фиброзом, n	2 [0; 4,75]	0 [0; 1]	2,5 [1; 4]	4 [2; 9]	0,001
Степень/глубина фиброза, LGE%	17 [0; 10]	0 [0; 10]	25 [10; 50]	50 [25; 75]	0,011

Примечание: данные представлены в виде Ме [Q25; Q75]; ¹⁻² — статистически значимые различия (p<0,05) между группами 1 и 2 с поправкой на множественные сравнения; ¹⁻³ — статистически значимые различия (p<0,05) между группами 1 и 3 с поправкой на множественные сравнения.

Сокращения: АТВ — альтернация Т волны, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии, сКФК — сывороточная креатинфосфокиназа, ПЖ — правый желудочек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, С — толщина компактного миокарда, E/e' — соотношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца, LGE — отсроченное накопления гадолиния, NC — толщина некомпактного миокарда, NT-проBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, TAPSE — систолическая экскурсия, амплитуда движения в плоскости кольца трикуспидального клапана.

в среднебоковых сегментах наблюдался в 62,2% случаев. Некомпактность верхушки ПЖ визуализировали у 33,3% лиц с НКМП и у 38% пациентов с НКМП/ДКМП. НКМ средней части передней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки и базальных сегментов боковой и передней стенок наблюдался значительно реже (рис. 3). Три и более сегментов НКМ в ЛЖ выявлены у 98,6% пациентов с НКМП. Среднее значение соотношения NC/C при ЭхоКГ измерении (согласно критериям Jenni) в разных сегментах составило от 2,0 до 2,5; при измерении в режиме МРТ сердца (согласно критериям Petersen) — от 2,3 до 2,7. У одной трети (32,8%) пациентов с ДКМП отмечалось гипертрабекулярное строение верхушки ЛЖ.

По данным МРТ с контрастированием признаки фиброза миокарда чаще наблюдались у пациентов с ДКМП и НКМП/ДКМП по сравнению с изолированной НКМП (соответственно, 29/78,4% и 34/72,3% vs 8/34,8%; $\chi^2=13,4$; p=0,001). Однако по количеству сегментов миокарда, замещенного фиброзом (4 [2; 9] vs 0 [0; 1] vs 2,5 [0,5; 4]; p=0,001), лидировала группа пациентов с ДКМП, и паттерны фиброза по глубине поражения миокарда у лиц с ДКМП (отсроченное накопление гадолиния (LGE): 50 [25; 75]% vs 0 [0; 10]% vs 25 [10; 50]%; p=0,011) значимо отличались от фиброзных паттернов в группах НКМП и НКМП/ДКМП (рис. 4).

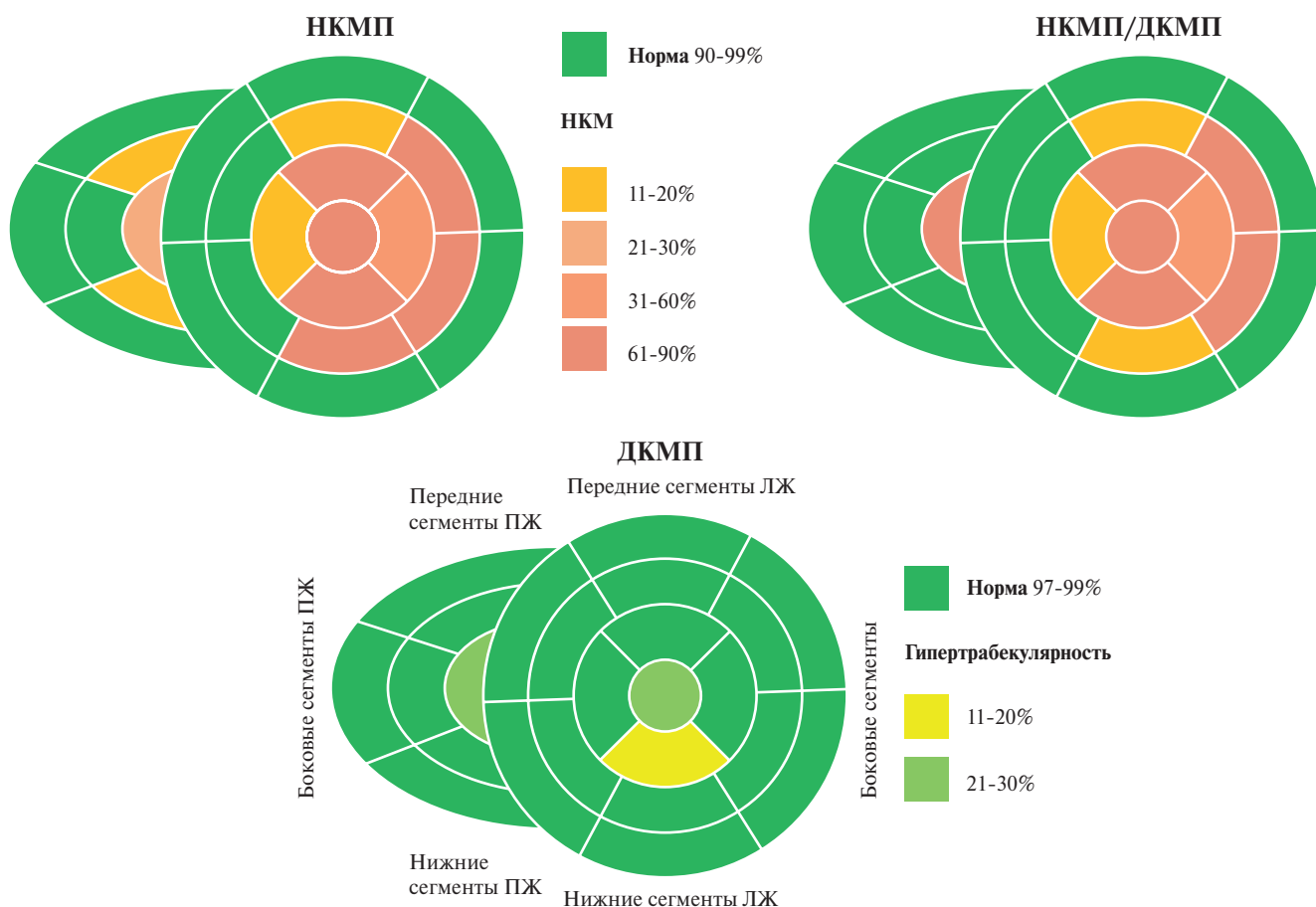


Рис. 3. Распространенность локализации НКМ в группах НКМП и НКМП/ДКМП, топика гипертрабекулярности миокарда у пациентов с ДКМП.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии, ПЖ — правый желудочек.

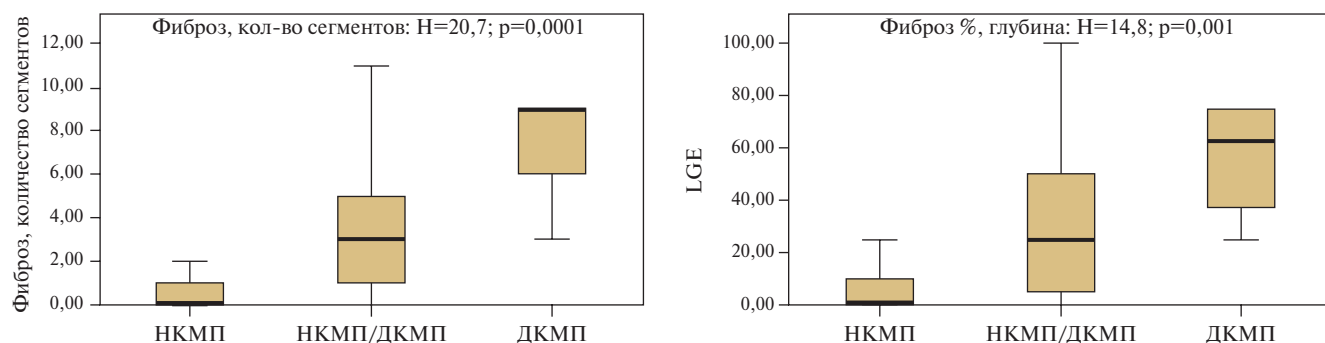


Рис. 4. Графики распределения МРТ параметров фиброза миокарда в сравниваемых группах.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии, LGE — отсроченное накопление гадолиния.

Генетические сходства и различия НКМП и ДКМП

Патогенные или вероятно патогенные варианты (PV, LPV) в генах саркомерных и цитоскелетных белков, генах мембранных белков и ионных каналов идентифицированы у 68 (47,2%) лиц совокупной выборки. Наиболее часто патогенные и вероятно патогенные варианты встречались у пациентов с ди-

латационным подтипом НКМП (НКМП/ДКМП — 32/64% vs ДКМП — 29/41,4% vs изолированная НКМП — 7/29,2%; $\chi^2=11,4$; $p=0,003$), несмотря на отсутствие значимых различий в структуре семейной/наследственной нозологии в группах (семейная форма: НКМП — 8/33,3%, НКМП/ДКМП — 18/36% и ДКМП — 29/41,4%; $\chi^2=0,65$; $p=0,72$). В группе

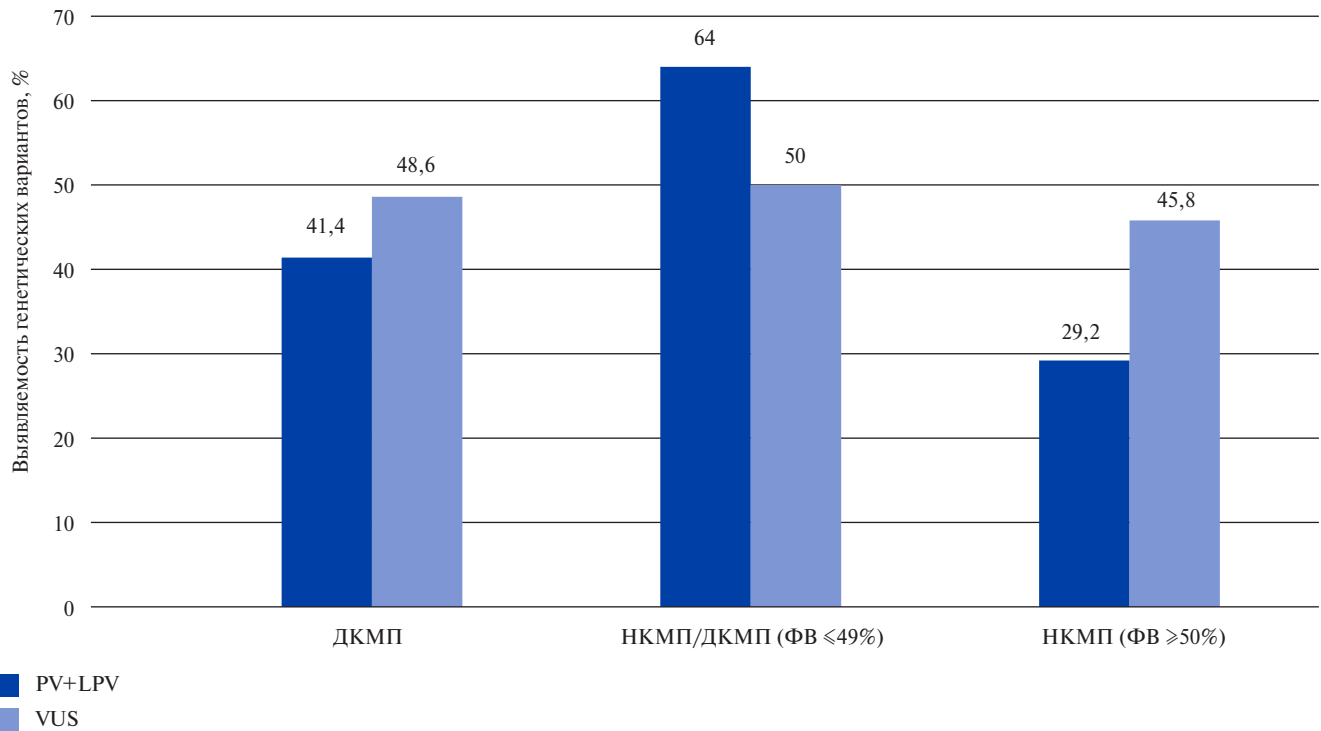


Рис. 5. Структура выявленных генетических вариантов.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии, ФВ — фракция выброса.

НКМП/ДКМП наблюдался самый высокий уровень семейной косегрегации ($p=0,008$). По частоте обнаружения редких вариантов неизвестной клинической значимости (VUS) группы значимо не отличались (50% vs 48,6% vs 45,8%; $p=0,61$). Структура выявленных генетических мутаций в диаграммах сравнительной частоты обнаружения PV/LPV и VUS в анализируемых группах представлены на рисунке 5.

В группе с изолированной НКМП патогенные мутации (PV/LPV) выявлены у 7 (29,1%) пациентов: 3 варианта идентифицированы в 2 саркомерных генах — 3/42,8% (*TTNtv* — 1; *MYBPC3* — 2), 3 варианта в 3 генах ионных каналов — 3/42,8% (*HCN4* — 1; *SCN5A* — 1; *SCN2B* — 1) и 1 мутация выявлена в цитоскелетном гене (*ACTN2* — 1), кодирующем белок альфа-актинин-2.

В группе НКМП/ДКМП выявлено 17 (53,1%) мутаций из 32 PV/LPV в 7 саркомерных генах (*TTNtv* — 4; *MYBPC3* — 2; *MYH7* — 6; *MYH6* — 1; *TPM1* — 1; *ACTC1* — 2; *TNNT2* — 1), в то время как в группе ДКМП патогенные варианты обнаружены только в 2 саркомерных генах (*TTNtv* — 6 и *MYH7* — 2) у 8 (27,6%) из 29 ген-позитивных пробандов. Мутации (PV/LPV) в белках компонентов ядра превалировали у пациентов с ДКМП — 27,6% (*LMNA* — 6; *EMD* — 1; *RBM20* — 1), но также выявлены у лиц с НКМП/ДКМП — 18,7% (*LMNA* — 5; *PRDM16* — 1) и не обнаружены в группе с изолированной НКМП. В группах НКМП и НКМП/ДКМП не встречались вари-

анты в генах десмосом, в то время как у пробандов с ДКМП идентифицированы 2 PV (гомозиготные) и 5 VUS в гене *DSP*.

Мутации в генах цитоскелетных, функциональных и Z-диск-ассоциированных белков доминировали в группе ДКМП (*MYPN* — 1; *DMD* — 2; *BAG3* — 3; *FLNA* — 1), однако по одному варианту (LPV) в цитоскелетных генах выявлено в группах НКМП (*ACTN2* — 1) и НКМП/ДКМП (*FLNC* — 1).

Варианты в генах ионных каналов встречались в трех группах: по две мутации в гене натриевого канала — *SCN5A* — обнаружены в группах ДКМП и НКМП/ДКМП и 1 вариант в группе НКМП. Однако два варианта (LPV и VUS) в гене активируемого гиперполяризацией циклического нуклеотида калиевого канала 4 — *HCN4* — выявлены только у пациентов с НКМП. В этом гене был обнаружен новый вариант — инсерция 13 пар оснований в седьмом экзоне, приводящая к сдвигу рамки считывания и укорочению белка (NM005477: p.L711fs). Вариант косегрегировал с фенотипом НКМП в семье пробанда (НКМ, брадикардия и желудочковая парасистолия/экстрасистолия) и был классифицирован как вероятно патогенный. Варианты в двух других генах, *ACTN2* (новый миссенс LPV в 1 экзоне: NM_001278343: c.C57A; p.Y19X) и *PRDM16* (делеция в локусе 1p36), также, по-видимому, связаны в первую очередь с фенотипом НКМП с учетом результатов каскадного скрининга и сегрегации.

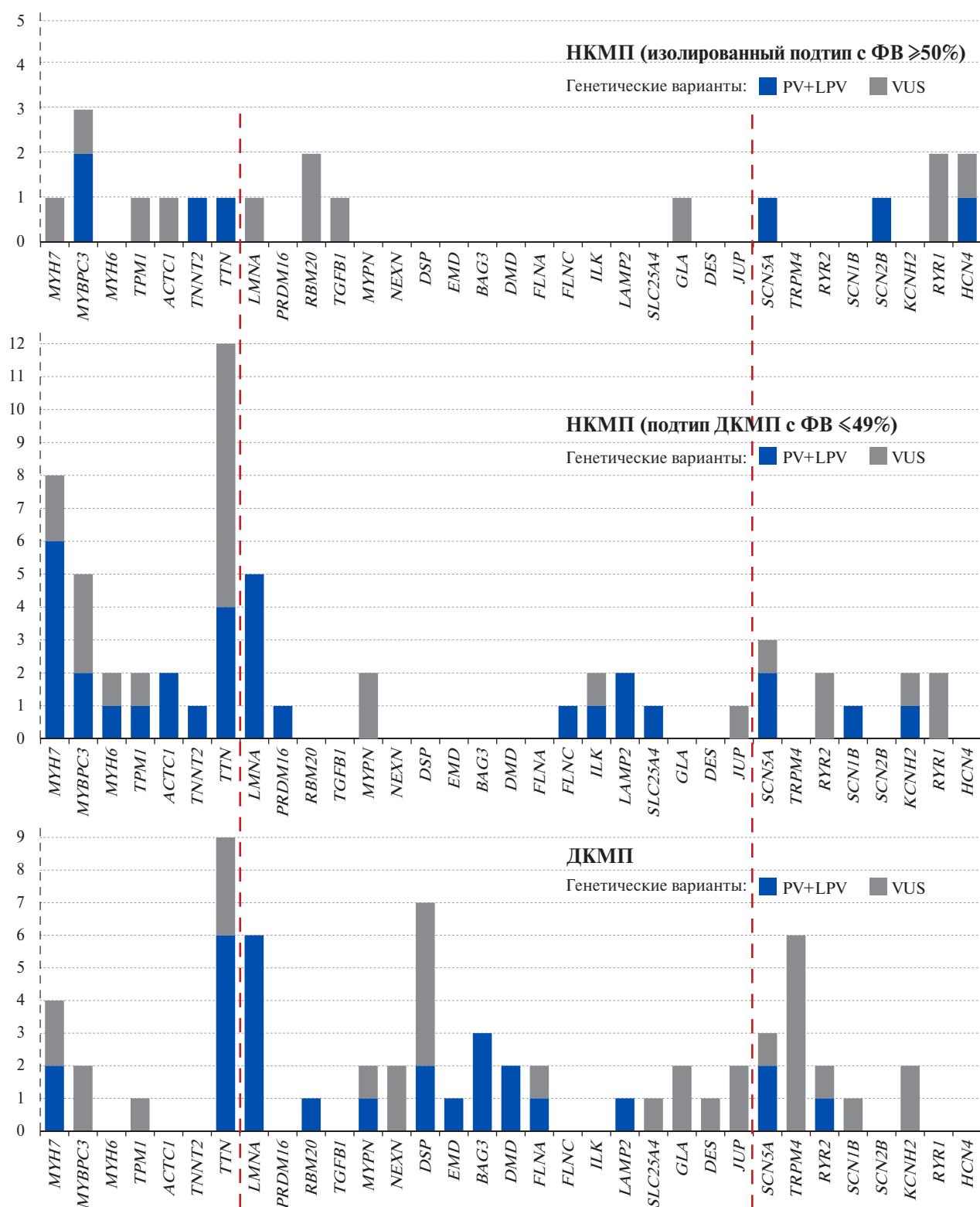


Рис. 6. Структура генетических вариантов в сравниваемых группах.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ФВ — фракция выброса.

Генетическая структура и сравнение уровней выявляемости патогенных мутаций в группах НКМП и ДКМП представлены на рисунке 6.

Таким образом, мутации в саркомерных генах преобладали в совокупной когорте НКМП (n=74) по сравнению с группой ДКМП (n=70); патогенные

варианты в генах саркомера выявлены у 20/51,3% из 39 ген-позитивных пациентов с НКМП (в сравнении с 8/27,6% из 29 ген-позитивных лиц с ДКМП; $\chi^2=3,94$; $p=0,048$). Варианты в генах ионных каналов идентифицированы у 7/17,9% из 39 ген-позитивных пациентов с НКМП, что было сопоставимо по уровню выявления в группе ДКМП (3/10,3% из 29 ген-позитивных лиц; $\chi^2=0,77$; $p=0,38$).

Мутации в генах цитоскелетных и Z-диск-ассоциированных белков доминировали ($\chi^2=5,23$; $p=0,023$) в группе ДКМП (7/24,1% из 29 ген-позитивных лиц) по сравнению с совокупной когортой НКМП (2/6,25% из 39 ген-позитивных лиц).

Полученные данные свидетельствуют о значимом совпадении генов, ассоциированных как с НКМП, так и с ДКМП, что подтверждает гипотезу о том, что многие случаи НКМП/ДКМП представляют собой изменчивый морфологический фенотип ДКМП. Однако варианты в генах *HCN4*, *ACTN2* и *PRDM16* связаны, вероятно, с преимущественным фенотипом НКМП по данным анализа семейной коагgregation.

Клинические исходы

В период наблюдения 62 [56; 79] мес. у 82 (56,9%) пациентов из общей когорты ($n=144$) зарегистрированы неблагоприятные клинические исходы. Из 24 пациентов с изолированной НКМП у 2 (8,3%) пробандов зарегистрировано достижение аритмической КТ (уЖТ/ФЖ с успешной СЛР и имплантацией кардиовертера-дефибриллятора). В группе ДКМП у 41 (58,6%) из 70 пациентов зарегистрированы неблагоприятные исходы (1 ВСС, 6 смертей вследствие терминальной СН, 26 ТС, 2 уЖТ, 6 ФЖ с успешной СЛР). Частота неблагоприятных событий у пациентов в группе НКМП/ДКМП была самой высокой ($\chi^2=28,8$; $p=0,001$) — 39 (78,0%) лиц достигли комpositной КТ (6 смертей/СН/ВСС/ТЭО, 28 ТС, 2 последовательных неблагоприятных осложнения — уЖТ/СЛР и мозговые ТЭО — зарегистрированы у 6 пациентов). Все случаи инсультов ($n=6$, в т.ч. 1 фатальный) наблюдались только в группе НКМП/ДКМП ($\chi^2=11,8$; $p=0,003$). Частота зафиксированных ≥ 2 кардиоваскулярных событий в 5-летнем периоде наблюдения была значимо выше у пациентов с НКМП/ДКМП по сравнению с группой ДКМП (16/32% vs 5/7,1%; $\chi^2=12,5$; $p=0,001$).

В целом относительный риск развития неблагоприятного клинического исхода в группе НКМП/ДКМП в 2,5 раза превысил риск достижения кКТ в группе ДКМП (отношение шансов (ОШ) 2,51 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,1-5,7); точный критерий Фишера $\chi^2=4,95$; $p=0,031$) и в десятки раз — риск достижения кКТ пациентами с НКМП (ОШ 39 (95% ДИ: 7,92-192); $\chi^2=31,9$; $p<0,0001$). В группе НКМП/ДКМП относительный риск необходимости выполнения ТС двукратно превысил риск потребности ТС в группе ДКМП (ОШ 2,15 (95% ДИ: 1,03-

4,51); критерий Фишера $\chi^2=4,19$; $p<0,05$). Различий в рисках смерти от кардиоваскулярных причин в группах ДКМП и НКМП/ДКМП не выявлено (ОШ 1,23 (95% ДИ: 0,39-3,9); $\chi^2=0,12$; $p=0,77$).

По частоте пароксизмальной/персистирующей ФП группы значимо не отличались (2/8,3% vs 10/20% vs 15/21,4%; $\chi^2=2,11$; $p=0,35$). Из 6 лиц, перенесших инсульт, пароксизмальная ФП выявлена у 1 ген-позитивной (*SCN1B*) пациентки 34 лет с тромбофилией, обусловленной Лейденской мутацией в гене фактора V. Повторный инсульт с фатальным исходом развился у пациента с делецией в гене *PRDM16* (на фоне синусового ритма и антикоагулянтной терапии варфарином). В результате анализа силы связи между предполагаемым фактором риска ФП и развитием инсульта (V-критерий Крамера =0,075) не выявлено существенной связи между развитием инсульта и ФП; однако обнаружена связь средней силы между ген-позитивностью и развитием инсульта (V-критерий Крамера =0,312, K-критерий Чупрова =0,312). По данным корреляционного анализа Спирмена, ФП ассоциировалась с более старшим возрастом ($k=0,20$; $p=0,024$), с увеличением длительности P волны ($k=0,26$; $p=0,005$) и низкой амплитудой P волны при синусовом ритме ($k=0,36$; $p=0,001$) в I-м и III-м отведениях ЭКГ, увеличением индексированного объема левого предсердия (ЛП) ($k=0,31$; $p=0,008$) и степенью митральной регургитации ($k=0,32$; $p=0,001$). При регрессионном SATREG анализе предиктивная значимость подтверждена для трех факторов в ANOVA модели — для ген-позитивности ($\beta=0,16$; $F=6,21$; $p=0,003$), индекса объема ЛП ≥ 40 мл/м² ($\beta=-0,18$; $F=5,56$; $p=0,005$) и низкой амплитуды P волны $\leq 0,1$ мВ в I-м отведении ЭКГ ($\beta=0,14$; $F=3,12$; $p=0,045$); коэффициенты важности составили, соответственно, 0,36; 0,34; и 0,30.

По частоте выявления желудочковой эктопии согласно данным ХМ и/или событийного мониторинга (и/или телемониторинг имплантированных устройств) группы пациентов значимо не отличались и были сопоставимы по уровню клинически значимой ЖЭС ≥ 1000 /сут. ($\chi^2=0,93$; $p=0,63$) и эпизодам устойчивой ЖТ ($\chi^2=1,33$; $p=0,52$). Однако аритмические события в виде неустойчивой ЖТ ($\chi^2=14,1$; $p=0,001$) и парной ЖЭС ≥ 50 куплетов/сут. ($\chi^2=15,7$; $p=0,0001$) значительно чаще наблюдались у пациентов в группе НКМП/ДКМП. Эпизоды сердечного ареста с успешной СЛР зарегистрированы у 2 (8,3%) пациентов с НКМП, у 6 (8,6%) лиц с ДКМП и у 8 (16%) пробандов с НКМП/ДКМП ($\chi^2=1,671$; $p=0,434$).

Результаты сравнительного анализа неблагоприятных исходов в зависимости от трех клинических фенотипов КМП (НКМП, НКМП/ДКМП и ДКМП) представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительный анализ клинических исходов и категориальных клинических данных

Клинический исход и фенотипическая категория		Сравнение пропорций по группам (критерий Пирсона)			
		НКМП n (%), код (A)	НКМП/ДКМП n (%), код (B)	ДКМП n (%), код (C)	Хи-квадрат и значимость
Композитная конечная точка	Нет	22 91,7% (B)*	11 22,0%	29 41,4% (B)*	$\chi^2=28,82$ $p=0,000$
	Есть	2 8,3%	39 78,0% (AC)*	41 58,6%	
Трансплантация сердца	Нет	24 100,0% (B)*	22 44,0%	44 62,9% (B)*	$\chi^2=10,50$ $p=0,005$
	Есть	0 0,0%	28 56,0% (AC)*	26 37,1%	
Синкопе в анамнезе	Нет	17 70,8%	28 56,0%	59 84,3% (B)*	$\chi^2=11,66$ $p=0,003$
	Есть	7 29,2%	22 44,0% (C)*	11 15,7%	
Успешная сердечно-легочная реанимация	Нет	22 91,7%	42 84,0%	64 91,4%	$\chi^2=1,671$ $p=0,434$
	Есть	2 8,3%	8 16,0%	6 8,6%	
Тромбоэмболические мозговые осложнения (инсульт)	Нет	24 100,0% (B)*	44 88,0%	70 100% (B)*	$\chi^2=11,77$ $p=0,003$
	Есть	0 0%	6 12,0% (AC)*	0 0%	
Генетические мутации (ген-позитивность)	Нет	17 70,8% (B)*	18 36,0%	41 58,6% (B)*	$\chi^2=11,34$ $p=0,003$
	Есть	7 29,2%	32 64,0% (AC)*	29 41,4%	
Семейная форма	Нет	16 66,7%	32 64,0%	41 58,6%	$\chi^2=0,652$ $p=0,722$
	Есть	8 33,3%	18 36,0%	29 41,4%	
Имплантированные устройства с функцией кардиовертер-дефибриллятора	Нет	22 91,7%	36 72,0%	48 68,6%	$\chi^2=3,275$ $p=0,194$
	Есть	2 8,3%	14 28,0%	22 31,4%	
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	Нет	21 87,5% (BC)*	28 56,0%	29 41,4%	$\chi^2=14,86$ $p=0,001$
	Есть	3 12,5%	22 44,0% (A)*	41 58,6% (A)*	

Примечание: * — А, В, С — коды групп категорий по результатам сравнения пропорций на двусторонних критериях с уровнем значимости $p < 0,05$; для каждой значимой пары код категории с меньшей пропорцией столбца указан в категории (столбец) с большей пропорцией. Критерии скорректированы для всех парных сравнений при помощи поправки Бонферрони.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, НКМП — некомплотная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомплотная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии.

Для оценки выживаемости или кумулятивной свободы от достижения композитной КТ проведена процедура Каплана-Майера. Самая высокая бессобытийная 5-летняя выживаемость с низким кумулятивным риском наблюдалась в группе пациентов с изолированной формой НКМП (кумулятивная доля свободы от достижения кКТ составила 80% (95% ДИ: 79-97)). Самый высокий кумулятивный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выявлен в группе НКМП/ДКМП, бессобытийная 5-летняя выживаемость составила 22% (95%

ДИ: 21-25, $p=0,0001$). Пациенты с ДКМП продемонстрировали значимо лучший прогноз в сравнении с подтипом НКМП/ДКМП (log rank Mantel-Cox: $\chi^2=11,5$; $p=0,001$), но значительно худший по сравнению с изолированной НКМП (log rank: $\chi^2=17,1$; $p=0,0001$). Данные анализа 5-летней бессобытийной выживаемости в зависимости от генотипа и клинического подтипа НКМП и ДКМП представлены на рисунке 7 в виде кривых Каплана-Майера. Кривые выживаемости Каплана-Майера графически демонстрируют худший прогноз и самую высокую ча-

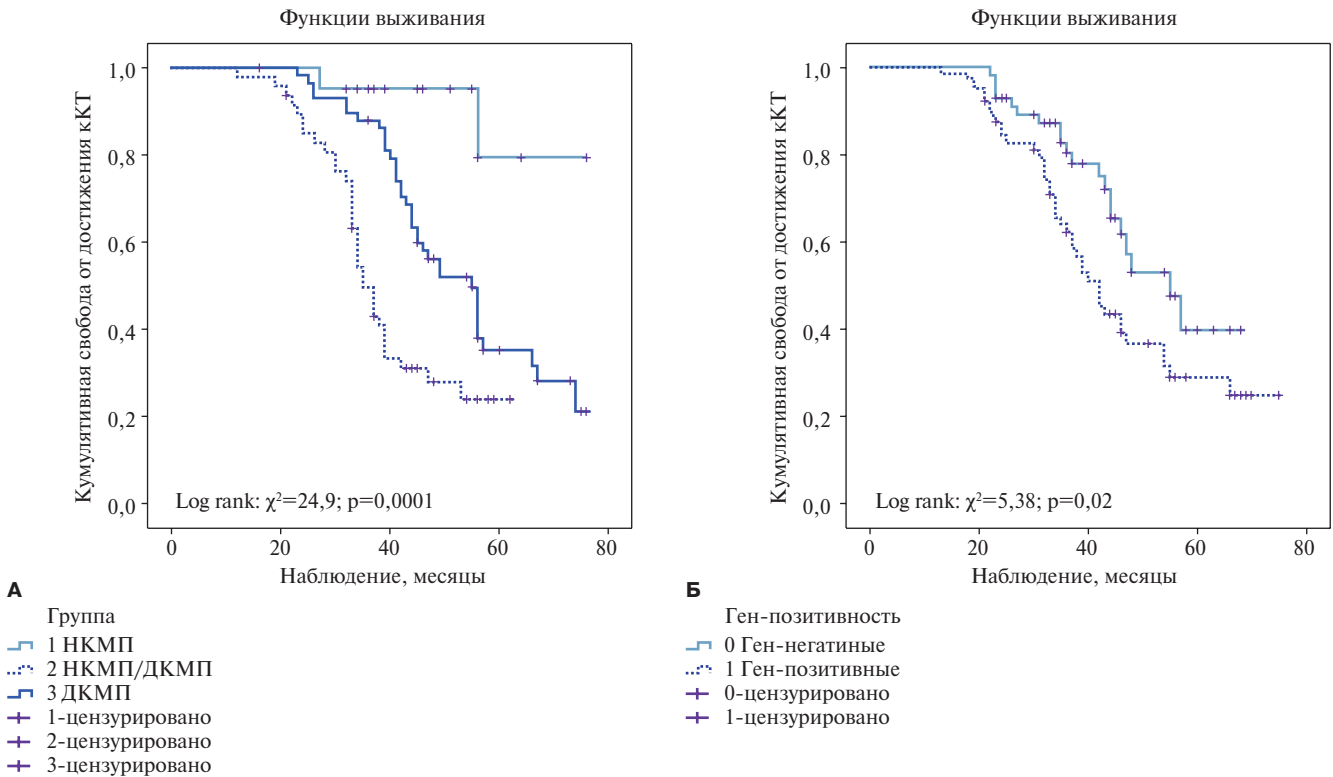


Рис. 7. Кривые выживаемости Каплана-Майера: **(А)** при сравнении долевых уровней свободы от достижения комбинированной конечной точки в группах ДКМП, НКМП/ДКМП и НКМП и **(Б)** при сравнении ген-позитивных и ген-негативных пациентов в совокупной выборке.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, кКТ — комбинированная конечная точка, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКМП/ДКМП — некомпактная кардиомиопатия с признаками дилатационной кардиомиопатии.

стоту всех неблагоприятных исходов (кКТ: $\chi^2=24,9$; $p=0,0001$) у пациентов с фенотипом НКМП/ДКМП (рис. 7 А).

При сравнении генотипов и фенотипов НКМП и ДКМП обнаружены сильные взаимосвязи между подтипом НКМП/ДКМП с самым высоким уровнем выявления генетической причины КМП — ген-позитивностью — и высокой частотой неблагоприятных клинических исходов (коэффициент Крамера $V=0,51$; коэффициент сопряженности Пирсона $C'=0,58$; $p=0,0001$). Кривые выживаемости Каплана-Майера подтверждают худший прогноз у ген-позитивных пробандов ($\chi^2=5,38$; $p=0,02$) по сравнению с ген-негативными лицами (рис. 7 Б) и в совокупной выборке.

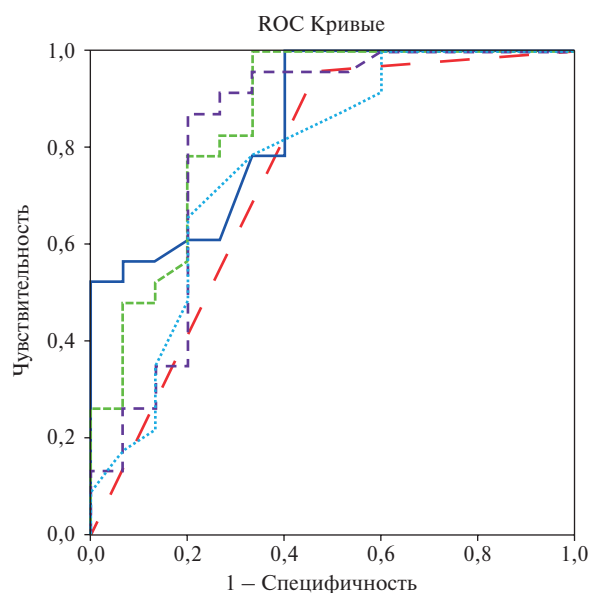
Таким образом, прогноз изолированной формы НКМП в 5-летнем периоде наблюдения можно расценивать как относительно благоприятный, по сравнению с подтипом НКМП/ДКМП со сниженной ФВ и ДКМП.

Для определения независимых факторов риска неблагоприятного клинического исхода проведен ROC анализ кКТ в общей выборке. В результате построения характеристических ROC кривых для оценки бинарной модели классификации, анализа

площади под кривыми и точек отсечения анализируемых количественных предикторов, выявлены наиболее значимые факторы риска в общей когорте пациентов: конечно-систолический объем ЛЖ ≥ 132 мл (AUC=0,859; 95% ДИ 0,730-0,989; $p=0,0001$; чувствительность 75%, специфичность 80%), NT-proBNP ≥ 1225 пг/мл (AUC=0,825; 95% ДИ 0,667-0,983; $p=0,001$; чувствительность 74%, специфичность 80%), ширина QRS ≥ 120 мс (AUC=0,851; 95% ДИ 0,728-0,973; $p=0,0001$; чувствительность 78%, специфичность 67%), фиброз миокарда ≥ 3 сегментов (AUC=0,771; 95% ДИ 0,607-0,935; $p=0,005$; чувствительность 78%, специфичность 67%) и ген-позитивность (AUC=0,745; 95% ДИ 0,570-0,920; $p=0,012$; чувствительность 96%, специфичность 59%).

Среди показателей, отражающих систолическую функцию желудочков, наибольшая прогностическая значимость определена для ФВ ЛЖ $\leq 33\%$ (AUC=0,769; 95% ДИ 0,685-0,852; $p=0,0001$; чувствительность 73%, специфичность 75%) и TAPSE ≤ 15 мм (AUC=0,724; 95% ДИ 0,634-0,815; $p=0,0001$; чувствительность 79%, специфичность 60%). ROC кривые с оценкой их характеристик представлены в дополнительных материалах (рис. 1, 2 и табл. 1, 2).

Дополнительные материалы

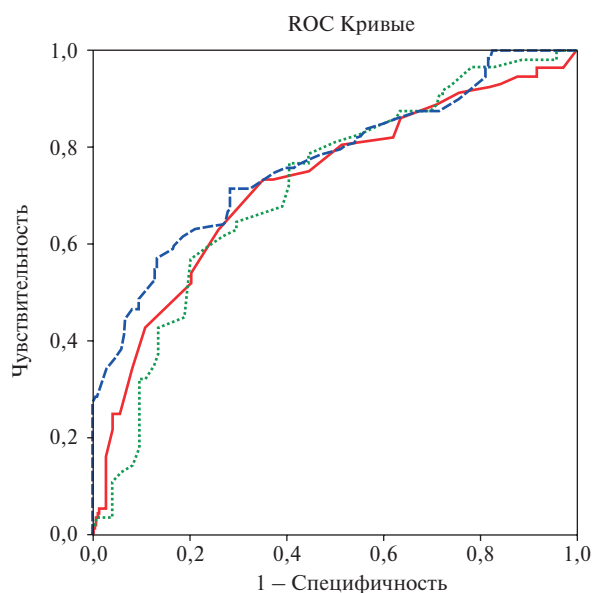


Источник кривой
 - - Ген-позитивность
 — Ширина QRS
 - - КСО ЛЖ
 - - NT-proBNP
 Фиброз, количество сегментов

Рис. 1. ROC кривые экспоненциального анализа предикторов неблагоприятного исхода.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида.



Источник кривой
 — TAPSE
 ФВ ПЖ
 - - ФВ ЛЖ

Рис. 2. ROC кривые экспоненциального анализа предикторов неблагоприятного исхода.

Сокращения: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия, амплитуда движения в плоскости кольца трикуспидального клапана.

Таблица 1

Оценка площади под характеристическими кривыми в результате ROC анализа

Факторы риска (предикторы кТ) в результате проверки	Область под ROC кривой (площадь)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Ген-позитивность	0,745	0,089	0,012	0,570	0,920
Ширина QRS	0,851	0,063	0,000	0,728	0,973
Конечно-систолический объем ЛЖ	0,859	0,066	0,000	0,730	0,989
NT-proBNP	0,825	0,081	0,001	0,667	0,983
Фиброз (количество сегментов)	0,771	0,084	0,005	0,607	0,935

Сокращения: кТ — комбинированная конечная точка, ЛЖ — левый желудочек, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

Оценка площади под характеристическими кривыми в результате ROC анализа

Факторы систолической дисфункции ЛЖ и ПЖ (предикторы кТ)	Область под ROC кривой (площадь)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
TAPSE	0,724	0,046	0,000	0,634	0,815
ФВ ПЖ	0,715	0,045	0,000	0,626	0,804
ФВ ЛЖ	0,769	0,043	0,000	0,685	0,852

Сокращения: кТ — комбинированная конечная точка, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, TAPSE — систолическая экскурсия, амплитуда движения в плоскости кольца трикуспидального клапана.

Обсуждение

Таким образом, результаты представленного исследования продемонстрировали худший прогноз у пациентов с дилатационным подтипом НКМП в сравнении с ДКМП и с изолированным подтипом НКМП. Полученные данные согласуются с другими исследованиями, подтверждающими более тяжелое течение, неблагоприятный прогноз и низкую выживаемость пациентов с НКМП/ДКМП по сравнению с ДКМП [13, 23].

Однако прогноз НКМП все еще является предметом дискуссий. Несколько десятилетий назад НКМ ЛЖ считали редкой причиной сердечно-сосудистых заболеваний юных пациентов, у которых наблюдались ранние и частые кардиоваскулярные осложнения. В первых когортах наблюдения смертность, регистрируемая в долгосрочном периоде у лиц с НКМП, достигала 38%. Позже появились работы с более высокой оценкой распространенности НКМП (3-4%) [1, 3, 4] и отсутствием значимых прогностических различий НКМП от других форм КМП [17-19]. Неоднозначность и противоречия в прогнозах могут быть обусловлены неоднородностью выборок, связанной с различиями в фенотипах, генотипах и даже с разными дефинициями и критериями диагностики, которые затрудняют сравнение и анализ выборочных данных. Недавно опубликованные результаты исследования испанской когорты НКМП с 3-летним периодом наблюдения [18] и данные метаанализа 28 исследований с оценкой 5-летней кардиоваскулярной смертности не подтвердили гипотезу о различиях в прогнозах между НКМП и ДКМП (ОШ 1,10; 95% ДИ: 0,18-6,67) [19]. В метаанализе Aung N, et al. (2020) показано, что риски тромбоэмболии и желудочковых аритмий у пациентов с НКМП сопоставимы с тромбоэмболическими и аритмическими рисками у пациентов с ДКМП (2,17 vs 2,14 на 100 человеко-лет; $p=0,93$). Тем не менее пациенты с НКМП имели более высокую частоту госпитализаций по поводу прогрессирующей СН в сравнении с больными ДКМП (3,53 vs 2,37 на 100 человеко-лет; $p=0,003$) [19]. Однако эти исследования отличаются рядом важных ограничений — ретроспективным анализом, различиями в дефинициях НКМП, гетерогенностью выборочных когорт и анализируемых первичных конечных точек; например, испанское исследование ограничено небольшой выборкой ДКМП (13 пациентов). При сравнении долгосрочной выживаемости пациентов с НКМП с ожидаемой выживаемостью, сопоставимой по возрасту и полу, в общей популяции США обнаружено, что пациенты с НКМП имеют значимо сниженную выживаемость. Однако это исследование тоже было ретроспективным и без сравнительного анализа НКМП с ДКМП и другими формами КМП [20]. При сравнении сопоставимой по возрасту когорты

НКМП ($n=65$) с регистром ДКМП ($n=247$) обнаружено, что сердечно-сосудистые события значительно чаще отмечались у пациентов с НКМП (отношение рисков 2,48; $p=0,002$) по сравнению с ДКМП, но и в этом исследовании пациенты были сопоставимы только по возрасту, но не по ФВ ЛЖ [13].

Результаты представленного нами исследования согласуются с данными проспективного анализа самого крупного многоцентрового исследования [23], по кардиоваскулярной смертности в 5-летнем периоде наблюдения когорты ДКМП и НКМП значимо не отличались; однако пациенты с НКМП (сопоставимые по возрасту, полу и ФВ ЛЖ с группой ДКМП) значительно чаще ($p=0,002$) достигали первичной композитной конечной точки, включающей сердечную смерть, ТС или госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых осложнений — гемодинамических, тромбоэмболических или аритмических. Как и в нашем исследовании (лучший 5-летний прогноз у пациентов с изолированной НКМП: $\chi^2=24,9$; $p=0,0001$), французская популяция пациентов с НКМП и сохранной ФВ ЛЖ также отличалась более высоким уровнем выживаемости, низким риском осложнений и лучшим прогнозом ($p=0,00016$). Следует отметить повышенный (но не достигающий статистической значимости) уровень мозговых ТЭО, зарегистрированных в этом исследовании, у пациентов с НКМП со сниженной ФВ ЛЖ (ФВ $\leq 46\%$) по сравнению с ДКМП (5/8,9% из 56 НКМП vs 1/1% из 49 ДКМП) [23], в то время как в нашем исследовании мозговые ТЭО наблюдались только в группе НКМП/ДКМП с ФВ ЛЖ $\leq 49\%$ (6/12% из 50 лиц с НКМП/ДКМП vs 0/0% из 70 лиц с ДКМП, $p=0,003$). Имеющиеся противоречивые данные о распространенности ТЭО у лиц с НКМП (8-27% у взрослых, 0-34% в детской популяции) также обусловлены гетерогенностью выборок, хотя эти осложнения не являются редкостью для НКМП, т.к. сниженная систолическая функция и повышенное тромбообразование в межтрабекулярных углублениях предрасполагают к ТЭО. Высокий риск аритмий, включая ФП, также является значительным фактором риска развития тромбоэмболий при НКМП [24]. По данным литературы, инсульты и другие ТЭО регистрируются от 8% до 34% случаев НКМП [14, 15]. В результате мета-регрессионного анализа авторы не обнаружили значимого влияния возраста, пола, класса СН по NYHA, конечно-диастолического диаметра ЛЖ или ФП на развитие системных тромбоэмболий и инсульта у пациентов с НКМП, по частоте тромбоэмболических событий группы НКМП и ДКМП были сопоставимы (1,54 на 100 человеко-лет vs 1,5 на 100 человеко-лет) [19]. В консенсусных рекомендациях экспертов Общества сердечного ритма (HRS, 2019) по лечению аритмогенных фенотипов КМП

[24] назначение антикоагулянтной терапии строго рекомендовано (класс I, уровень доказательности В) для пациентов с НКМП и ФП, для пациентов с ТЭО в анамнезе или тромбозом ЛЖ, в то время как для НКМП с систолической дисфункцией ЛЖ превентивная антикоагулянтная терапия (класс IIb, уровень доказательности В) регламентирована позицией персонифицированной целесообразности. Полученные нами результаты поддерживают стратегию назначения профилактической антикоагулянтной терапии пациентам с НКМП, у которых есть не только ФП и ТЭО в анамнезе, но и систолическая дисфункция дилатированного ЛЖ с дилатацией ЛП (индекс объёма ЛП ≥ 40 мл/м²) и низкой амплитудой Р волны ($P_a \leq 0,1$ мВ) в I-м отведении ЭКГ [25].

Согласно литературным данным, спектр генетических мутаций, связанных с НКМП, имеет значительное сходство с другими формами КМП, в частности с ДКМП, что также подтверждается представленными нами результатами. На основании проведенного метаанализа 172 исследований [11] (с типированием 66 генов у 561 пациента с НКМП) авторы пришли к выводу, что 52% НКМП ассоциированных генов кодируют саркомерные белки и 9% генов — белки компонентов ионных каналов, связанных с аритмией; несаркомерные, митохондриальные и сложные генотипы обнаружены в 6–8% случаев. Наиболее частыми находками были варианты в генах *MYH7*, *MYBPC3* и *TTN*. Фенотипы НКМП, обусловленные вариантами в генах ионных каналов (ОШ 3,94; 95% ДИ: 1,71–9,08), генах *MYBPC3* (ОШ 4,73; 95% ДИ: 1,98–11,3), *TTN* (ОШ 3,45; 95% ДИ: 1,17–10,2), а также X-сцепленные варианты (ОШ 5,65; 95% ДИ: 2,32–13,8) ассоциировались с высоким риском сердечно-сосудистых событий [11]. И хотя корреляции генетических факторов с клиническими неблагоприятными исходами НКМП впечатляют, в настоящее время патогенетические и молекулярные механизмы этих вариантов изучены недостаточно. Полученные нами результаты полностью согласуются с этими данными: в 51,3% случаев НКМП обнаружены варианты в генах саркомерных белков, ген-позитивность также ассоциировалась с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, и самая высокая степень косегрегации выявлена при сочетании фенотипе НКМП/ДКМП. Эти данные под-

тверждают стратегическую важность и клиническое значение генетического тестирования для пациентов с дилатационным подтипом НКМП.

Заключение

1. Пациенты с изолированной НКМП (с сохранной ФВ ЛЖ) продемонстрировали относительно благоприятный вариант развития заболевания и лучший 5-летний прогноз. Самый низкий уровень кумулятивной бессобытийной выживаемости наблюдался у пациентов с НКМП/ДКМП ($\chi^2=24,9$; $p=0,0001$).

2. Пациенты с ДКМП имели исходно более выраженные симптомы СН, дилатацию и систолическую дисфункцию ЛЖ, однако продемонстрировали лучший прогноз в сравнении с фенотипом НКМП/ДКМП (log rank Mantel-Cox: $\chi^2=11,5$; $p=0,001$) и значимо худший по сравнению с изолированной НКМП (log rank: $\chi^2=17,1$; $p=0,0001$).

3. У пациентов с дилатационным подтипом НКМП, в отличие от изолированной НКМП и ДКМП, обнаружены специфические признаки — более высокий уровень выявляемости патогенных генетических вариантов ($\chi^2=11,3$; $p=0,003$) и ЭКГ феномена фрагментации QRS ($\chi^2=8,21$; $p=0,016$), а также склонность к развитию мозговых ТЭО, не связанных с ФП ($\chi^2=11,8$; $p=0,003$).

4. Для пациентов с ДКМП и НКМП характерны общие генетические причины болезни — мутации в генах саркомерных, цитоскелетных, ядерных белков и генах ионных каналов. Однако у пациентов с НКМП/ДКМП доминировали варианты в генах саркомера (51,3% vs 27,6%; $\chi^2=3,94$; $p=0,048$), а у пациентов с ДКМП — варианты в генах цитоскелетных и Z-диск-ассоциированных белков (24,1% vs 6,25%; $\chi^2=5,23$; $p=0,023$).

5. В результате каскадного и сегрегационного анализа выявлены НКМ-специфичные гены, варианты которых связаны в первую очередь с фенотипом НКМП: ген активируемого гиперполяризацией циклического нуклеотида калиевого канала 4 — *HCN4*, цитоскелетный ген *ACTN2* и ген *PRDM16*, кодирующий транскрипционный фактор.

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

Литература/References

- Gerecke BJ, Engberding R. Noncompaction Cardiomyopathy—History and Current Knowledge for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2021;10(11):2457. doi:10.3390/jcm10112457.
- Paluszkiwicz J, Milting H, Katuzna-Oleksy M, et al. Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy — Still More Questions than Answers. *J Clin Med*. 2022;11:4135. doi:10.3390/jcm11144135.
- Charron P, Elliott P, Gimeno JR, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: Baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1784–93. doi:10.1093/eurheartj/ehx819.
- Seyler C, Meder B, Weis T, et al. Translational Registry for Cardiomyopathies (TORCH) — rationale and first results. *ESC Heart Fail*. 2017;4(3):209–15. doi:10.1002/ehf2.12145.
- Protonotarios A, Elliott PM. Left ventricular non-compaction: Have we reached the limits of conventional imaging. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1437–8. doi:10.1093/eurheartj/ehz352.
- D’Silva A, Jensen B. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy: How many needles in the haystack. *Heart*. 2021;107:1344–52. doi:10.1136/heartjnl-2020-316945.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270–6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational

- Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. doi:10.1161/circulationaha.106.174287.
9. 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(22):2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
 10. Arbustini E, Favalli V, Narula N, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(9):949-66. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.096.
 11. van Waning JI, Moesker J, Heijnsman D, et al. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e012993. doi:10.1161/JAHA.119.012993.
 12. Mazzarotto F, Hawley MH, Beltrami M, et al. Systematic large-scale assessment of the genetic architecture of left ventricular noncompaction reveals diverse etiologies. *Genet Med*. 2021;23(5):856-64. doi:10.1038/s41436-020-01049-x.
 13. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3449-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx545.
 14. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. CHADS₂- and CHA₂DS₂-VASc scores and embolic risk in left ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:709-12. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.014.
 15. Schiebel K, Finsterer J, Lazarevic P, Stöllberger C. Stroke and embolism in patients with left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(9):106623. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106623.
 16. Bhaskaran A, Campbell T, Virk S, et al. Electrophysiologic and electroanatomic characterization of ventricular arrhythmias in non-compaction cardiomyopathy: A systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(5):1421-9. doi:10.1111/jce.15026.
 17. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006;12:726-33. doi:10.1016/j.cardfail.2006.08.002.
 18. Salazar-Mendiguchia J, González-Costello J, Oliveras T, et al. Long-term Follow-up of Symptomatic Adult Patients With Noncompaction Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2019;72:169-71. doi:10.1016/j.recesp.2017.1.015.
 19. Aung N, Doimo S, Ricci F, et al. Prognostic significance of left ventricular noncompaction: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e009712. doi:10.1161/circimaging.119.009712.
 20. Vaidya VR, Lyle M, Miranda WR, et al. Long-term survival of patients with left ventricular noncompaction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e015563. doi:10.1161/JAHA.119.015563.
 21. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
 22. 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.
 23. Gerard H, Iline N, Martel H, et al. Prognosis of Adults With Isolated Left Ventricular Non-Compaction: Results of a Prospective Multicentric Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:856160. doi:10.3389/fcvm.2022.856160.
 24. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams D, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16:e301-e372. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
 25. Chimenti C, Lavalle C, Magnocavallo M, et al. A proposed strategy for anticoagulation therapy in noncompaction cardiomyopathy. *ESC Heart Failure*. 2022;9:241-50. doi:10.1002/ehf2.1369.