

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«КАРДИОЛОГИЯ»**

Объект авторского права

УДК [616.124.2:616.127]-056.7-036.8

**РИНЕЙСКАЯ
Надежда Михайловна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО
ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ
НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология

Минск 2023

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Научный руководитель: **Комиссарова Светлана Михайловна**, доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Официальные оппоненты: **Трисветова Евгения Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор 2-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Саливончик Дмитрий Павлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсом функциональной диагностики учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 14 марта 2023 года в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.08.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» по адресу: 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б; телефон учёного секретаря (017) 227-12-06; e-mail: info@cardio.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология».

Автореферат разослан «13 февраля 2023 г».

Ученый секретарь Совета
по защите диссертаций Д 03.08.01
доктор медицинских наук, доцент

О.С.Павлова

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям некомпактная кардиомиопатия (НКМП) рассматривается как первичная, генетически гетерогенная кардиомиопатия, которая характеризуется выраженной гипертрабекулярностью в сочетании с глубокими, выстланными эндокардом, межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов [Towbin J.A., 2015, Arbustini E., 2016].

Результаты популяционных исследований, проведенных в различных странах, свидетельствуют, что распространенность НКМП в популяции составляет от 0,014 до 0,14 % [Bharucha T., 2015].

НКМП является клинически гетерогенной кардиомиопатией с множеством фенотипов. В 2016 г. экспертами ESC выделены следующие фенотипы заболевания: изолированный с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ), с дилатацией и дисфункцией ЛЖ, например, синдром Барта; в сочетании с дилатационной (ДКМП), гипертрофической (ГКМП), рестриктивной (РКМП) кардиомиопатиями; в сочетании с врожденными пороками сердца (ВПС); сложные синдромы с несколькими полиорганными дефектами; приобретенные и потенциально обратимые; правого желудочка или бивентрикулярный [Arbustini E., 2016].

Большинство описаний НКМП представлены небольшими когортными наблюдениями или клиническими случаями, многоцентровые исследования с оценкой состояния в динамике немногочисленны. До настоящего времени варианты течения различных клинических форм НКМП остаются недостаточно охарактеризованными, не изучены неблагоприятные кардиальные события и исходы при проспективном наблюдении и не определены факторы риска их развития.

Структуру осложненного течения НКМП определяют 3 основные причины: внезапная сердечная смерть (ВСС), прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН), рефрактерная к лечению, и развитие тромбоэмболических осложнений [Aung N., 2020]. В настоящее время актуальным является проведение исследований, направленных на своевременную диагностику НКМП с высоким риском развития осложнений, усовершенствование системы стратификации риска ВСС и разработку эффективных мер по её профилактике.

Прогноз НКМП у пациентов достаточно вариабелен, зависит от клинической формы заболевания, наследственных факторов и сопутствующей патологии. Не разработаны модели прогнозирования неблагоприятного течения заболевания, основанные на оценке новых предикторов, установленных с помощью современных методов визуализации сердца.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнена в лаборатории хронической сердечной недостаточности в рамках 2 тем НИОК(Т)Р: «Изучить фенотипические проявления генотипа у пациентов с различными вариантами некомпактного миокарда для разработки метода клиничко-генетической диагностики» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», подпрограммы «Диагностика и терапия заболеваний» с 2019 по 2020 гг. (номер государственной регистрации 20190451); «Разработать и внедрить метод диагностики и лечения некомпактной кардиомиопатии с использованием визуализирующих технологий» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия» (номер государственной регистрации 20192088) с 2019 по 2021 гг.

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: разработать многофакторные модели для прогнозирования неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии.

Задачи исследования:

1. Определить особенности клинического течения, факторы риска неблагоприятных кардиальных событий и трехлетнюю выживаемость у пациентов с различными формами НКМП.
2. Выявить генетические варианты и их ассоциацию с клиничко-функциональными характеристиками НКМП в когорте белорусских пациентов.
3. Установить независимые предикторы риска развития неблагоприятных кардиальных событий и разработать многофакторные модели прогноза при изолированном и дилатационном фенотипе НКМП.
4. Определить дополнительные предикторы риска ВСС визуализирующими методами у пациентов с НКМП и предикторы прогрессирования ХСН у пациентов с дилатационным фенотипом НКМП.
5. Разработать многофакторные модели для прогнозирования развития неблагоприятных кардиальных событий у пациентов с различными формами НКМП.

Объект исследования

Объектом исследования являются пациенты с некомпактной кардиомиопатией.

Предмет исследования

Предметом исследования являются результаты обследования сердечно-сосудистой системы в когорте белорусских пациентов с некомпактной кардиомиопатией.

Научная новизна

1. Впервые определены особенности течения клинических форм НКМП в когорте белорусских пациентов при проспективном наблюдении и установлены факторы риска развития неблагоприятных событий и исходов.

2. При изолированном и дилатационном фенотипе НКМП определены независимые предикторы риска развития неблагоприятных кардиальных событий (желудочковые тахикардии, прогрессирование ХСН, тромбоэмболические осложнения).

3. Впервые изучено генетическое разнообразие НКМП и проведен анализ ассоциации мутаций с клинико-функциональными характеристиками, включая развитие неблагоприятных событий и исходов, в когорте белорусских пациентов. Установлено, что патогенные и, вероятно, патогенные мутации в гене *MYBPC3*, кодирующем миозин-связывающий белок С, и мутации в гене *TTN*, укорачивающие белок титин, включая их сочетание с генетическими вариантами неопределенной клинической значимости в генах *DTNA*, *ACTA*, *TMPO*, *DSP*, *RYR2*, *JPH2*, являются генетическими маркерами высокого риска осложненного течения НКМП и могут быть использованы для прогнозирования развития неблагоприятных кардиальных событий.

4. Показано, что фиброз миокарда по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием, наличие синкопальных/пресинкопальных состояний и пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии являются независимыми предикторами риска развития жизнеугрожающих тахикардий и ВСС у пациентов с НКМП.

5. Доказано, что новыми дополнительными предикторами риска прогрессирования ХСН у пациентов с НКМП являются увеличение индекса сферичности по данным МРТ сердца и снижение глобальной продольной деформации миокарда по данным 2D Speckle tracking.

6. Разработаны многофакторные модели, номограмма и онлайн-калькулятор для прогнозирования неблагоприятных событий и исходов у лиц с НКМП.

Положения, выносимые на защиту

1. Проспективное трёхлетнее наблюдение за белорусской когортой пациентов с НКМП позволило выделить особенности течения заболевания в зависимости от клинического варианта, факторы риска, определяющие прогноз

заболевания, и оценить трёхлетнюю выживаемость.

2. Наиболее значимыми предикторами риска развития больших кардиальных событий (желудочковые тахикардии, прогрессирование ХСН и эмболические осложнения) у пациентов с изолированной формой НКМП являются наличие при исходном обследовании симптомов ХСН ФК II по классификации NYHA, желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) > 500 в сутки по данным СМ ЭКГ, снижение показателей фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным МРТ сердца и глобальной продольной деформации по данным 2D Speckle tracking. У пациентов с дилатационным фенотипом НКМП наиболее значимыми предикторами риска развития больших кардиальных событий является снижение показателей ФВ ЛЖ по данным МРТ сердца и глобальной продольной деформации по данным 2D Speckle tracking. Разработанные многофакторные модели и номограмма, основанные на оценке клиничко-инструментальных предикторов, позволяют с высокой предсказательной точностью прогнозировать риск развития больших кардиальных событий при различных клинических вариантах НКМП.

3. Пациенты с патогенными и вероятно патогенными мутациями в гене *MYBPC3*, мутациями, укорачивающими белок в гене *TTN*, а также их сочетание с генетическими вариантами неопределенной клинической значимости в генах *DTNA*, *ACTA*, *TMPO*, *DSP*, *RYR2*, *JPH2*, имеют тяжелое течение заболевания и неблагоприятный прогноз.

4. Наиболее значимым дополнительным предиктором высокого риска ВСС у пациентов с НКМП является увеличение объема фиброза миокарда по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием, на основе которого разработана многофакторная модель прогнозирования вероятности развития ВСС.

5. Новыми предикторами риска прогрессирования ХСН у пациентов с НКМП являются увеличение индекса сферичности по данным МРТ сердца и снижение глобальной продольной деформации по данным 2D Speckle tracking. Разработана многофакторная модель, основанная на оценке новых инструментальных предикторов, и позволяющая с высокой предсказательной точностью прогнозировать риск прогрессирования ХСН у пациентов с НКМП.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором самостоятельно разработана база данных наблюдаемых пациентов и выполнено написание всех глав диссертации. Статистические расчеты проводились с консультативно-методической помощью ведущего научного сотрудника лаборатории биоинформатики ГНУ «Объединенный институт проблем информатики» НАН Беларуси, к.т.н., доцента О.В. Красько [1, 4, 5, 7, 22, 23, 26, 29, 30, 31]. Молекулярно-генетические исследования

выполнены в лаборатории генетики животных Института генетики и цитологии НАН Беларуси к.б.н. Н.Н. Чаковой [2, 3, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 25, 27, 28, 32, 33, 34]. Трансторакальная эхокардиография выполнена в отделении ультразвуковой диагностики РНПЦ «Кардиология», результаты ЭхоКГ интерпретированы с консультативной помощью заведующего отделением Т.В. Севрук [5, 7, 8, 26, 31, 32]. Под контролем врача-радиолога А.А. Ефимовой соискателем самостоятельно рассчитывался объем фиброза и массы некомпактного миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием [4, 26, 29, 31, 35, 36]. Все результаты работы доложены соискателем на международных и отечественных научных конференциях. Личное участие автора в данной работе оценивается в 80 %.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты проведенного исследования представлены в виде устных и стендовых докладов на международных научно-практических конференциях: на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Афины, 25 – 28 мая 2019 г.), на Северо-Балтийском конгрессе кардиологов (Хельсинки, 10 – 12 июня 2019 г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 24 – 26 сентября 2019 г.), на конгрессе Европейской ассоциации сердечного ритма (Вена, 29 – 31 марта 2020 г.), Европейском конгрессе кардиологов (Амстердам, 29 августа – 1 сентября 2020 г.), на конгрессе Европейской ассоциации сердечного ритма (23 – 25 апреля 2021 г.), на Форуме молодых кардиологов, организованном Российским кардиологическим обществом (3 – 4 июня 2021 г.), на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (29 июня – 1 июля 2021 г.), на Европейском конгрессе кардиологов (27 – 30 августа 2021 г.), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 29 сентября – 1 октября 2022 г.).

Результаты исследований внедрены в лечебный процесс кардиологических отделений ГУ РНПЦ «Кардиология» и в учебный процесс для субординаторов УО «БГМУ» г. Минска (6 актов внедрения).

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 34 печатные работы, из них: 10 статей – в научных журналах, рекомендованных ВАК РБ; а также тезисы – 24, в материалах научных съездов и конференций (Россия, Беларусь, Греция, Финляндия). Общий объем опубликованных работ составил 5,3 авторских листов. Утверждены 2 инструкции по применению в соавторстве с руководителем: «Метод диагностики некомпактной кардиомиопатии с применением магнитно-резонансной томографии» (№ государственной

регистрации 048–0522 от 16.06.2022); «Метод определения вероятности внезапной сердечной смерти у пациентов с некомпактной кардиомиопатией» (№ государственной регистрации 047–0522 от 16.06.2022). Разработаны «Алгоритм диагностики различных форм НКМП на основе визуализирующих технологий» и «Алгоритм профилактики ВСС у пациентов с НКМП».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах печатного текста. Диссертационная работа состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 4 глав (аналитический обзор литературы, материал и методы исследования, 2 глав собственных исследований), заключения, библиографического списка литературы. Материал иллюстрирован 33 рисунками и 47 таблицами. Библиографический список включает 97 использованных источников, 34 собственных публикаций автора, 2 инструкции по применению.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

Настоящее исследование проводилось в ГУ РНПЦ «Кардиология» за период с октября 2019 по сентябрь 2022 года и являлось одноцентровым, нерандомизированным, открытым и проспективным. Медиана наблюдения составила 36 месяцев (от 6 до 96). В исследование включено 216 пациентов с НКМП (140 мужчин и 76 женщин) в возрасте от 18 до 72 лет (Me 37,9 [28,4; 50,1]), из них: у 94 (43,5 %) диагностирована изолированная форма, у 104 (48,1 %) – дилатационный фенотип; у 14 (6,5 %) – гипертрофический фенотип и у 4 (1,9 %) пациентов – сочетание НКМП с ВПС (дефект межпредсердной перегородки и аномалия Эбштейна). Клинический диагноз НКМП устанавливался в соответствии с рекомендациями экспертов ESC 2016 г. [Arbustini E., 2016]. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения пациентов с диагнозом НКМП были: возраст старше 18 лет с наличием ЭхоКГ и МРТ– критериев НКМП:

– соотношение некомпактного (NC) и компактного (C) слоев $NC/C > 2,0$ в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличие более 2-х трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью по данным цветного доплеровского анализа [Jenni R., 2001] при ЭхоКГ;

– конечно-диастолическое соотношения $NC/C \geq 2,3$ в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям МРТ-изображения [Petersen S., 2005] и доля некомпактного миокарда $> 20 \%$ [Jaquier A., 2010] при МРТ сердца.

Критериями исключения были: возраст менее 18 лет; ХСН ФК IV по

НУНА; инфаркт миокарда в течение 3-х месяцев до включения; острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 3 месяцев до включения.

В группу сравнения вошли пациенты с повышенной трабекулярностью (ПТ) с соотношением $NC/C < 2,0$ в конце систолы по данным ЭхоКГ или $< 2,3$ по данным МРТ сердца, не достигающие диагностических критериев НКМП.

В качестве конечных точек, отражающих неблагоприятный прогноз, были определены: желудочковые тахикардии (ЖТА) (неустойчивая ЖТ, устойчивая ЖТ/ фибрилляция желудочков (ФЖ), требующая имплантации кардиоверетера-дефибрилятора/ ресинхронизирующего устройства с функцией дефибрилятора (ИКД/СРТ-Д); ВСС; прогрессирование ХСН от ФК I-II до III по НУНА, требующее госпитализации; выполнение ортотопической трансплантации сердца (ОТС); смерть вследствие прогрессирования ХСН; тромбоэмболические осложнения (ТЭО) (эмболический инсульт или транзиторная ишемическая атака, эмболический инфаркт миокарда, эмболия периферических артерий). Комбинированная конечная точка включала: ЖТА, ВСС, смерть, связанная с ХСН, и госпитализации по поводу прогрессирования ХСН.

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включавшее анализ жалоб, анамнеза, объективный осмотр и инструментальное обследование.

ЭхоКГ исследование выполнялось ультразвуковым сканером «IE-33» (PHILIPS, США) по длинной и короткой осям с использованием датчика S 5-1 и согласно объединенным рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) и Европейской ассоциации эхокардиографии по количественной оценке структуры и функции камер сердца [Lang R., 2006] и включало: М-модальное и двухмерное исследования, цветное, доплеровское исследования и недоплеровскую оценку деформации миокарда методом 2D Speckle tracking. Измерение глобальной продольной деформации (GLS) миокарда методом 2D Speckle tracking осуществлялось в трех апикальных позициях (апикальной четырехкамерной, апикальной двухкамерной позициях и позиции длинной оси ЛЖ) на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 Dimension (General Electric, США) согласно рекомендациям ASE [Gottdiener J., 2004].

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось на регистраторах «Oxford Medilog AR 12» (Великобритания) и «Philips Zimed» (США) в течение 24 часов, был проанализирован стандартный набор показателей.

Исследования МРТ сердца с отсроченным контрастированием (ОК) гадолинием проводились на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием катушек Body 18 и ЭКГ синхронизацией. Анализ изображений проводился на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ-

исследования сердца (Syngo.via – Siemens, Германия).

Лабораторная диагностика включала определение концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) в плазме крови методом иммуноферментного анализа. Молекулярно-генетические исследования проводились методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) в кодирующей последовательности 174 генов у 51 пациента с ранней манифестацией заболевания на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора «TruSight™ Cardio Sequencing Panel» (США).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATSOFT STATISTICA версия 12.0, SPSS (версия 23.0), Microsoft Excel 2021 и в статистическом пакете R, версия 4.1 с использованием пакетов survival, cmprsk и maxstat. Параметрические показатели, имеющие нормальное распределение представлены средним и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Непараметрические количественные показатели представлены медианой и квартилями в виде $Me [LQ; UQ]$. Качественные показатели описаны абсолютными значениями и долями в процентах (n, %). Сравнение двух групп проводилось с помощью критерия Пирсона и критерия Манна-Уитни, сравнение количественных показателей в 3 группах с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Анализ выживаемости осуществлялся с помощью оценки Каплан-Майера, определялась 3-летняя кумулятивная вероятность дожития с расчетом 95 % доверительных интервалов (ДИ). Многофакторный анализ показателей, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, проводился на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса. Для оценки влияния показателей, связанных с различными исходами, использован подход на базе конкурирующих рисков с использованием критериев Грея и Mantel-Kox. Для установления уровней показателей, связанных с неблагоприятными исходами, использовался алгоритм максимального ранга и статистики. Для создания прогностических моделей использовался логистический регрессионный анализ. Уровень статистической значимости в исследовании принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

За период наблюдения из общего числа пациентов с НКМП (n = 211) у 24 (11,4 %) были зарегистрированы неблагоприятные исходы, в том числе у 1 (0,5 %) – ВСС, у 10 (4,7 %) – ВСС с успешной реанимацией и имплантацией ИКД, у 13 (6,2 %) пациентов ХСН прогрессировала до ФК III-IV по NYHA и выполнена ОТС, у 5 (2,4 %) – смерть от ХСН. Анализ неблагоприятных исходов в зависимости от клинических форм НКМП представлен в таблице 1.

Таблица 1. – Исходы в зависимости от клинических форм НКМП

Исходы	Изолированная НКМП, n=94	Дилатационная НКМП, n=103	Гипертрофическая НКМП, n=14
ВСС, n (%)	–	1 (1)	–
ВСС с успешной реанимацией и имплантацией ИКД, n (%)	1 (1,1)	6 (5,8)	3 (21,4)
Прогрессирование ХСН до III-IV ФК NYHA, выполнение ОТС, n (%)	–	13 (12,6)	–
Смерть от ХСН, n (%)	-	1 (1)	4 (28,6)

Трёхлетняя выживаемость в зависимости от клинической формы представлена на рисунке 1.

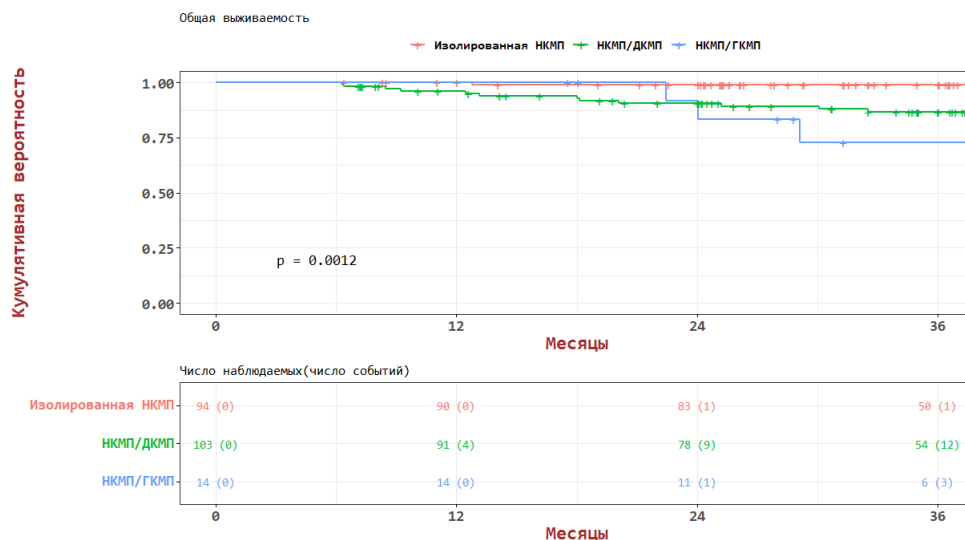


Рисунок 1. – Трёхлетняя выживаемость в зависимости от клинической формы НКМП

Трёхлетняя выживаемость в группе пациентов с изолированной формой НКМП составила 98,9 [96,7–100] %, и значимо различалась с группой пациентов с дилатационным фенотипом НКМП – 86,5 [79,6–94] %, и с группой пациентов с гипертрофическим фенотипом НКМП - 72,9 [50,7–100] %, $p \leq 0,001$. В то же время 3-летняя выживаемость в группах с дилатационным и гипертрофическим фенотипом НКМП между собой значимо не различались.

Прогнозирование рисков развития больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с изолированной формой НКМП в условиях 3-летнего наблюдения

За период наблюдения из 90 пациентов с изолированной формой НКМП у 47 (52,2 %) лиц зарегистрированы неблагоприятные кардиальные события, из них у 22 (27,8 %) – прогрессирование ХСН до ФК III по NYHA, желудочковые тахикардии – у 14 (22,2 %), тромбоэмболические осложнения – у 7 (8,9 %) пациентов. По данным однофакторного анализа факторами, ассоциированными

с прогрессированием ХСН были: наличие симптомов ХСН ФК II по NYHA при исходном обследовании (ОР 2,2; 95 % ДИ 4,8–10,3; $p < 0,04$), снижение ФВ ЛЖ ≤ 50 % по данным МРТ сердца (ОР 9,1; 95 % ДИ 3,2–26,0; $p < 0,001$), увеличение КСР ЛЖ ≥ 44 мм (ОР 1,1; 95 % ДИ 1,03–1,17; $p < 0,003$) и снижение уровня GLS ≤ 11 % (ОР 0,89; 95% ДИ 0,8–0,99; $p = 0,036$). Наиболее значимыми факторами, определяющими развитие желудочковых тахикардий являлись такие характеристики, как частота ЖЭС > 500 в сутки (ОР 5,8; 95 % ДИ 1,9–17,6; $p = 0,002$) и снижение уровня GLS ≤ 11 % (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,66–0,96; $p < 0,018$) по данным 2D Speckle tracking. Факторами, ассоциированными с тромбоэмболическими осложнениями были: симптомы ХСН ФК II по NYHA при исходном исследовании (ОР 12,7; 95 % ДИ 1,6–102; $p = 0,017$) и наличие фиброза миокарда ЛЖ (ОР 5,8; 95 % ДИ 2–29; $p = 0,032$).

За период наблюдения у 43 (47,8 %) пациентов произошли не менее 1 МАСЕ (major adverse cardiovascular events; большие неблагоприятные кардиоваскулярные события), включавших комбинированную конечную точку (желудочковые тахикардии, прогрессирование ХСН до ФК III по NYHA и тромбоэмболические осложнения).

При многофакторном анализе с использованием модели пропорциональных рисков Кокса независимыми предикторами развития МАСЕ за период наблюдения определены следующие характеристики (таблица 2):

Таблица 2. – Относительный риск развития сердечно-сосудистых событий

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом	Многофакторный анализ Кокса		
	Окончательная многофакторная модель		
	β	ОР (95 % ДИ)	p
ФК СН II против ФК СН I	0,89	2,4 (1,2 – 4,7)	0,009
наличие ЖЭС > 500 /сутки	0,70	2,0 (1,1 – 3,7)	0,026
GLS, на 1 % уменьшения	0,08	0,92 (0,86 – 0,98)	0,013
ФВ ЛЖ, на 1 % снижения по данным МРТ сердца	0,05	0,95 (0,92 – 0,99)	0,006

Проверка модели на соответствие предположений, лежащих в основе модели Кокса, показала высокую прогностическую точность.

Для большей доступности метода прогнозирования разработана номограмма, которая позволяет стратифицировать группы риска развития МАСЕ в когорте пациентов с изолированной НКМП (рисунок 2).

Номограмма дает оценку риска событий через 1, 2 и 3 года. Номограмма была валидизирована с помощью методики Bootstrap на 1000 случайно сгенерированных выборках.

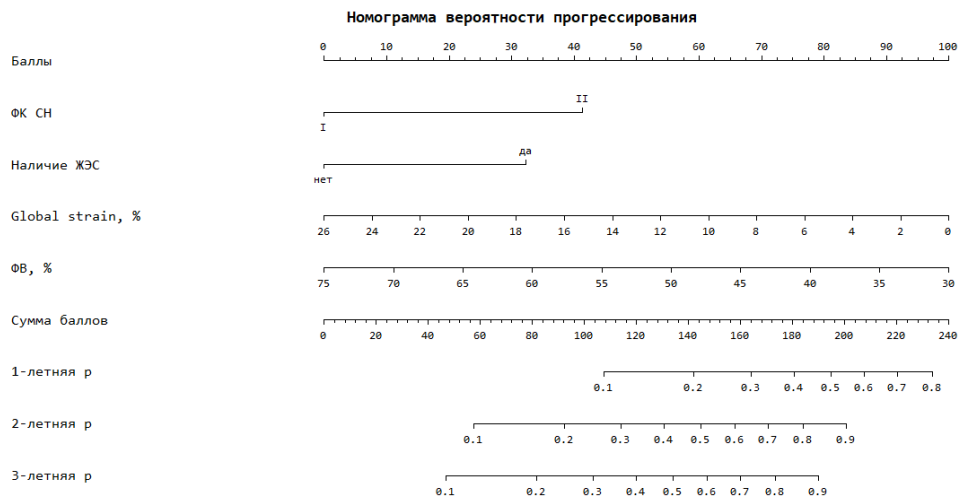


Рисунок 2. – Номограмма, прогнозирующая развитие МАСЕ

Возможность расчета номограммы реализована в виде онлайн-калькулятора, размещенного в открытом доступе по ссылке <https://mace.nadiiarineiska.com/>.

Прогнозирование рисков развития больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с дилатационным фенотипом НКМП в условиях 3-летнего наблюдения

За период наблюдения из 104 пациентов с дилатационным фенотипом НКМП у 84 (80,7 %) лиц зарегистрированы неблагоприятные кардиальные события, из них прогрессирование ХСН до ФК III по NYHA – у 47 (45,2 %), желудочковые тахикардии – у 26 (25 %), тромбоэмболические осложнения – у 11 (10,6 %) пациентов.

По данным однофакторного анализа факторами, ассоциированными с прогрессированием ХСН, являлись следующие характеристики: наличие при исходном обследовании ХСН ФК II по NYHA (ОР 3,4; 95 % ДИ 1,9–25,3; $p = 0,0002$), мужской пол (ОР 4,6; 95 % ДИ 1,3–16,1; $p = 0,01$), ФВ ЛЖ < 40 % (ОР 1,3; 95 % ДИ 1,1–1,4; $p = 0,0004$), увеличение индекса конечно-диастолического объема (ОР 1,02; 95 % ДИ 1,01–1,04; $p = 0,0262$), индекса конечно-систолического объема (ОР 1,04; 95 % ДИ 1,01–1,06; $p = 0,0080$), фракции изменения площади правого желудочка (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,8–0,99; $p = 0,0478$) по данным ЭхоКГ, снижение уровня $GLS \leq 11$ % (ОР 4,7; 95 % ДИ 1,2–17,4; $p = 0,0207$) по данным 2D Speckle tracking и наличие фиброза миокарда ЛЖ по данным МРТ сердца с ОК (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,9–0,99; $p = 0,0329$). Такие характеристики, как частота ЖЭС > 500 в сутки (ОР 2,1; 95 % ДИ 1,1–4,7; $p = 0,0345$), снижение уровня $GLS \leq 11$ % (ОР 5,3; 95 % ДИ 1,03–27,4; $p = 0,0282$) по данным 2D Speckle tracking были ассоциированы с желудочковыми тахикардиями. Факторами, ассоциированными с тромбоэмболическими

осложнениями, были: наличие фибрилляции/трепетания предсердия (ОР 7,2; 95 % ДИ 1,8–28,4; $p = 0,0001$), увеличение индекса объема левого предсердия (ОР 1,03; 95 % ДИ 1–1,06; $p = 0,0352$) и снижение ФВ ЛЖ < 40 % по данным МРТ сердца (ОР 1,33; 95 % ДИ 1,03–1,7; $p = 0,0269$).

По данным многофакторного анализа с использованием модели пропорциональных рисков Кокса независимыми предикторами развития МАСЕ за период наблюдения определены следующие характеристики (таблица 3).

Таблица 3. – Результаты многофакторного анализа Кокса для оценки факторов риска развития комбинированной конечной точки у пациентов с дилатационным фенотипом НКМП

Показатель	Многофакторный анализ Кокса			
	Exp (B)	ОР	95% ДИ	p
GLS, на 1 % уменьшения	0,898	0,898	0,808–0,997	0,045
ФВ ЛЖ, на 1 % снижения по данным МРТ сердца	0,966	0,966	0,934–0,999	0,045

Для оценки качества калибровки модели применяли критерий согласия Хосмера-Лемешоу, который показал достигнутый уровень значимости $p > 0,05$ ($\chi^2 = 10,7$, $p = 0,2213$).

Изучение генетических маркеров прогноза развития неблагоприятных событий и исходов у пациентов с НКМП

У 51 неродственного пациента с НКМП (медиана возраста 37 [28; 47] лет; мужчин (54,9 %), женщин (45,1 %) провели поиск генетических вариантов методом NGS. В результате исследования у 24 (47,1 %) лиц обнаружены 27 мутаций IV и V классов патогенности согласно классификации Американской коллегии медицинской генетики (ACMG, 2015) [Richards S., 2015], при этом у 21 (41,2 %) обследованных мутации находились в генах саркомерных белков, у 3 (5,9 %) пациентов мутации выявлены в генах, кодирующих структурные белки и субъединицы ионных каналов.

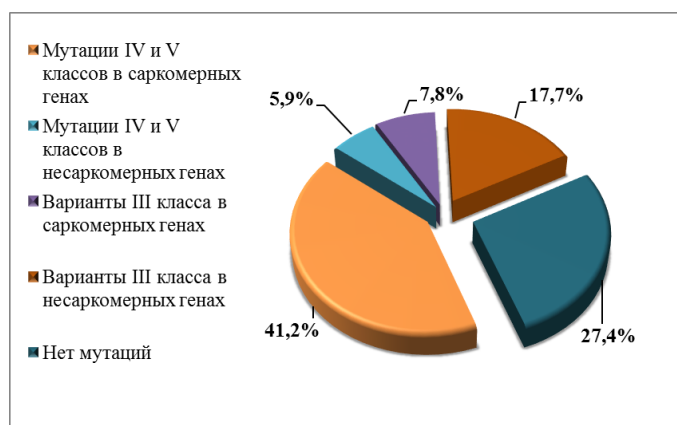


Рисунок 3. – Распространенность мутаций III-V классов патогенности в группе пациентов с НКМП

У 14 (27,4 %) пациентов не было выявлено значимых генетических вариантов (рисунок 3). Доля мутаций в генах саркомерных белков была наибольшей и составила 88,9 % (24 из 27 мутаций). В гене *MYBPC3* было сосредоточено 37,5 % (9 из 24); в гене *MYH7* – 25,0 % (6 из 24); мутации в гене *TTN*, приводящие к укороченному белку (*TTNtv*), составили треть из установленных мутаций (33,3 %). У 10 из 21 (47,6 %) пациентов мутации в саркомерных генах сочетались с дополнительной мутацией или вариантом неопределенного значения (VUS, III класс) в других генах, ассоциированных со структурными и/или электрофизиологическими нарушениями миокарда (*ACTA1*, *LDB3*, *TMPO*, *DSP*, *RYR2*, *RBM20*, *TGFB3*, *DTNA*, *JPH2*).

При сравнительном анализе клинических характеристик у пациентов с мутациями в генах, кодирующих саркомерные белки, выявлено, что у 83 % носителей мутаций *TTNtv* наблюдалась дилатация ЛЖ, у 67 % носителей выявлено снижение ФВ ЛЖ < 40 %, что статистически значимо отличалось от остальных групп ($p = 0,003$; $p = 0,03$, соответственно). У носителей мутаций в гене *MYBPC3* чаще регистрировали прогрессирование ХСН, требующее госпитализации (25 %), и случаи кардиальной смерти (25 %). Наиболее тяжелые клинические проявления заболевания с развитием устойчивой ЖТ и имплантацией ИКД (27,3 %), а также прогрессирование ХСН, требующее госпитализации (36,4 %), регистрировались у пациентов с сочетанием одного или двух генетических вариантов выше указанных генов. В группе пациентов с преобладающим аритмическим фенотипом заболевания (44,7 %) наибольшая частота неблагоприятных событий наблюдалась у пациентов с несколькими генетическими вариантами (64,5 %), при этом одна из мутаций локализовалась в генах саркомерных белков: *MYBPC3*, *TTN*.

Результаты исследования показали, что обнаруженные мутации в генах *MYBPC3* и *TTN*, укорачивающие белок титин (*TTNtv*), а также сочетание нескольких генетических вариантов являются генетическими маркерами высокого риска развития осложненного течения НКМП.

Прогнозирование жизнеугрожающих желудочковых тахикардий у пациентов с компактной кардиомиопатией

За период наблюдения из 155 лиц у 15 развились устойчивые ЖТ/ФЖ, из них 8 имплантирован ИКД, 7 пациентам – СРТ-Д. В качестве нового предиктора, направленного на выявление пациентов с риском развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, проанализирован показатель объема фиброза миокарда по данным МРТ с ОК, локализованного субэпикардially и интрамиокардиально.

Уровень объема фиброза ЛЖ, ассоциированного с жизнеугрожающими событиями, составил 30 % по данным определения максимального ранга

статистики. При многофакторном анализе выявлено 3 фактора, ассоциированных с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, потребовавших имплантации ИКД/СРТ-Д (таблица 4).

Таблица 4. – Многофакторный анализ риска развития жизнеугрожающих событий, потребовавших имплантации ИКД/СРТ-Д

Факторы	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i>
Наличие синкопе	12,5 (3,9; 39,7)	<0,001
Наличие неустойчивой ЖТ	11,8 (1,5; 95,1)	0,021
% фиброза миокарда ЛЖ \geq 30	3,23 (1,01; 10,4)	0,048

На основе многофакторного анализа были стратифицированы группы риска жизнеугрожающих аритмических событий при НКМП. Установлено, что группа высокого риска определяется наличием 3 неблагоприятных факторов. Трёхлетняя бессобытийная выживаемость группы высокого риска составила $77,8 \pm 5,8$ %. Группа низкого риска не имела неблагоприятных событий на протяжении всего периода наблюдения, и 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 100 % (рисунок 4).

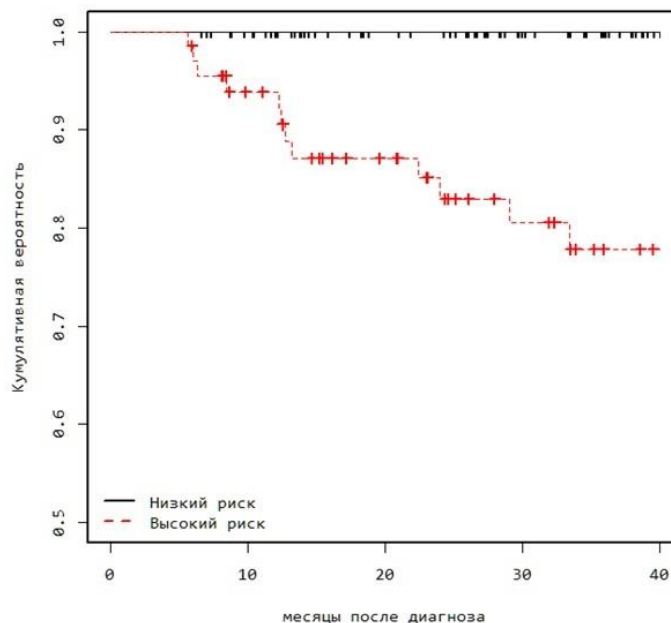


Рисунок 4. – Кумулятивная вероятность развития жизнеугрожающей желудочковой тахикардии с необходимостью имплантации кардиовертера-дефибриллятора в группе пациентов высокого и низкого риска НКМП

На основе выявленных предикторов методом логистической регрессии разработана прогностическая модель вероятности развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий с необходимостью имплантации ИКД у пациентов с НКМП.

Уравнение имеет вид:

$$P = \frac{1}{1+e^{-y}}, \text{ где}$$

P – оценка вероятности;

$y = 6,48 - 3,02 \times X1 - 3,33 \times X2 - 0,05 \times X3$, где:

$X1$ – синкопе (1 – есть; 0 – нет);

$X2$ – неустойчивая ЖТ (1 – есть, 0 – нет);

$X3$ – процент фиброза миокарда ЛЖ (≥ 30 %).

Для оценки качества модели, построенной с помощью логистической регрессии, был использован ROC-анализ. По данным построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,919 \pm 0,034$ (ДИ 95 % $0,852-0,986$; $p < 0,001$). Порог отсечения равен $0,7$. Чувствительность модели составила 83 %, специфичность – 77 %. Таким образом, при $P \geq 0,7$ – вероятность развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий высокая, а при $P < 0,7$ – низкая. Проверка адекватности модели была проведена с помощью теста Хосмера-Лемешоу и показала значимую адекватность (значимость $0,572$). Разработанная модель была валидизирована с помощью методики Bootstrap (пакет SPSS 23), основанной на генерации 1000 случайных выборок из группы наблюдаемых пациентов с НКМП.

Прогностическое значение показателей индекса сферичности левого желудочка и глобальной продольной деформации в определении риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с НКМП

Измерение показателя индекса сферичности (ИС) ЛЖ по данным МРТ сердца в дополнение к стандартному протоколу исследования сердца позволяет прогнозировать риск развития неблагоприятных событий.

При многофакторном анализе независимыми предикторами прогрессирования ХСН являлись следующие характеристики: снижение $GLS < 10$ % (ОР 5,1; 95 % ДИ 1,6 – 16,7; $p = 0,007$) и увеличение ИС ЛЖ $> 0,5$ (ОР 9,0; 95 % ДИ 2,2 – 37,8; $p = 0,003$) (таблица 5).

Таблица 5. – Многофакторный анализ риска прогрессирования ХСН, требующей госпитализации

Факторы	Предварительная модель		Окончательная модель		
	β	P	β	p	ОР (95 % ДИ)
GLS, %, < 10	0,98	0,238	1,63	0,007	5,1 (1,6 – 16,7)
ИС ЛЖ $> 0,5$	1,68	0,036	2,20	0,003	9,0 (2,2 – 37,8)

На основе анализа максимального ранга статистики определены уровни

GLS < 10 % и ИС ЛЖ > 0,5, ассоциированные с прогрессированием ХСН.

Трёхлетняя бессобытийная выживаемость в зависимости от комбинации факторов риска представлена следующим образом (рисунок 5):

1. для группы без ФР (GLS \geq 10 % и ИС ЛЖ \leq 0,5) – 95,5 % (95 % ДИ 88,6–100);
2. для группы с одним ФР (GLS < 10 % и ИС ЛЖ \leq 0,5) – 79,2 % (95 % ДИ 56,9–100);
3. для группы с одним ФР (GLS \geq 10 % и ИС ЛЖ > 0,5) – 64,4 % (95 % ДИ 41–100);
4. для группы с двумя ФР (GLS < 10 % и ИС ЛЖ > 0,5) – 12,3 % (95 % ДИ 6–25,3).

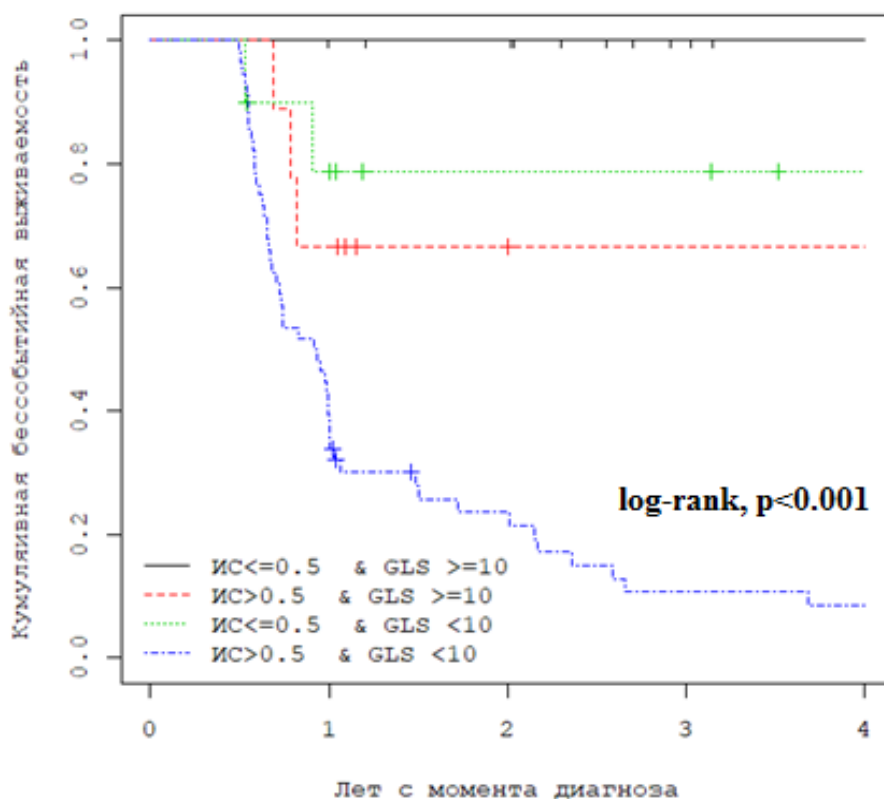


Рисунок 5. – Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от комбинации факторов риска прогрессирования ХСН

Методом логистической регрессии разработана прогностическая модель вероятности развития прогрессирующей хронической сердечной недостаточности у пациентов с НКМП.

Уравнение имеет вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(13,2 - 0,75 \cdot x_1 - 9,1 \cdot x_2)}}; \text{ где:}$$

- P – вероятность развития неблагоприятного события;
- e – основание натурального логарифма (e = 2,7183);

- x_1 – GLS, %;
- x_2 – ИС ЛЖ, диастола.

Площадь под ROC-кривой этой модели составила $0,875 \pm 0,071$ (ДИ 95 % $0,74 - 1,0$; $p = 0,002$). Чувствительность модели 78 %, специфичность 80 % при пороге отсечения 0,45.

Таким образом, при $P \geq 0,45$ у пациента с НКМП, увеличивается риск прогрессирования ХСН с необходимостью госпитализации. Проверка адекватности модели была проведена с помощью теста Хосмера-Лемешоу и показала значимую адекватность (значимость 0,673). Модель была валидизирована с помощью методики Bootstrap (пакет SPSS 23) на 1000 случайно сгенерированных выборках из группы наблюдаемых пациентов.

Разработан алгоритм определения вероятности развития МАСЕ у пациентов с разными формами НКМП (рисунок 6).



Рисунок 6. – Алгоритм определения вероятности развития МАСЕ у пациентов с НКМП

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты

1. По данным 3-х летнего проспективного наблюдения у 11,4 % пациентов с НКМП произошли неблагоприятные исходы заболевания: у 0,5 % пациентов – ВСС, у 5,2 % – развитие желудочковых тахикардий с риском ВСС и имплантацией ИКД, у 6,2 % – прогрессирование ХСН до ФК III-IV по NYHA с необходимостью выполнения трансплантации сердца, у 2,4 % – смерть от ХСН. МАСЕ (желудочковые тахикардии, прогрессирование ХСН и тромбоэмболические осложнения) зарегистрированы у 47,8 % пациентов с изолированной формой НКМП, у 80,7 % пациентов с дилатационным фенотипом и у 57,2 % с гипертрофическим фенотипом НКМП. Трёхлетняя выживаемость в группе пациентов с изолированной формой НКМП составила 98,9 % (95 % ДИ 96,7–100; $p < 0,001$); в группе пациентов с дилатационным фенотипом НКМП – 86,5 % (95 % ДИ 79,6–94; $p < 0,001$) и в группе пациентов с гипертрофическим фенотипом НКМП – 72,9 % (95 % ДИ 50,7–100; $p < 0,001$) [5, 26, 29, 31].

2. Значимыми предикторами риска развития МАСЕ для изолированной формы НКМП являются наличие при исходном обследовании симптомов ХСН ФК II по NYHA; ЖЭС > 500 в сутки; снижение показателей ФВ ЛЖ по данным МРТ сердца и GLS по данным 2D Speckle tracking. Относительный риск развития МАСЕ увеличивается в 2,4 раза при ХСН ФК II по NYHA по сравнению с ХСН ФК I по NYHA (ОР 2,4; 95 % ДИ 1,2–4,7; $p = 0,009$), в 2 раза при ЖЭС > 500 в сутки (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,1–3,7; $p = 0,026$), на 5 % при снижении ФВ ЛЖ на каждый 1 % (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,92–0,99; $p = 0,006$) и на 8 % при снижении GLS на каждый 1 % (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,86–0,98; $p = 0,013$). При дилатационном фенотипе НКМП значимыми предикторами риска развития МАСЕ являются снижение показателей ФВ ЛЖ по данным МРТ сердца и GLS по данным 2D Speckle tracking. Относительный риск развития МАСЕ увеличивается на 14 % при снижении ФВ ЛЖ на каждый 1 % (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,83–0,99; $p < 0,05$) и увеличивается на 11 % при снижении GLS на каждый 1 % (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,81–0,99; $p < 0,05$). Разработаны многофакторные модели и номограмма, позволяющие выделить среди пациентов с изолированной и дилатационной НКМП группы высокого риска развития МАСЕ [7, 10, 17, 30].

3. В когорте белорусских пациентов с НКМП у 24 из 51 (47,1 %) выявлены патогенные или вероятно патогенные мутации в генах, ассоциированных с НКМП (*MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, *ACTC1*, *LMNA*, *KCNH2*, *PLN*, *KCNQ1*), при этом у 21 обследованного мутации находились в генах, кодирующих саркомерные белки (37,5 % в гене *MYBPC3*, 25 % в гене *MYH7* и 33 % в гене *TTN*). У 41,7 % пациентов было обнаружено сочетание мутаций в

генах саркомерных белков с генетическими вариантами неопределенной клинической значимости в генах *DTNA*, *ACTA*, *TMPO*, *DSP*, *RYR2*, *JPH2*. У 44,7 % пациентов с преобладающим аритмическим фенотипом наиболее частые аритмические события наблюдались у лиц с несколькими генетическими вариантами (64,5 %), при этом одна из мутаций локализовалась в генах саркомерных белков: *MYBPC3*, *TTN*. У пациентов с гипертрофическим фенотипом НКМП и их ближайших родственников с мутациями в генах *MYH7* и *MYBPC3* определяется внутрисемейная фенотипическая гетерогенность заболевания. Установлено, что патогенные или вероятно патогенные мутации в генах *MYBPC3* и *TTN*, укорачивающие белок титин, а также сочетание нескольких генетических вариантов, ассоциированы с развитием неблагоприятных событий (желудочковые тахикардии, ВСС, прогрессирование ХСН) и могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятного течения НКМП [2, 3, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 25, 27, 28, 32, 33, 34].

4. Значимыми предикторами риска развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий и ВСС у пациентов с НКМП являются увеличение показателя объема фиброза миокарда ЛЖ ≥ 30 % по данным МРТ с ОК (ОР 3,23; 95 % ДИ 1,01–10,4; $p = 0,048$), наличие синкопе (ОР 12,5; 95 % ДИ 3,9–39,7; $p < 0,001$) и неустойчивой ЖТ (ОР 11,8; 95 % ДИ 1,5–95,1; $p = 0,021$). Установлено, что группа высокого риска ВСС определяются наличием 3-х неблагоприятных факторов, у которых трёхлетняя бессобытийная выживаемость составила $77,8 \pm 5,8$ %. Группа низкого риска не имела неблагоприятных событий на протяжении всего периода наблюдения, и 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 100 % [1, 8, 19, 22].

5. Разработанная многофакторная модель позволяет выделить группы высокого риска жизнеугрожающих желудочковых тахикардий на основе показателей объема фиброза миокарда ЛЖ ($LGE \geq 30$ %) по данным МРТ с ОК, наличия документированной неустойчивой ЖТ по данным СМ ЭКГ и синкопальных состояний [1, 8, 19, 22].

6. Дополнительными предикторами риска прогрессирования ХСН у пациентов с НКМП являются снижение GLS миокарда по данным 2D Speckle tracking < 10 % (ОР 5,1; 95 % ДИ 1,6–16,7; $p = 0,007$) и увеличение ИС ЛЖ по данным МРТ сердца $> 0,5$ (ОР 9,0; 95 % ДИ 2,2–37,8; $p = 0,003$). Трёхлетняя бессобытийная выживаемость в зависимости от комбинации факторов риска составила: 1) для группы без ФР ($GLS \geq 10$ % и $ИС ЛЖ \leq 0,5$) – 95,5 % (95 % ДИ 88,6–100); 2) для группы с одним ФР ($GLS < 10$ % и $ИС ЛЖ \leq 0,5$) – 79,2 % (95 % ДИ 56,9–100); 3) для группы с одним ФР ($GLS \geq 10$ % и $ИС ЛЖ > 0,5$) – 64,4 % (95 % ДИ 41–100); 4) для группы с двумя ФР ($GLS < 10$ % и $ИС ЛЖ > 0,5$) – 12,3 % (95 % ДИ 6–25,3) [4, 23, 24].

7. Разработанная многофакторная модель позволяет выделить группы высокого риска прогрессирования ХСН на основе увеличения показателя ИС ЛЖ $> 0,5$ и уменьшения показателя GLS $\leq 10\%$ у пациентов с НКМП [4, 23, 24].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для прогнозирования риска развития неблагоприятных событий и исходов (желудочковые тахикардии, прогрессирование ХСН, ТЭО) у пациентов с изолированной формой НКМП необходимо определять ФВ ЛЖ по данным МРТ сердца, показатели GLS миокарда по данным 2D Speckle tracking и количество ЖЭС > 500 за сутки при СМ ЭКГ; у пациентов с дилатационным фенотипом НКМП дополнительно к ФВ ЛЖ необходимо определять ИС ЛЖ при МРТ сердца и показатели GLS миокарда при 2D Speckle tracking. При снижении GLS миокарда $\leq 10\%$ и увеличении ИС ЛЖ $> 0,5$ пациенты относятся к группе высокого риска прогрессирования ХСН [4, 7].

2. К группе высокого риска ВСС следует относить пациентов с наличием неустойчивой ЖТ, синкопальных состояний, показателя объема фиброза миокарда ЛЖ по данным МРТ с ОК $\geq 30\%$ [35].

3. Для стратификации групп риска у пациентов с НКМП рекомендовано использовать предложенные модели и номограмму для применения в кардиологических, кардиохирургических и терапевтических лечебно-профилактических учреждениях Республики Беларусь. Возможность расчета номограммы реализована в виде онлайн-калькулятора, размещенного в открытом доступе по ссылке <https://mace.nadiiarineiska.com/>.

4. Разработанный алгоритм определения вероятности развития МАСЕ с учетом результатов клинико-инструментального и молекулярно-генетического обследования показан к применению у пациентов с разными формами НКМП [6, 36].

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых журналах

1. Некомпактная кардиомиопатия: дополнительные предикторы жизнеугрожающих событий для отбора пациентов на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора / С. М. Комиссарова, О. В. Красько, Н. М. Ринейская, И. К. Гайдель // Клини. и эксперим. хирургия. Журн. им. акад. Б. В. Петровского. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 73–78.

2. Смешанный фенотип: некомпактный миокард левого желудочка и гипертрофическая кардиомиопатия / С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 137–145.

3. Генетические причины аритмического фенотипа некомпактной кардиомиопатии / С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, Н. М. Ринейская, Т. В. Долматович, С. С. Ниязова // Евраз. кардиол. журн. – 2021. – № 2. – С. 62–69.

4. Прогностическое значение глобальной продольной деформации и геометрии левого желудочка у пациентов с некомпактной кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, О. В. Красько, Н. М. Ринейская, А. А. Ефимова // Рос. кардиол. журн. – 2021. – Т. 26, № 11. – С. 23–30.

5. Некомпактная кардиомиопатия: клинические формы, исходы и выживаемость в когорте белорусских пациентов / С. М. Комиссарова, О. В. Красько, Н. М. Ринейская, Т. В. Севрук, А. А. Ефимова // Евраз. кардиол. журн. – 2022. – № 2. – С. 110–117.

6. Ринейская, Н. М. Некомпактная кардиомиопатия: возможности диагностики на основе визуализирующих технологий / Н. М. Ринейская // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 319–330.

7. Факторы риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с изолированной некомпактной кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, О. В. Красько, Н. М. Ринейская, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова // Кардиол. вестн. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 67–74.

Тезисы докладов и материалы конференций

8. Жизнеугрожающие нарушения ритма у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка: частота, предикторы, исходы / С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, Т. В. Севрук, И. К. Гайдель, В. В. Прибыльская // 20-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 12-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология», V-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России, Москва, 24–25 апр. 2019 г. : сб. тез. / Рос. О-во Холтер. Мониторирования и Неинваз. Электрофизиологии (РОХМиНЭ) [и др.]. – [Опубл. в журн.] Рос. кардиол. журн. – 2019. – Т. 24, доп. вып. – С. 17.

9. Смешанный фенотип: гипертрофическая кардиомиопатия и некомпактный миокард левого желудочка в белорусской когорте пациентов / С. М. Комиссарова, С. С. Ниязова, Н. М. Ринейская, Н. Н. Чакова // РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов, Екатеринбург, 24–26 сент. 2019 г. / Рос. кардиол. о-во. – Екатеринбург, 2019. – С. 559.

10. Сочетание некомпактного миокарда и синдрома ДКМП: клинические варианты, спектр мутаций, жизнеугрожающие события и исходы [Электронный ресурс] / С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова // Сердечная недостаточность 2019 : тез., Москва, 6–7 дек. 2019 г. –

Режим доступа: <https://congress.ossn.ru/archive/thesis/sochetanie-nekompaktnogo-miokarda-i-sindroma-dkmp-klinicheskie-varianty-spektr-mutatsiy-zhizneugrozhayushchie-sobytiya-i-iskhody>. – Дата доступа: 11.09.2022.

11. Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка с аномалией Эбштейна / С. М. Комиссарова, С. С. Ниязова, Н. М. Ринейская, Н. Н. Чакова // РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов, Екатеринбург, 24–26 сент. 2019 г. / Рос. кардиол. о-во. – Екатеринбург, 2019. – С. 560.

12. Left ventricular myocardial non-compaction associated with hypertrophic cardiomyopathy: mutation range, life-threatening complications and outcomes / N. N. Rineiska, S. Komissarova, N. Chakova, S. Niyazova, V. Prybylskaya // Heart Failure 2019 and the World congress on acute heart failure, Athens, Greece, 25–28 May 2019. – [Publ.] Eur. J. of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21, suppl. 1. – P. 199. – Abstr. P887.

13. Аритмические варианты некомпактной кардиомиопатии с мутациями в генах ионных каналов / С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова // 21-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 13-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология», VI-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России, онлайн, 12–13 окт. 2020 г. : сб. тез. / Рос. О-во Холтер. Мониторирования и Неинваз. Электрофизиологии (РОХМиНЭ) [и др.]. – [Опубл. в журн.] Рос. кардиол. журн. – 2020. – Т. 25, доп. вып. – С. 21–22.

14. Генетическая характеристика пациентов с аритмическим фенотипом некомпактной кардиомиопатии / Н. Н. Чакова, Н. М. Ринейская, С. М. Комиссарова, С. С. Ниязова, Т. В. Долматович // Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы : материалы IV Междунар. науч. конф. к 55-летию основания Ин-та генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, 3–4 нояб. 2020 г. / Ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси, Обществ. объедин. «Белорусское общество генетиков и селекционеров» ; редкол.: А. В. Кильчевский [и др.]. – Минск, 2020. – С. 141.

15. Arrhythmic phenotypes in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy / N. Rineiska, S. Komissarova, N. Chakova, S. Niyazova // ESC Congress 2020 – The Digital Experience : abstr., online, 28 Aug. – 1 Sept. 2020. – [Publ.] Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41, suppl. 2. – P. 739.

16. Life-threatening events in patients with non-compaction cardiomyopathy and mutations in ion channel genes / N. Rineiska, S. Komissarova, N. Chakova, S. Niyazova // EHRA Europace-Cardiostim 2020, Vienna, Austria, 29–

31 March 2020. – [Publ.] EP Europace. – 2020. – Vol. 22, suppl. – DOI: 10.1093/europace/euaa162.299.

17. Overlapping phenotype: left ventricular noncompaction associated with dilated cardiomyopathy / N. Rineiska, S. Komissarova, N. Chakova, S. Niyazova // HFA Discoveries Abstract, online, 2020. – [Publ.] Eur. J. of Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, suppl. 1. – P. 395. – Abstr. P2160.

18. Некомпактная кардиомиопатия с мутациями в генах ионных каналов / С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова // Тезисы докладов II Съезда Евразийской аритмологической ассоциации и VIII Съезда кардиологов, кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь, Минск, 16–17 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 4, прил. – С. 99–100.

19. Ринейская, Н. М. Некомпактная кардиомиопатия: дополнительные предикторы жизнеугрожающих событий для отбора пациентов на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора / Н. М. Ринейская // Спорные вопросы и инновации в современной кардиологии : форум молодых кардиологов Рос. кардиол. о-ва, Москва, онлайн-формат, 3–4 июня 2021 г. : сб. тез. / Рос. кардиол. о-во. – [Опубл. в журн.] Рос. кардиол. журн. – 2021. – Т. 26, № S7, доп. вып. – С. 16.

20. Фенотипические проявления мутаций в генах, ассоциированных с желудочковыми тахикардиями у белорусских пациентов с некомпактной кардиомиопатией / Н. М. Ринейская, С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова // Тезисы IX Евразийского конгресса кардиологов, Москва, онлайн, 24–25 мая 2021 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2021. – С. 22–23.

21. Genotype-phenotype association in patients with arrhythmic variant of noncompaction cardiomyopathy / N. Rineiska, S. Komissarova, N. Chakova, T. Dolmatovich, S. Niyazova // EHRA 2021, online, 23–25 Apr. 2021. – [Publ.] EP Europace. – 2021. – Vol. 23, suppl. 3. – DOI: 10.1093/europace/euab116.550.

22. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy: additional predictors of life-threatening events for selecting patients for cardioverter-defibrillator implantation / N. Rineiska, S. Komissarova, O. Krasko, I. Haidzel // EHRA 2021, online, 23–25 Apr. 2021. – [Publ.] EP Europace. – 2021. – Vol. 23, suppl. 3. – DOI: 10.1093/europace/euab116.365.

23. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy: predictors of heart failure progression requiring hospitalization / N. N. Rineiska, S. Komissarova, O. Krasko, I. Haidzel // Heart Failure 2021 and the World Congress on Acute Heart Failure, online, 29 June – 1 July 2021 : abstr. – [Publ.] Eur. J. of Heart Failure. – 2021. – Vol. 23, suppl. 2. – P. 320–321.

24. Rineiska, N. Factors associated with the risk of heart failure progression in patients with non-compaction cardiomyopathy / N. Rineiska, S.

Komissarova, I. Haidzel // ESC Congress 2021 – The Digital Experience, online, 27–30 Aug. 2021. – [Publ.] Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 42, suppl. 1. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.0761.

25. Ассоциация нонсенс-мутаций в гене TTN с желудочковыми тахикардиями у пациентов с некомпактной кардиомиопатией / Т. В. Долматович, С. М. Комиссарова, С. С. Ниязова, Н. М. Ринейская, Е. О. Сидоренко, Н. Н. Чакова // 23-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 15-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология», VIII-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России, Саранск, 20–21 апр. 2022 г. : сб. тез. / Рос. О-во Холтер. Мониторирования и Неинваз. Электрофизиологии (РОХМиНЭ) [и др.]. – [Опубл. в журн.] Рос. кардиол. журн. – 2022. – Т. 27, № S6, доп. вып. – С. 32–33.

26. Исходы и выживаемость в когорте белорусских пациентов с некомпактной кардиомиопатией [Электронный ресурс] / Н. М. Ринейская, С. М. Комиссарова, О. В. Красько, Т. В. Севрук, А. А. Ефимова // X Евразийский конгресс кардиологов, онлайн-трансляция, 16–17 мая 2022 г. : сб. тез. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – Режим доступа: https://cardio-eur.asia/media/files/conferences/16_17_may_2022/thesis.pdf. – Дата доступа: 03.10.2022.

27. Клинический случай некомпактной кардиомиопатии с сопутствующим миопатическим синдромом и мутациями в генах LMNA И KCNH2 / Н. М. Ринейская, С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, Т. В. Долматович // Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет : тез. Рос. нац. конгр. кардиологов, Казань, 29 сент. – 1 окт. 2022 г. / Рос. кардиол. о-во. – Казань, 2022. – С. 57.

28. Мутации в гене TTN, приводящие к укорочению титина, у пациентов с некомпактной кардиомиопатией / Н. Н. Чакова, Т. В. Долматович, Р. С. Шулинский, С. М. Комиссарова, С. С. Ниязова, Н. М. Ринейская // Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет : тез. Рос. нац. конгр. кардиологов, Казань, 29 сент. – 1 окт. 2022 г. / Рос. кардиол. о-во. – Казань, 2022. – С. 563.

29. Некомпактная кардиомиопатия: клинические формы, исходы и выживаемость в когорте белорусских пациентов / С. М. Комиссарова, О. В. Красько, Н. М. Ринейская, А. А. Ефимова // Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет : тез. Рос. нац. конгр. кардиологов, Казань, 29 сент. – 1 окт. 2022 г. / Рос. кардиол. о-во. – Казань, 2022. – С. 459.

30. Ринейская, Н. М. Факторы риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с изолированной некомпактной

кардиомиопатией / Н. М. Ринейская, С. М. Комиссарова, О. В. Красько // От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях : форум молодых кардиологов, 13–14 мая 2022 г. : сб. тез. / Рос. кардиол. о-во. – [Опубл. в журн.] Рос. кардиол. журн. – 2022. – Т. 27, № S7, доп. вып. – С. 27.

31. Трехлетняя выживаемость в когорте белорусских пациентов с некомпактной кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, О. В. Красько, Н. М. Ринейская, Т. В. Севрук, А. А. Ефимова // РНПЦ «Кардиология» – 45 лет достижений : тез. докл. Респ. кардиол. Форума с междунар. участием, Минск, 22–23 сент. 2022 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 70–71.

Другие публикации

32. Редкие клинические случаи: сочетание некомпактной кардиомиопатии с аномалией Эбштейна / С. Комиссарова, Н. Ринейская, Т. Севрук, И. К. Гайдель, Н. Чакова, С. Ниязова // Врач. – 2019. – Т. 30, № 12. – С. 43–45.

33. Клинический случай некомпактной кардиомиопатии у пациента с мутацией в гене RCP2 / С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова, Т. В. Долматович // Евраз. кардиол. журн. – 2020. – № 3. – С. 106–111.

34. Клинический случай некомпактной кардиомиопатии с сопутствующим миопатическим синдромом и мутациями в генах LMNA и KCNH2 / С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, Н. Н. Чакова, Т. В. Долматович // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2022. – Т. 6, № 1. – С. 1531–1534.

Инструкции

35. Метод определения вероятности внезапной сердечной смерти у пациентов с некомпактной кардиомиопатией : инструкция по применению № 047-0522 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.06.2022 / ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» ; С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, А. А. Ефимова. – Минск, 2022. – 5 с.

36. Метод диагностики некомпактной кардиомиопатии с применением магнитно-резонансной томографии : инструкция по применению № 048-0522 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.06.2022 / ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» ; С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, А. А. Ефимова. – Минск, 2022. – 5 с.

РЭЗІЮМЭ

Рынейская Надзея Міхайлаўна ПРАГНАЗАВАННЕ НЕСПРЫЯЛЬНАЙ ПЛЫНІ РОЗНЫХ КЛІНІЧНЫХ ФОРМАЎ НЕКАМПАКТНАЙ КАРДЫЯМІЯПАТЫ

Ключавыя словы: некампактная кардыяміяпатыя, неспрыяльныя падзеі і зыходы, раптоўная сардэчная смерць, жалудачкавыя тахіарытміі, хранічная сардэчная недастатковасць, тромбаэмбалічныя падзеі.

Мэта даследавання: распрацаваць шматфактарныя мадэлі для прагназавання неспрыяльнай плыні розных клінічных формаў некампактнай кардыяміяпатыі (НКМП).

Метады даследавання: клінічныя, інструментальныя, статыстычныя.

Вынікі. На падставе праведзенага комплекснага абследавання беларускай кагорты пацыентаў з НКМП ва ўмовах праспектыўнага 3-гадовага назірання выяўлена частата развіцця неспрыяльных зыходаў і падзей і вызначаны фактары, неспрыяльна ўплываючыя на прагноз захворвання. Вывучаны спектр выяўленых мутацый у генах, асацыіраваных з НКМП (*MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, *ACTC1*, *LMNA*, *KCNH2*, *PLN*, *KCNQ1*). Устаноўлена, што патогенныя і верагодна патогенныя мутацыі ў генах *MYBPC3* і *TTN*, укарачваючыя бялок ціцін (*TTNtv*), а таксама спалучэнне некалькіх генетычных варыянтаў з'яўляюцца генетычнымі маркерамі высокай рызыкі развіцця ўскладненай плыні захворвання.

З дапамогай сучасных неінвазіўных метадаў візуалізацыі функцыі і структуры міякарда (2D-Speckle tracking, магнітна-рэзананснай тамаграфіі з адтэрмінаваным кантраставаннем) выяўлены новыя дадатковыя прэдыктары рызыкі раптоўнай сардэчнай смерці, жалудачкавых тахіарытмій, тромбаэмбалічных падзей і прагрэсавання ХСН у пацыентаў з НКМП. Распрацаваны шматфактарныя мадэлі, номограма і алгарытмы, якія дазваляюць з высокай дакладнасцю ідэнтыфікаваць групы рызыкі пацыентаў з НКМП для правядзення прафілактычных мерапрыемстваў.

Вобласць прымянення: кардыялогія, тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Ринейская Надежда Михайловна
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ
РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ НЕКОМПАКТНОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, неблагоприятные события и исходы, внезапная сердечная смерть, желудочковые тахикардии, хроническая сердечная недостаточность, тромбоэмболические события.

Цель исследования: разработать многофакторные модели для прогнозирования неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии (НКМП).

Методы исследования: клинические, инструментальные, статистические.

Результаты. На основании проведенного комплексного обследования белорусской когорты пациентов с НКМП в условиях проспективного 3-летнего наблюдения выявлена частота развития неблагоприятных исходов и событий и определены факторы, неблагоприятно влияющие на прогноз заболевания. Изучен спектр выявленных мутаций в генах, ассоциированных с НКМП (*MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, *ACTC1*, *LMNA*, *KCNH2*, *PLN*, *KCNQ1*). Установлено, что патогенные и вероятно патогенные мутации в генах *MYBPC3* и *TTN*, укорачивающие белок титин (*TTNtv*), а также сочетание нескольких генетических вариантов являются генетическими маркерами высокого риска развития осложненного течения заболевания.

С помощью современных неинвазивных методов визуализации функции и структуры миокарда (2D-Speckle tracking, магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием) выявлены новые дополнительные предикторы риска внезапной сердечной смерти, желудочковых тахикардий, тромбоэмболических событий и прогрессирования ХСН у пациентов с НКМП. Разработаны многофакторные модели, номограмма и алгоритмы, позволяющие с высокой точностью идентифицировать группы риска пациентов с НКМП для проведения профилактических мероприятий.

Область применения: кардиология, терапия.

ABSTRACT**Rineiska Nadiia****PREDICTION OF THE ADVERSE COURSE OF VARIOUS CLINICAL FORMS OF NON-COMPACTIION CARDIOMYOPATHY**

Keywords: non-compaction cardiomyopathy, adverse events and outcomes, sudden cardiac death, ventricular tachyarrhythmias, chronic heart failure, thromboembolic events.

Objective: to develop multi-factor models for predicting the adverse course of various clinical forms of non-compaction cardiomyopathy (NCCM).

Research methods: clinical, instrumental, statistical.

Results. Based on a comprehensive examination of the belarusian cohort of patients with NCCM in a prospective 3-year follow-up, the frequency of adverse outcomes and events was revealed and factors adversely affecting the prognosis of the disease were determined. The spectrum of identified mutations in genes associated with NCCM (*MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, *ACTC1*, *LMNA*, *KCNH2*, *PLN*, *KCNQ1*) was studied. It has been established that pathogenic and likely pathogenic mutations in the *MYBPC3* and *TTN* genes shortening the titin protein (*TTNtv*), as well as a combination of several genetic variants are genetic markers of a high risk of developing a complicated course of the disease.

New additional predictors of the risk of sudden cardiac death, ventricular tachyarrhythmias, thromboembolic events and progression of CHF in patients with NCCM have been identified using modern noninvasive methods of visualization of myocardial function and structure (2D-Speckle tracking, magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement). Multi-factor models, a nomogram and algorithms have been developed that allow identifying risk groups of patients with NCCM with high accuracy for preventive measures.

Field of application: cardiology, therapy.