

Вариончик Н. В.¹, Благова О. В.¹, Павленко Е. В.¹, Недоступ А. В.¹, Седов В. П.¹, Гагарина Н. В.¹, Мершина Е. А.², Синицын В. Е.², Поляк М. Е.³, Заклязьминская Е. В.³

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Государственный научный центр Российской Федерации

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского», Москва, Россия

УГРОЖАЮЩИЕ ЖИЗНИ ОСЛОЖНЕНИЯ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ВЗРОСЛЫХ: СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

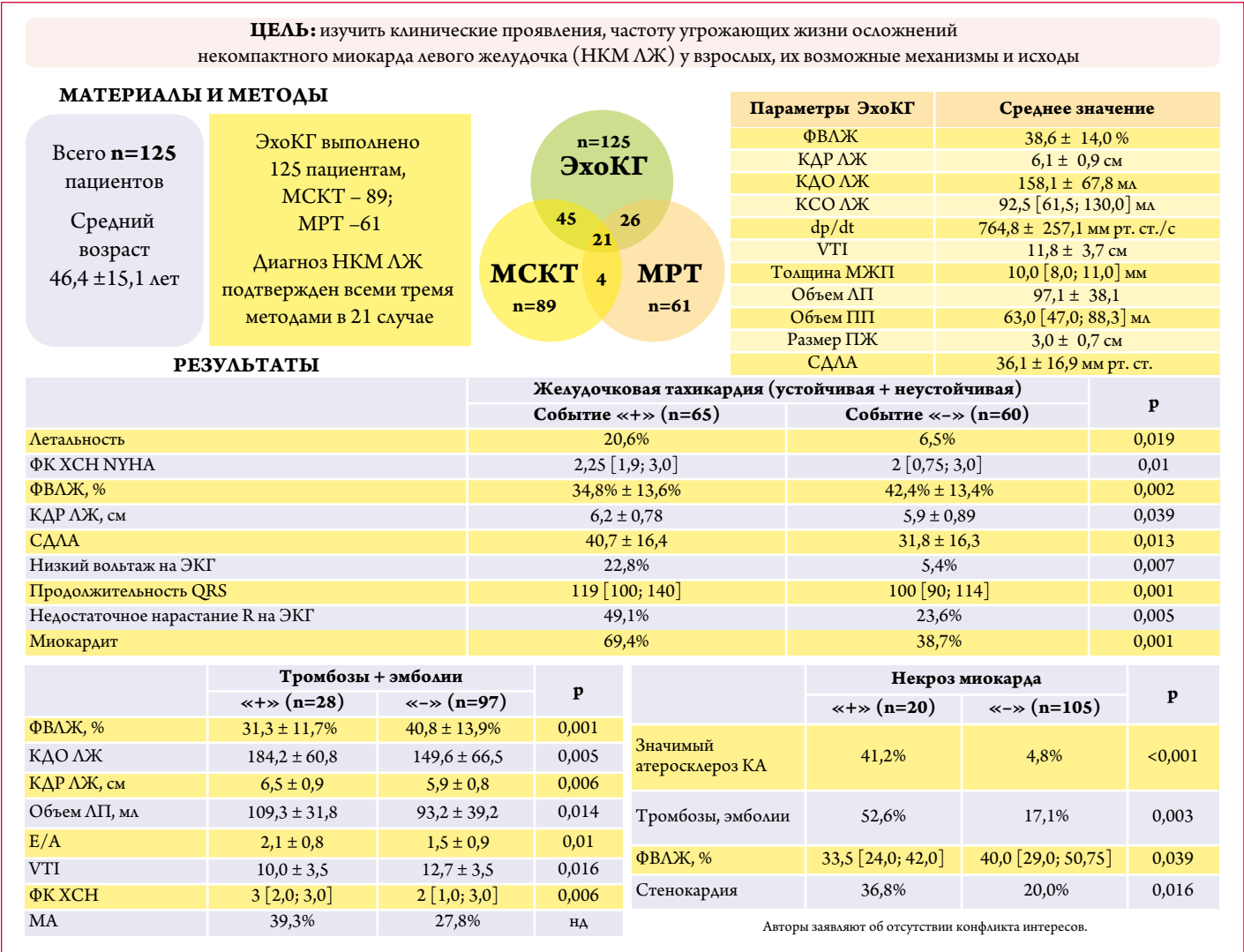
Цель	Изучить клинические проявления, частоту угрожающих жизни осложнений некомпактного миокарда левого желудочка (НKM ЛЖ) у взрослых, их возможные механизмы и исходы.
Материал и методы	В исследование включено 125 взрослых пациентов с НКМ ЛЖ, 74 мужчины (59,2%), 51 женщина (40,8%). Средний возраст 46,4±15,1 лет. Выполнялись эхокардиография (ЭхоКГ) (n=125), Холтеровское мониторирование (n=125), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца (n=60), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с контрастированием (n=90); по показаниям – коронароангиография (КАГ) (n=33), скintiграфия миокарда (n=27). Диагноз НКМ в 74 случаях подтвержден при помощи двух методов, в 21 случае – трех визуализирующих методов. Большинству больных выполнена ДНК-диагностика. Большинству пациентов определялись уровень антикардиальных антител и геном кардиотропных вирусов в крови. Средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 38,6±14,0%; конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ 158,1±67,8 мл; конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ 6,1±0,9 см; объем левого предсердия (ЛП) 97,1±38,1 мл. Средний срок наблюдения составил 14 месяцев [4,0; 41,0]; от 1 месяца до 10 лет.
Результаты	Летальность составила 14,4%, трансплантация сердца выполнена в 5,6% случаев. Неустойчивая желудочковая тахикардия выявлена в 45,6% случаев, устойчивая ЖТ – в 13,6%. Наличие ЖТ ассоциировалось с недостаточным нарастанием зубца R в грудных отведениях ЭКГ; низким вольтажом QRS, продолжительностью QRS >105 мс, функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) ≥2–3 по NYHA, ФВЛЖ <40%; КДР ЛЖ >6,1 см, наличием миокардита, большей летальностью. Кардиовертеры-дефибрилляторы, в том числе ресинхронизирующие (cardiac resynchronization therapy defibrillator, CRTD), имплантированы 38 пациентам. Оправданные шоки дефибрилляторов ассоциировались с частой желудочковой экстрасистолой (ЖЭ). Частота тромбозов и эмболий составила 22,4%. Предикторами их развития были: ФК ХСН ≥2–3, переднезадний размер ПЖ >3,1 см, ЛП >98 мл, Е/А >1,65, КДР ЛЖ >6,3 см, КДО ЛЖ >153 мл, ФВЛЖ <35%, некроз миокарда неустановленного генеза (у больных без атеросклероза коронарных артерий). Частота некроза миокарда при НКМ составила 16,0%. В качестве механизмов выделены, помимо коронарного атеросклероза, эмболии в неизмененные коронарные артерии, присоединение миокардита, наличие генетически обусловленной тромбофилии.
Заключение	НКМ ЛЖ ассоциируется с высоким риском угрожающих жизни состояний: желудочковые аритмии, тромбозы и эмболии, некроз миокарда являются типичным осложнением НКМ у взрослых. Необходима переоценка предикторов риска тромбоэмболических и аритмических событий, уточнение показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора и назначению антикоагулянтов, активное выявление и лечение сопутствующего миокардита.
Ключевые слова	Некомпактный миокард; тромбозы; эмболии; желудочковые аритмии; некроз миокарда; летальность
Для цитирования	Varionchik N.V., Blagova O.V., Pavlenko E.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., Gagarina N.V. et al. Adverse Events In Patients With Left Ventricular Noncompaction: Risk Stratification And Treatment Options. Kardiologiia. 2024;64(6):3–11. [Russian: Вариончик Н.В., Благова О.В., Павленко Е.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Гагарина Н.В. и др. Угрожающие жизни осложнения некомпактного миокарда левого желудочка у взрослых: стратификация риска и подходы к лечению. Кардиология. 2024;64(6):3–11].
Автор для переписки	Павленко Екатерина Вадимовна. E-mail: evd88@mail.ru

Введение

Некомпактный миокард левого желудочка (НКМ ЛЖ) – аномалия строения сердца характеризуется чрезмерно развитым трабекулярным слоем, глубокими межтрабекулярными

лакунами, сообщающимися с полостью ЛЖ, и истонченным компактным слоем. Диагностика НКМ ЛЖ основана на данных визуализирующих методов, проводится в соответствии с предложенными критериями эхокардиографии

Центральная иллюстрация. Угрожающие жизни осложнения некомпактного миокарда левого желудочка у взрослых: стратификация риска и подходы к лечению



НKM ЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; VTI – Velocity Time Integral (интеграл линейной скорости кровотока); МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; P – статистическая значимость; ФК ХСН NYHA – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации; ЭКГ – электрокардиограмма; МА – мерцательная аритмия; КА – коронарные артерии.

(ЭхоКГ) [1–4], а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5, 6].

НKM ЛЖ протекает как бессимптомно, так и с развернутой клинической картиной, что ассоциируется с высоким уровнем летальности, развитием сердечной недостаточности (ХСН), желудочковых аритмий, системных тромбоэмболий [1, 6–8]. Более подробно классификация и клинические формы НKM описаны нами ранее [9, 10].

Несмотря на возрастающий интерес к НKM ЛЖ [11, 12], предикторы угрожающих жизни осложнений остаются мало изученными. В качестве возможных предикторов рассматриваются: степень систолической дисфункции ЛЖ (фракция выброса – ФВ) и функциональный класс (ФК) ХСН [13–16], наличие и характер отсрочен-

ного накопления (late gadolinium enhancement, LGE) по данным МРТ [17] уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [14, 18], удлинение интервала QT [19], положительные Т зубцы в отведении aVR [20]. Некоторые авторы также говорят о роли выявленных генетических мутаций [21]. По прежнему не определены показания к антикоагулянтной терапии, а также к имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) у пациентов с НKM.

Цель

Цель исследования – изучить клинические проявления, частоту угрожающих жизни осложнений НKM ЛЖ у взрослых, их возможные механизмы и исходы.

Материал и методы

В исследование включено 125 взрослых пациентов с достоверным НКМ ЛЖ, 74 мужчины (59,2%), 51 женщина (40,8%). Исследование носит характер проспективного регистра. Средний возраст $46,4 \pm 15,1$ лет (от 18 до 78 лет).

Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие достоверных признаков НКМ по данным визуализирующих методов (ЭхоКГ, МРТ, мультиспиральной компьютерной томографии – МСКТ). **Критерии исключения:** детский возраст; отказ от участия.

Помимо стандартного кардиологического обследования, 60 пациентам выполнена МРТ сердца, 90 – МСКТ сердца с контрастированием. Диагноз НКМ в 74 случаях подтвержден при помощи двух методов, в 21 случае – трех

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с НКМ ЛЖ

Параметры	Значение
ХСН 3-4 функционального класса	36,8% (n=46)
Миокардит	54,0% (n=67)
Гипертоническая болезнь	41,8% (n=51)
Стенокардия	20,0% (n=25)
Инфаркт (некроз) миокарда	15,0% (n=18)
Тромбозы + эмболии	23,2% (n=29)
Синдром слабости синусового узла	10,5% (n=13)
Атриовентрикулярная блокада I-III степени	14,5% (n=18)
Блокады ножек пучка Гиса	42,3% (n=52)
Мерцательная аритмия, трепетание предсердий	30,4% (n=38)
Желудочковая экстрасистолия более 500/сутки	47,2% (n=59)
Желудочковая тахикардия	50,4% (n=63)
Имплантированные устройства (ЭКС + ИКД + CRTD)	34,4% (n=43)
Фракция выброса ЛЖ, %	$38,6 \pm 14,0$
КДР ЛЖ, см	$6,1 \pm 0,9$ (3,8–8,2)
КДО ЛЖ, мл	$158,1 \pm 67,8$ (29,0–501,0)
КСО ЛЖ, мл	$92,5$ [61,5; 130,0]
dp/dt, мм рт. ст./с	$764,8 \pm 257,1$
VTI, см	$11,8 \pm 3,7$
Толщина МЖП, мм	$10,0$ [8,0; 11,0]
Объем ЛП, мл	$97,1 \pm 38,1$ (30,0–190,0)
ОбъемППП, мл	$63,0$ [47,0; 88,3]
Размер ПЖ, см	$3,0 \pm 0,7$
СДЛА, мм рт. ст.	$36,1 \pm 16,9$

Данные представлены в виде числа пациентов – n (%), медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3], среднего $\pm$ стандартное отклонение – $M \pm SD$; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭКС – электрокардиостимулятор; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; CRTD – cardiac resynchronization therapy defibrillator; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечно-диастолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; VTI – Velocity Time Integral (интеграл линейной скорости кровотока); МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

визуализирующих методов. По показаниям выполнялись коронароангиография (КАГ) (n=33), скintiграфия миокарда (n=27). У 93,6% пациентов определялся уровень антикардиальных антител в крови. В 26 случаях выполнено морфологическое исследование миокарда. Большинству больных (63,2%) выполнена или продолжает выполняться ДНК-диагностика. Средний срок наблюдения составил 14 [4,0; 41,0] месяцев.

Оценивалась общая, сердечно-сосудистая, аритмическая летальность, частота трансплантации сердца, показатель «летальность+трансплантация», частота внутрисердечного тромбоза, эмболий, инфаркта (некроза) миокарда, желудочковой тахикардии (ЖТ), оправданных срабатываний ИКД.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ПМГМУ имени И.М. Сеченова. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводился в программе SPSS Statistics 21. Нормальность распределения оценивалась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения количественные показатели описывались в виде среднего значения и стандартного отклонения, в ином случае – в виде медианы с указанием квартилей. Статистическая значимость различий оценивалась при помощи критериев Стьюдента, Манна–Уитни, Хи-квадрат, точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При отсутствии полного набора данных при расчете частот указывался валидный процент.

Результаты

Клиническая характеристика больных

У 37% пациентов отмечалась тяжелая ХСН 3–4 ФК. Частота сочетания НКМ с миокардитом составила 54,0% (67 случаев). По результатам генетической диагностики патогенные мутации выявлены у 12 пациентов (9,6%) в генах MYBPC3, MYH7, TTN, DSP, DES, LAMP2, варианты с неустановленным клиническим значением (VUCS) – у 7 пациентов. Основные клинические и эхокардиографические данные представлены в табл. 1.

Тромбозы и эмболии у пациентов с НКМЛЖ

Внутрисердечный тромбоз зарегистрирован в 19,2% случаев (24 пациента), из них 8 – по данным анамнеза. Тромбы выявлялись в левом предсердии (ЛП) (n=7), ЛЖ (n=13), обоих желудочках (n=2), изолированно в правом желудочке (ПЖ) у пациента с бивентрикулярным НКМ (n=1), одновременно ЛП и ЛЖ (n=1).

Эмболии зарегистрированы у 10 пациентов (8,0%): у 7 человек – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у одного – тромбоэмболия в почечную артерию, еще у одного – эмболия в мелкие артерии глаза. В единственном случае развитие эмболического инфаркта миокарда

(ОИМ) у пациентки без атеросклероза коронарных артерий (КА) было верифицировано при аутопсии. Еще в 8 случаях (6,4%) зарегистрирован некроз миокарда у пациентов с интактными КА при наличии доказанного внутрисердечного тромбоза, в связи с чем эмболический механизм ОИМ представляется наиболее вероятным.

Суммарно внутрисердечный тромбоз, а также эмболии зарегистрированы в 22,4% случаев (n=28). В 19 случаях на момент события антикоагулянты назначены не были, еще в 7 случаях тромбоз или эмболия развивались при нерегулярном приеме или самостоятельной отмене препаратов.

Развитие тромбозов и эмболий статистически значимо ассоциировалось с увеличением ЛЖ и ПЖ, увеличением ЛП, нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ, нарастанием класса ХСН (табл. 2). Различий по частоте мерцательной аритмии (МА) у больных с тромбозами/эмболиями и без них выявлено не было.

Для определения пороговых значений показателей проведен ROC-анализ, полученные параметры использованы при регрессионном анализе, табл. 3. Математическая модель, включавшая показатели: Е/А, ФВ <35%, КДО ЛЖ >153 мл и переднезадний размер ПЖ >3,1 см, оказалась статистически значима (p=0,03). При проведении ROC-анализа площадь под кривой составила AUC=0,749 при p=0,004 (рис. 1).

Аритмические события у пациентов с НКМЛЖ

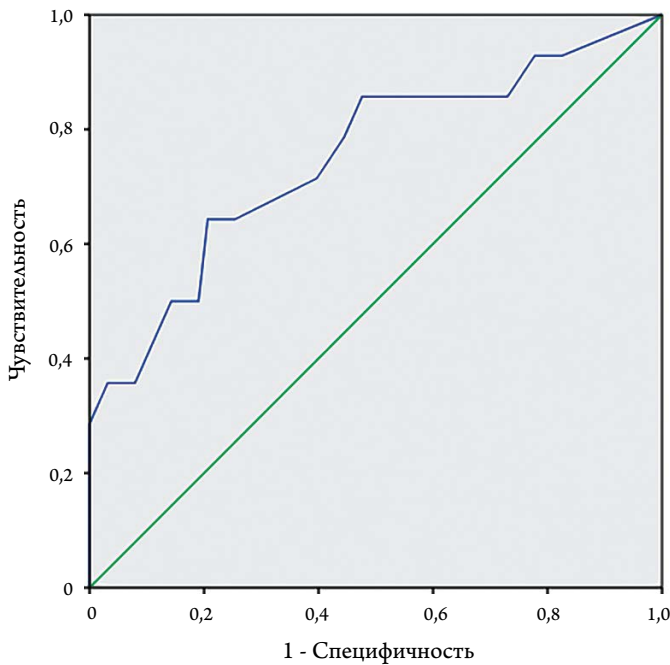
Неустойчивая ЖТ (нЖТ) выявлена в 45,6% случаев, устойчивая ЖТ (уЖТ) – в 13,6% случаев, желудочковая

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с развитием тромбозов и эмболий у пациентов с НКМЛЖ

Ассоциированные факторы	Пациенты с тромбозами, эмболиями, n=28	Пациенты без тромбозов, эмболий, n=97	p
ФК ХСН по NYHA	3 [2,0; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	0,006
ФВ, %	31,3±11,7	40,8±13,9	0,001
КДР ЛЖ, см	6,5±0,9	5,9±0,8	0,006
КДО ЛЖ, мл	184,2±60,8	149,6±66,5	0,005
КСО ЛЖ, мл	114,0 [80,8; 156,3]	87,5 [57,3; 122,5]	0,01
ЛП объем, мл	109,3±31,8	93,2±39,2	0,014
ПЖ, переднезадний размер, см	3,4±0,8	2,9±0,6	0,002
Е/А	2,1±0,8	1,5±0,9	0,01
VTI	10,0±3,5	12,7±3,5	0,016
Мерцательная аритмия, %	39,3	27,8	нд
Давность заболевания, месяцы	22,5 [4,8; 51,0]	53,0 [13,0; 120,0]	0,02

ФК – функциональный класс; ФВ – фракция выброса; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; VTI – Velocity Time Integral (интеграл линейной скорости кровотока); p – значимость.

Рисунок 1. ROC-кривая модели определения риска тромбозов и эмболий у пациентов с НКМЛЖ. Площадь под кривой AUC=0,749, p=0,004



экстрасистолия (ЖЭ) у 47,2% пациентов. Для уЖТ и нЖТ отмечена ассоциация с выраженностью ХСН, снижением ФВЛЖ, наличием миокардита (табл. 4). Кроме того, у больных с уЖТ и нЖТ на ЭКГ чаще выявлялись недостаточное нарастание зубца R в грудных отведениях; низкий вольтаж комплексов QRS (амплитуда комплексов QRS менее 0,5 мВ в отведениях от конечностей), их большая продолжительность. Летальность у больных с ЖТ была статистически значимо выше. При помощи ROC-анализа определены пороговые значения показателей, которые в дальнейшем использованы в регрессионном анализе (табл. 5). В совокупности была получена статистически значимая математическая модель (p=0,001), при проведении ROC-анализа которой площадь под кривой составила AUC=0,837; p<0,001 (рис. 2).

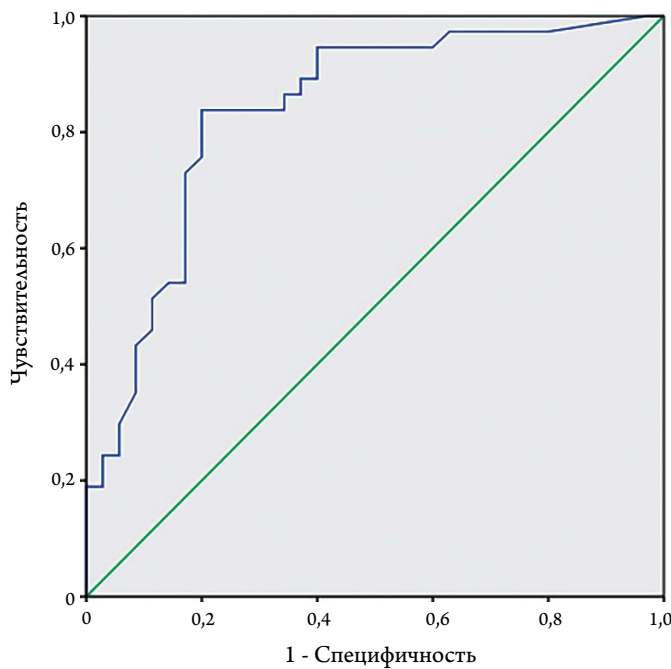
Электрокардиостимуляторы имплантированы 7 пациентам. Дефибрилляторы имплантированы 38 больным с НКМ, в том числе с ИКД – 28 и CRT-D – 10.

При среднем сроке наблюдения 14 месяцев оправданные шоки зарегистрированы в 34,2% случаев. Отмечена их связь не только с уЖТ, но и с частой ЖЭ (табл. 6). При однофакторном регрессионном анализе показатель частой ЖЭ сохранил статистическую значимость в качестве фактора, ассоциированного с развитием оправданных шоков: p=0,008, B=2,3, Exp (B) = 10,0.

Ишемические события у пациентов с НКМЛЖ

Частота всех ишемических событий (некроз миокарда, клиника стенокардии) при НКМ составила 35,2% (n=44), из них некроз миокарда – 16,0% (n=20).

Рисунок 2. ROC-кривая модели определения риска ЖТ у пациентов с НКМЛЖ. Площадь под кривой AUC=0,837; p<0,001



Пациентам, имеющим ишемические проявления, выполнена КАГ (в 17,8%), а также МСКТ КА в сочетании с КАГ (73,3%). По разным причинам не оценивалось состояние КА у четырех пациентов (8,9%). Стенозы более 50% выявлены в 24,4% случаев. В 68,9% случаев при наличии клинических проявлений ишемии КА оказались интактными. Посколь-

Таблица 3. Факторы риска тромбозов и эмболий у пациентов с НКМЛЖ (логистическая регрессия)

Показатель (переменная)	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	В	Ехр (В)	р	В	Ехр (В)	р
ФВ <35%	1,1	3,0	0,014	0,7	1,9	0,33
КДО ЛЖ >153 мл	0,9	2,5	0,046	0,7	2,0	0,3
КДР ЛЖ >6,3 см	1,2	3,3	0,008	–	–	–
ЛП объем >98 мл	0,9	2,5	0,043	–	–	–
Передне-задний размер ПЖ >3,1 см	1,1	3,1	0,013	0,8	2,1	0,24
Е/А >1,65	1,1	3,1	0,047	1,6	4,8	0,02
ФК ХСН по NYHA ≥3 ФК	1,1	3,0	0,013	–	–	–

ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечно-диастолический размер; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; В – регрессионный коэффициент; Ехр (В) – спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу; р – значимость.

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с развитием уЖТ и нЖТ у пациентов с НКМЛЖ

Ассоциированные факторы	ЖТ (неустойчивая + устойчивая), n=65	Пациенты без ЖТ, n=60	р
Летальность	20,6%	6,5%	0,019
ФК ХСН по NYHA	2,25 [2,0; 3,0]	2 [0,25; 3,0]	0,01
Наличие сопутствующего миокардита, %	69,4	38,7	0,001
ФВЛЖ, %	34,8±13,6	42,4±13,4	0,002
КДР ЛЖ, см	6,2±0,78	5,9±0,89	0,039
СДЛА, мм рт. ст.	36,0 [28,5; 50,0]	25,0 [20,0; 40,0]	0,002
Объем ЛП, мл	103,8±38,5	90,5±36,8	0,06
Низкий вольтаж на ЭКГ, %	22,8	5,4	0,007
Продолжительность комплекса QRS, мс	119 [100; 140]	100 [90; 114]	0,001
Недостаточное нарастание зубца R, %	49,1	23,6	0,005
Блокады ножек пучка Гиса, %	56,5	27,9	0,001
Давность заболевания, месяцы	60 [16,0; 133,5]	24,5 [24,5; 70,8]	0,026

ЖТ – желудочковая тахикардия; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЛП – левое предсердие; р – значимость.

ку коронарный атеросклероз был исключен у большинства пациентов с ишемией, мы предполагаем иные механизмы ее развития при НКМ. В связи с этим считаем целесообразным использовать термин «некроз миокарда» вместо ОИМ.

У пациентов с некрозом миокарда статистически значимо чаще выявлялся не только коронарный атеросклероз, но и регистрировались тромбоэмболии (табл. 7). По всей видимости эти два механизма являются основными у пациентов с НКМ.

У некоторых пациентов также отмечено развитие некроза миокарда в связи с присоединением миокардита (в ряде случаев верифицирован при биопсии). В двух случаях к развитию некроза миокарда привел тромбоз КА, связанный с генетически обусловленной тромбофилией.

Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 8. Математическая модель, учитывавшая все показатели, была статистически значима (p<0,001). При ROC-анализе полученной модели площадь под кривой составила AUC=0,826 при p<0,001 (рис. 3).

Исходы

Частота летальных исходов среди пациентов с НКМ составила 14,4% (18 больных), частота показателя «смерть + трансплантация» – 19,2% (24 пациента).

Рисунок 3. ROC-кривая прогностической значимости модели определения риска некроза миокарда у пациентов с НКМЛЖ. Площадь под кривой AUC=0,826; p<0,001

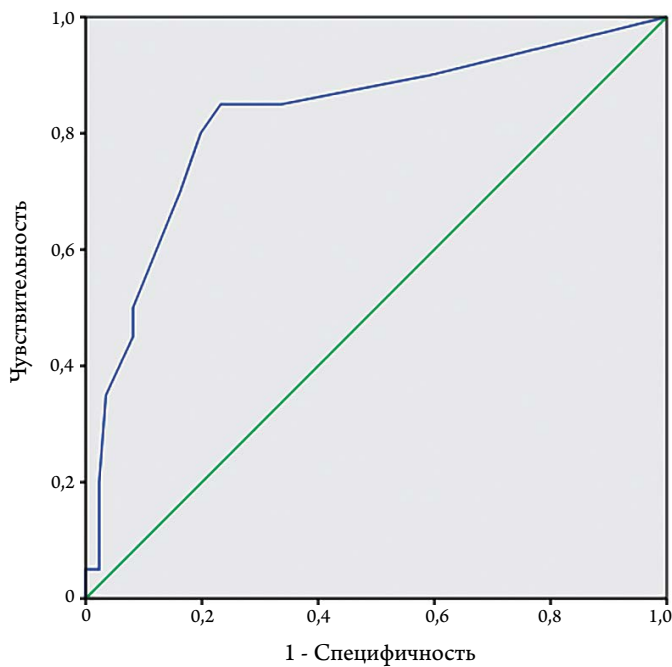


Рисунок 4. ROC-кривая модели развития летального исхода у пациентов с НКМЛЖ. Площадь под кривой AUC=0,874; p<0,001

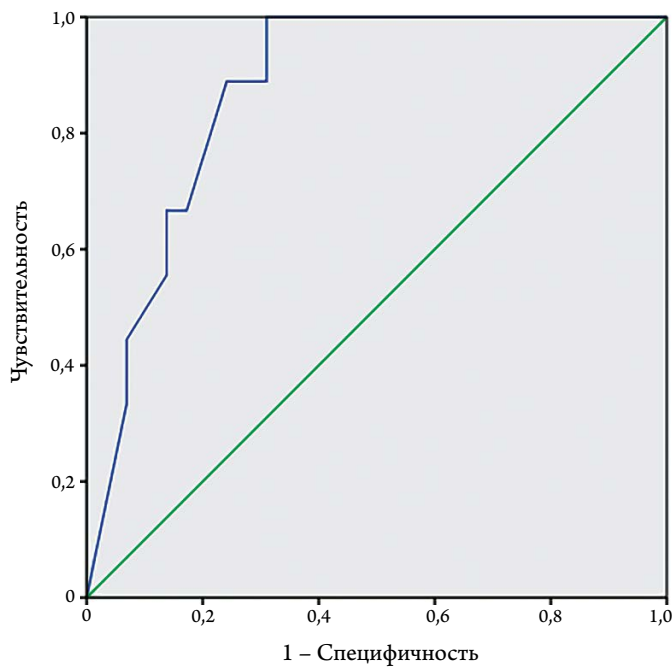


Таблица 5. Факторы риска наступления уЖТ и нЖТ у пациентов с НКМЛЖ (логистическая регрессия)

Показатель (переменная)	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	В	Ехр (В)	р	В	Ехр (В)	р
ФК ХСН по NYHA ≥3	0,9	2,4	0,03	0,4	1,4	0,6
Наличие сопутствующего миокардита	1,4	4,1	<0,001	1,1	3,0	0,09
ФВЛЖ <40%	0,8	2,2	0,04	0,8	2,3	0,3
КДР ЛЖ >6,1 см	0,7	2,1	0,048	-0,4	0,7	0,68
СДЛА >32 мм рт. ст.	1,2	3,4	0,006	0,8	2,2	0,25
Объем ЛП >94 мл	0,9	2,5	0,02	1,2	3,2	0,09
Низкий вольтаж на ЭКГ	1,6	4,8	0,02	2,0	7,2	0,07
Продолжительность комплекса QRS >105 мс	1,0	2,7	0,01	0,1	1,1	0,8
Недостаточное нарастание зубца R	1,2	3,3	0,005	0,5	1,6	0,5

ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечно-диастолический размер; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЛП – левое предсердие; В – регрессионный коэффициент; Ехр (В) – спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу; р – значимость.

Таблица 6. Факторы, ассоциированные с развитием оправданных шоков у пациентов с НКМЛЖ

Ассоциированные факторы	Оправданные шоки		Р
	Событие «+», n=14	Событие «-», n=24	
Миокардит	84,6%	56%	0,078
Летальность	15,4%	16%	0,672
ЖЭ более 500/сутки	92,3%	36%	0,001
уЖТ	100%	0%	<0,001
ФВ, %	35,5 [31,0; 46,5]	30,5 [21,0; 40,0]	0,06

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; уЖТ – устойчивая желудочковая тахикардия; ФВ – фракция выброса; р – значимость.

Таблица 7. Факторы, ассоциированные с развитием некроза миокарда у пациентов с НКМЛЖ

Ассоцииро- ванные факторы	Пациенты с некрозом миокарда, n=20	Пациенты без некроза миокарда, n=105	p
Значимый атеро- склероз КА	41,2%	4,8%	<0,001
Тромбозы, эмболии	52,6%	17,1%	0,003
ФВЛЖ, %	33,5 [24,0; 42,0]	40,0 [29,0; 50,75]	0,039
Стенокардия	36,8%	20%	0,016

КА – коронарные артерии; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

У 6 пациентов зарегистрирована внезапная сердечная смерть (ВСС), в других 5 случаях предполагать ВСС можно с высокой вероятностью (в том числе у пациентов, отказавшихся от имплантации ИКД). В остальных случаях причиной смерти послужили терминальная ХСН, тромбоэмболии и осложнения после трансплантации сердца.

Летальность ассоциировалась с более выраженной дисфункцией ЛЖ (ФВ 23,0 [19,0; 32,5] v 40,0 [31,75; 50,25] $p < 0,001$; Е/А 2,47±0,99 v 1,5±0,75 $p < 0,001$; VTI 8,6±2,1 v 12,7±3,6; $p < 0,001$), ХСН (ФК 3 [2,0; 3,25] v 2 [1,0; 3,0] $p = 0,001$), большей частотой ЖТ (77,8% v 48,6% $p = 0,011$) в т.ч. неустойчивой (72,2% v 45,8% $p = 0,014$), наличием сопутствующего миокардита (83,3% v 41,1% $p = 0,006$).

Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 9. При включении в уравнение регрессии всех показателей, за исключением нЖТ, получена статистически значимая математическая модель ($p = 0,036$), при ROC-анализе которой площадь под кривой (AUC) составила 0,874 при $p < 0,001$ (рис. 4).

Обсуждение

Внутрисердечный тромбоз, системные эмболии, желудочковые аритмии и некроз миокарда являются типичными осложнениями НКМ ЛЖ.

К образованию внутрисердечных тромбов предрасполагает наличие рыхлого некомпактного слоя с глубокими лакунами, в особенности при снижении ФВЛЖ.

Полного соответствия между выявлением тромбозов и развитием эмболий не отмечено: массивный тромбоз не всегда осложнялся эмболией и не при каждой эмболии удавалось подтвердить наличие тромбов в полостях сердца. Вероятно, в подобных случаях тромбы локализуются в межтрабекулярных лакунах, что делает их диагностику затруднительной.

Статистически значимых различий по частоте МА у пациентов с тромбозами/эмболиями и без них выявлено не было, что связано с высокой частотой и своевременностью назначения антикоагулянтов при их наличии. Развитие тромбозов и эмболий ассоциировалось с увеличением камер сердца, нарушением систолической и диастолической функций ЛЖ, нарастанием функционального класса ХСН.

Попытка уточнения показаний к антикоагулянтной терапии ранее предпринималась С. Stöllerberger [22]: была проведена ретроспективная оценка шкал CHADS2 и CHADS2VASc у 169 пациентов с НКМ, в том числе и при отсутствии МА. Авторы приходят к выводу о возможности использования данных шкал для оценки риска тромбоэмболий у пациентов с НКМ независимо от наличия МА. Однако широкого применения в клинической практике данный подход не получил. В настоящее время основными показаниями к назначению антикоагулянтов у пациентов с НКМ ЛЖ считается снижение ФВЛЖ, наличие сопут-

Таблица 8. Факторы риска развития некроза миокарда у пациентов с НКМ ЛЖ (логистическая регрессия)

Показатель (переменная)	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	В	Exp (В)	Р	В	Exp (В)	Р
Значимый атеросклероз КА	2,7	15,1	<0,001	2,8	16,3	<0,001
Тромбозы, эмболии	1,6	4,8	0,002	1,5	4,5	0,01
ФВЛЖ <35%	0,8	2,2	0,1	0,6	1,7	0,4
Стенокардия	1,3	3,7	0,014	0,8	2,3	0,2

КА – коронарные артерии; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; В – регрессионный коэффициент; Exp (В) – спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу; Р – значимость.

Таблица 9. Предикторы летального исхода у пациентов с НКМ ЛЖ (логистическая регрессия)

Показатель (переменная)	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	В	Exp (В)	Р	В	Exp (В)	Р
ФК ХСН по NYHA ≥ 3	1,5	4,3	0,007	1,2	3,5	0,4
ФВЛЖ <35%	2,2	8,6	0,001	-0,4	0,7	0,8
Е/А >1,9	2,4	10,8	0,001	1,1	2,9	0,4
VTI <11	2,0	7,2	0,02	1,6	5,2	0,2
уЖТ + нЖТ	1,3	3,8	0,025	1,1	3,0	0,3
нЖТ	1,3	3,6	0,023	–	–	–
Наличие миокардита	1,6	5,2	0,013	1,6	5,0	0,2

ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; VTI – Velocity Time Integral (интеграл линейной скорости кровотока); уЖТ – устойчивая желудочковая тахикардия; нЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия; В – регрессионный коэффициент; Exp (В) – спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу; Р – значимость.

ствующей ФП/ТП, а также выявление внутрисердечного тромбоза [23, 24].

По нашим данным при решении вопроса о назначении антикоагулянтов у пациентов с НКМ целесообразно учитывать ФК ХСН по NYHA, эхокардиографические показатели дилатации камер сердца, снижение систолической и диастолической функции. Наиболее значимым предиктором в развитии тромбозов и эмболий в нашей работе явилось увеличение показателя Е/А.

Из аритмических событий наиболее часто регистрировались уЖТ, нЖТ, частая ЖЭ. Для ЖТ отмечена связь со сни-

жением ФВЛЖ, выраженностью ХСН (нарастанием ФК по NYHA и усугублением параметров ЭхоКГ), наличием сопутствующего миокардита, что, по всей видимости, связано с усугублением степени систолической дисфункции и более быстрым развитием декомпенсации, а также с повышенной электрической нестабильностью миокарда и появлением фиброза у пациентов с миокардитом.

На ЭКГ у пациентов с ЖТ чаще выявлялись недостаточное нарастание зубца R в грудных отведениях; большая продолжительность комплексов QRS и низкий вольтаж, что отражает диффузное поражение миокарда и рядом автором используется в качестве предикторов неблагоприятных исходов и при других кардиомиопатиях [25]. Стоит обратить внимание, что частота оправданных шоков у пациентов с ИКД была статистически значимо связана с наличием частой ЖЭ. По всей видимости, следует рассматривать частую ЖЭ, как один из дополнительных критериев отбора на имплантацию ИКД. Ранее нами также было показано влияние миокардита, низкого вольтажа комплексов QRS на развитие оправданных срабатываний ИКД у пациентов с НКМ [26].

Некроз миокарда реже описывают в качестве осложнения НКМ ЛЖ [27], однако в нашей работе его частота оказалась весьма высокой (16,0%). При этом лишь у трети пациентов с некрозом миокарда был выявлен коронарный атеросклероз. Более чем в половине случаев при клинике ОИМ коронарные артерии оказались интакты. Это позволяет предположить иные механизмы ишемии пациентов с НКМ, в том числе эмболию в неизмененные КА у пациентов с внутрисердечным тромбозом (в одном случае подобный механизм подтвержден при аутопсии, еще в нескольких его можно предполагать). Среди прочих механизмов некроза при НКМ стоит рассматривать присоединение миокардита [28], нарушение кровоснабжения под некомпактным слоем, наличие патологии свертывающей системы, приводящей к тромбообразованию в КА.

Наши данные подтверждают, что систолическая дисфункция миокарда лежит в основе патогенеза угрожающих жизни осложнений при НКМ ЛЖ: снижение ФВЛЖ ассоциировалось с развитием тромбоэмболий, ЖТ, некроза миокарда и общей летальностью, что ранее неоднократно показано и в других исследованиях [17, 29–32].

Заключение

НКМ ЛЖ ассоциируется с высоким риском угрожающих осложнений: при среднем сроке наблюдения 14 месяцев летальность составила 14,4%, трансплантация выполнена в 5,6%.

Частота ЖЭ составила 47,2%; уЖТ/нЖТ – у 45,6%/13,6%. Наличие ЖТ ассоциировалось с большей летальностью, недостаточным нарастанием зубца R в грудных отведениях ЭКГ; низким вольтажом комплексов QRS, их продолжительностью QRS >105 мс, ФК ХСН ≥ 3 , ФВЛЖ <40%; КДР ЛЖ >6,1 см, наличием сопутствующего миокардита.

Оправданные шоки зарегистрированы в 34,2% (n=13), их предикторами являлось наличие частой ЖЭ, что следует учитывать при решении вопроса об ИКД.

Частота тромбозов и эмболий составила 22,4% случаев. Тромбоэмболии, помимо МА, ассоциировались с ФК ХСН ≥ 3 , переднезадним размером ПЖ >3,1 см, объемом ЛП >98 мл, Е/А >1,65, КДР ЛЖ >6,3 см, КДО ЛЖ >153 мл, ФВЛЖ <35%, что необходимо учитывать при назначении антикоагулянтов, а также некроз миокарда неустановленного генеза при интактных КА.

Частота некроза миокарда составила 16,0%, механизмами его развития явились не только коронарный атеросклероз, но также эмболии в неизмененные КА, присоединение миокардита, наличие сопутствующей генетической тромбофилии.

С целью уменьшения частоты жизнеугрожающих осложнений у больных с НКМ необходима переоценка предикторов риска, уточнение показаний к имплантации ИКД и назначению антикоагулянтов, активное выявление и лечение сопутствующего миокардита.

Учреждение, на базе которого выполнена работа – Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.05.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82(2):507–13. DOI: 10.1161/01.CIR.82.2.507
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666–71. PMID: 11711464
- Stöllberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(1):91–100. DOI: 10.1016/S0894-7317(03)00514-5
- Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(8):899–902. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02723-6
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045
- Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eu-*

- ropean Heart Journal. 2010;31(9):1098–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp595
7. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(2):493–500. PMID: 10933363
8. Lofiego C, Biagini E, Pasquale F, Ferlito M, Rocchi G, Perugini E et al. Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular non-compaction. *Heart*. 2007;93(1):65–71. DOI: 10.1136/hrt.2006.088229
9. Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., Gagarina N.V., Kogan E.A., Sulimov V.A. et al. Noncompaction myocardium as a primary phenomenon or consequence of myocardial dysfunction: clinical masks of the syndrome. *Kardiologiia*. 2012;52(11):17–26. [Russian: Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Гагарина Н.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. и др. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома. *Кардиология*. 2012;52(11):17–26]
10. Pavlenko E.V., Blagova O.V., Varionchik N.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., Polyak M.E. et al. Register of adult patients with noncompact left ventricular myocardium: classification of clinical forms and a prospective assessment of progression. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(2):12–25. [Russian: Павленко Е.В., Благова О.В., Вариончик Н.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Поляк М.Е. и др. Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка: классификация клинических форм и проспективная оценка их прогрессирования. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;24(2):12–25]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-12-25
11. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D 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
12. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2007;29(2):270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
13. van Waning JJ, Caliskan K, Hoedemaekers YM, van Spaendonck-Zwarts KY, Baas AF, Boekholdt SM et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(7):711–22. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.019
14. Stämpfli SF, Erhart L, Hagenbuch N, Stähli BE, Gruner C, Greutmann M et al. Prognostic power of NT-proBNP in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2017;236:321–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.064
15. Arenas IA, Mihos CG, DeFaria Yeh D, Yucel E, Elmahdy HM, Santana O. Echocardiographic and clinical markers of left ventricular ejection fraction and moderate or greater systolic dysfunction in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2018;35(7):941–8. DOI: 10.1111/echo.13873
16. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *European Heart Journal*. 2011;32(12):1446–56. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq508
17. Casas G, Limeres J, Oristrell G, Gutierrez-Garcia L, Andreini D, Borregan M et al. Clinical Risk Prediction in Patients With Left Ventricular Myocardial Noncompaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(7):643–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.016
18. Ramchand J, Podugu P, Obuchowski N, Harb SC, Chetrit M, Milinovich A et al. Novel Approach to Risk Stratification in Left Ventricular Non-Compaction Using A Combined Cardiac Imaging and Plasma Biomarker Approach. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(8):e019209. DOI: 10.1161/JAHA.120.019209
19. Zhou H, Lin X, Fang L, Zhu W, Zhao X, Ding H et al. Prolonged QTc indicates the clinical severity and poor prognosis in patients with isolated left ventricular non-compaction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017;33(12):2013–20. DOI: 10.1007/s10554-017-1209-9
20. Ekizler FA, Cay S, Ulvan N, Tekin Tak B, Cetin EHO, Kafes H et al. Importance of lead aVR on predicting adverse cardiac events in patients with noncompaction cardiomyopathy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2020;25(3):e12719. DOI: 10.1111/anec.12719
21. Ichida F. Left ventricular noncompaction – Risk stratification and genetic consideration. *Journal of Cardiology*. 2020;75(1):1–9. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.09.011
22. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. CHADS2- and CHA2DS2-VASc Scores and Embolic Risk in Left Ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(6):709–12. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.014
23. Kido K, Guglin M. Anticoagulation Therapy in Specific Cardiomyopathies: Isolated Left Ventricular Noncompaction and Peripartum Cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2019;24(1):31–6. DOI: 10.1177/1074248418783745
24. Chimenti C, Lavallo C, Magnocavallo M, Alfarano M, Mariani MV, Bernardini F et al. A proposed strategy for anticoagulation therapy in noncompaction cardiomyopathy. *ESC Heart Failure*. 2022;9(1):241–50. DOI: 10.1002/ehf2.13694
25. Saguner AM, Ganahl S, Baldinger SH, Kraus A, Medeiros-Domingo A, Nordbeck S et al. Usefulness of Electrocardiographic Parameters for Risk Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(10):1728–34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.02.031
26. Blagova O.V., Lutokhina Yu.A., Varionchik N.V., Solovyeva E.A., Bukaeva A.A., Shestak A.G. et al. Risk stratification of sudden death and selection criteria for the implantation of defibrillators in patients with cardiomyopathies (dilated, arrhythmogenic right ventricular, noncompact myocardium). *Clinical and Experimental Surgery*. Petrovsky journal. 2018;6(3):34–49. [Russian: Благова О.В., Лутохина Ю.А., Вариончик Н.В., Соловьева Е.А., Букаева А.А., Шестак А.Г. и др. Стратификация риска внезапной смерти и критерии отбора на имплантацию дефибрилляторов у больных с кардиомиопатиями (дилатационной, аритмогенной правожелудочковой, некомпактным миокардом). *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2018;6(3):34–49]. DOI: 10.24411/2308-1198-2018-13004
27. Sigvardsen PE, Fuchs A, Kühl JT, Afzal S, Køber L, Nordestgaard BG et al. Left ventricular trabeculation and major adverse cardiovascular events: the Copenhagen General Population Study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021;22(1):67–74. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa110
28. Blagova O.V., Pavlenko E.V., Varionchik N.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., Kogan E.A. et al. Myocarditis as a legitimate phenomenon in non-compaction myocardium: diagnostics, management and influence on outcomes. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(2):44–52. [Russian: Благова О.В., Павленко Е.В., Вариончик Н.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Коган Е.А. и др. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(2):44–52]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-44-52
29. Jefferies JL. Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: New Clues in a Not So New Disease? *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(2):e018815. DOI: 10.1161/JAHA.120.018815
30. Vaidya VR, Lyle M, Miranda WR, Farwati M, Isath A, Patlolla SH et al. Long-Term Survival of Patients With Left Ventricular Noncompaction. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(2):e015563. DOI: 10.1161/JAHA.119.015563
31. Feng Y, Ning L, Zhang J, Wang H, Zhang H, Zhang R et al. Prognosis and subtype analysis of left ventricular noncompaction in adults: A retrospective multicenter study. *Clinical Cardiology*. 2023;46(4):390–6. DOI: 10.1002/clc.23991
32. Cuevas J, Ptaszynski R, Cigarrán H, Calvo J, Martín M. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: Recent advances. *Kardiologia Polska*. 2022;80(5):529–39. DOI: 10.33963/KP.a2022.0089