



Комиссарова С.М., Ринейская Н.М. ✉

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Тромбоэмболический риск при некомпактной кардиомиопатии и стратегия антикоагулянтной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Комиссарова С.М. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, динамическое наблюдение за пациентами; Ринейская Н.М. – обзор литературы, статистический анализ данных, динамическое наблюдение за пациентами, оформление статьи.

Подана: 17.04.2023

Принята: 28.08.2023

Контакты: nadya.rin@gmail.com

Резюме

Введение. Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) – редкое заболевание левого и/или правого желудочков с наличием двухслойной структуры миокарда, характеризующееся более толстым эндокардиальным слоем с выраженными трабекулами и глубокими межтрабекулярными углублениями и более тонким уплотненным эпикардиальным слоем. Учитывая значительный риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с НКМП (частота тромбоэмболических осложнений составляет от 0 до 38%), важность стратегии антикоагулянтной терапии не вызывает сомнений. Однако до сих пор антикоагулянтная терапия является предметом дискуссий и споров в стратегии лечения пациентов с НКМП.

Цель. Стратификация риска тромбоэмболических осложнений в когорте белорусских пациентов с НКМП для своевременного применения антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы. Обследовано 216 пациентов с НКМП (140 мужчин и 76 женщин, медиана возраста 39 [30; 50] лет). У всех пациентов помимо традиционных клинических методов исследования использовали МРТ сердца с отсроченным контрастированием гадолинием. Конечные точки исследования включали эмболические события (тромбоэмболический инсульт или транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболический инфаркт миокарда, тромбоэмболия периферических артерий). Показаниями к антикоагулянтной терапии были: наличие ФП, тромбоэмболические события в анамнезе, тромб левого желудочка (ЛЖ) и ФВ ЛЖ <40%. Непрямые антикоагулянты (ривароксабан) получали 24,5% пациентов, варфарин – 12,9%.

Результаты. За период наблюдения (медиана 36 месяцев (от 6 до 72)) из 216 пациентов с НКМП тромбоэмболические события зарегистрированы у 20 (9,3%) человек: у 5 (2,3%) – тромбоэмболический инсульт, у 9 (4,2%) – внутрисердечный тромбоз, у 12 (5,6%) – периферические тромбозы. Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми предикторами риска ТЭО были: ФВ ЛЖ <50% (ОР 13,4; 95% ДИ 2,4–75,2; $p=0,003$), наличие ФП (ОР 11,1; 95% ДИ 2,8–44,6; $p=0,0006$) и увеличение иОЛП >43 мл/м² (ОР 1,03; 95% ДИ 1,0–1,05; $p=0,03$).



Заключение. Выявленные предикторы ТЭО (наличие ФП, ФВ ЛЖ $<50\%$ и увеличение иОЛП >43 мл/м²) могут быть применены для идентификации пациентов высокого риска развития осложненного течения НКМП для своевременного назначения антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, тромбозмболические события, предикторы тромбозмболического риска, антикоагулянтная терапия

Komissarova S., Rineiska N. ✉

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Thromboembolic Risk and Anticoagulation Strategies in Non-Compaction Cardiomyopathy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Komissarova S. – concept and design of the study, literature review, clinical follow-up of patients; Rineiska N. – literature review, statistical data analysis, clinical follow-up of patients, editing the article.

Submitted: 17.04.2023

Accepted: 28.08.2023

Contacts: nadya.rin@gmail.com

Abstract

Introduction. Non-compaction cardiomyopathy (NCCM) is a rare disease of the left and/or right ventricles with the presence of a two-layer structure of the myocardium, characterized by a thicker endocardial layer with pronounced trabeculae and deep intertrabecular recesses and a thinner compacted epicardial layer. Given the significant risk of thromboembolic complications in patients with NCCM (the incidence of thromboembolic complications ranges from 0 to 38%), the importance of anticoagulant strategies is beyond doubt. However, anticoagulant therapy is still the subject of debate and controversy in the treatment strategy of patients with NCCM.

Purpose. Risk stratification of thromboembolic complications development in a cohort of belarusian patients with NCCM for the timely use of anticoagulant therapy.

Materials and methods. In the course of this study, 216 patients with NCCM were examined (140 men and 76 women, median age 39 [30; 50] years). In addition to conventional clinical research methods, all patients underwent cardiac MRI with late gadolinium enhancement. The endpoints of the study included thromboembolic events (thromboembolic stroke or transient ischemic attack, thromboembolic myocardial infarction, peripheral artery thromboembolism). Indications for anticoagulant therapy were: the presence of AF, thromboembolic events in the anamnesis, LV thrombus and LV EF $<40\%$. Indirect anticoagulants (rivaroxaban) were received by 24.5% of patients and warfarin – 12.9%.

Results. During the follow-up period (median 36 months (from 6 to 72)) of 216 patients with NCCM, thromboembolic events were registered in 20 (9.3%) patients: in 5 (2.3%) – thromboembolic stroke, in 9 (4.2%) – intracardiac thrombus, in 12 (5.6%) – peripheral thrombosis. Multivariate analysis showed that the most significant risk predictors of

thromboembolic events were: LV EF <50% (HR 13.4; 95% CI 2.4–75.2; $p=0.003$), the presence of AF (HR 11.1; 95% CI 2.8–44.6; $p=0.0006$) and increased LAVI >43 ml/m² (HR 1.03; 95% CI 1.0–1.05; $p=0.03$).

Conclusion. The revealed predictors of thromboembolic events (the presence of AF, LV EF <50% and increased LAVI >43 ml/m²) can be used to identify patients at high risk of developing a complicated NCCM course for the timely appointment of anticoagulant therapy.

Keywords: non-compaction cardiomyopathy, atrial fibrillation, thromboembolic events, predictors of thromboembolic risk, anticoagulant therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) – редкое заболевание левого и/или правого желудочков с наличием двухслойной структуры миокарда, характеризующееся более толстым эндокардиальным слоем с выраженными трабекулами и глубокими межтрабекулярными углублениями и более тонким уплотненным эпикардиальным слоем [1]. Эта форма кардиомиопатии до настоящего времени вызывает много споров среди ведущих мировых экспертов. Американская кардиологическая ассоциация (АНА) считает НКМП генетической кардиомиопатией [2], в то время как Европейским обществом кардиологов (ESC) НКМП принята как «неклассифицируемая кардиомиопатия» [3].

Распространенность НКМП точно неизвестна и составляет примерно от 4,1% до 5% среди взрослых пациентов [4]. Оценка распространенности зависит от метода исследования и от критериев диагностики, используемых при визуализации сердца.

НКМП имеет широкий спектр клинических проявлений – от бессимптомной формы до симптомов тяжелой сердечной недостаточности (СН), от клинически незначимых нарушений ритма до жизнеугрожающих аритмий, фибрилляции предсердий (ФП) и тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

Частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с НКМП довольно вариабельна (0–38%) и зависит от возраста: в целом у взрослых риск эмболии выше, чем в детской популяции [5]. Например, в крупном ретроспективном исследовании 169 взрослых пациентов с НКМП 15% перенесли ТЭО, из них 92% перенесли инсульт и 8% – периферическую эмболию [6]. Причиной тромбоэмболии была кардиоэмболия (69%), атеросклеротическая (19%) и неустановленная (12%); среди 18 пациентов с кардиоэмболическим инсультом только у 7 (39%) была фибрилляция предсердий, а у 14 (78%) – систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). В группе кардиоэмболических осложнений 50% пациентов получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 100 мг/сутки, 6% – варфарин, 6% – низкомолекулярный гепарин и 38% не принимали антикоагулянтной терапии. Эти данные свидетельствуют о том, что лечение АСК, назначенное 50% пациентов, не было способно предотвратить возникновение ТЭО.

На самом деле, ТЭО у пациентов с НКМП имеет многофакторную этиологию, включая генетические и другие известные сердечно-сосудистые факторы риска. В исследовании van Waning показано, что мутации в генах MYH7, MYBPC3 и TTN были наиболее распространенными при НКМП (71%) и ассоциировались с дисфункцией ЛЖ [7].



Пациенты с комплексными мутациями MYBPC3 имели более высокий риск неблагоприятных кардиальных событий, включая ТЭО, чем пациенты с мутациями MYH7.

Пациенты с НКМП и нейромышечными заболеваниями имели более высокий риск тромбоэмболии и худший прогноз, что, вероятно, связано с более ранним началом тяжелой дисфункции ЛЖ [8]. Кроме того, НКМП также сочетается с ВПС, в частности пороки предсердий (3,5%) и желудочков (2,5%) описаны у 12% пациентов [9]. В этом случае тромбы могут исходить из правого желудочка или правого предсердия и достигать большого круга кровообращения через дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки.

Пациентов с НКМП и фибрилляцией предсердий следует рассматривать как пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений. ФП выявляется примерно у 25–30% лиц с НКМП [10]. В нескольких исследованиях сообщалось о распространенности ФП при НКМП от 1 до 29% [11, 12]. В работе Stollberger С. и соавт. сообщалось, что у пациентов с НКМП возникновение ФП является предиктором кардиальной смертности (ОР 3,26), особенно если она связана с наличием у пациентов симптомов сердечной недостаточности и нейромышечных заболеваний [13].

Таким образом, адекватная антикоагулянтная терапия у пациентов с НКМП с ФП или предшествующим эмболическим событием является обязательной [14].

Пациентов с НКМП и дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%) и синусовым ритмом следует рассматривать как пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Действительно, в этой группе дисфункция ЛЖ играет решающую роль в предрасположенности к тромбообразованию из-за застоя крови и локального повреждения миокарда в глубоких межтрабекулярных карманах. В когортном исследовании у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ без ФП частота инсульта составила 3,9% в течение 35 месяцев, при этом частота значительно выше у пациентов с НКМП ($p=0,02$), аневризмой ЛЖ ($p<0,01$) и легочной гипертензией ($p<0,001$) [14]. В связи с этим пациентам с НКМП с систолической дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом рекомендуется длительная пероральная антикоагулянтная терапия [14].

Тромбоз ЛЖ у пациентов с НКМП с дисфункцией ЛЖ является наиболее опасным осложнением, поскольку он связан с высоким риском системных эмболий и смертности. Если выявлен тромб ЛЖ, стандартом лечения считается АВК. Тем не менее появляется все больше доказательств того, что прямые антикоагулянты связаны с высокой частотой полного разрешения внутрисердечного тромба с низкой частотой тромбоэмболических или геморрагических осложнений [15].

Более сложной задачей является оценка тромбоэмболического риска у пациентов с НКМП без ФП, дисфункции ЛЖ и/или тромба ЛЖ. До сих пор остается спорным, является ли НКМП сама по себе независимым фактором риска инсульта. Stollberger и соавт. заметили, что пациенты с НКМП и тромбоэмболическими событиями в анамнезе имели значительно более высокий балл по шкале CHADS2/CHA2DS2VASc [6]. При этом CHADS2 превосходил CHA2DS2VASc в прогнозировании тромбоэмболического риска, что может быть объяснено более молодым возрастом пациентов с НКМП и преобладанием мужчин. Это позволяет предположить, что НКМП может иметь собственный риск ТЭО сама по себе, что объясняется особенностями морфологии миокарда при НКМП. Глубокие межтрабекулярные углубления вызывают застой крови, что может привести к образованию тромбов даже при отсутствии желудочковой дисфункции.

Также сообщалось, что пациенты с НКМП с сохраненной ФВ ЛЖ и положительным поздним усилением гадолиния (LGE) на МРТ имеют повышенный риск кардиальных событий, включая инсульт, по сравнению с пациентами без LGE. Недавно в литературе опубликованы два крупных исследования, в которых выявили прямую связь между НКМП и ювенильным инсультом: у 12–14% пациентов с НКМП при отсутствии других сопутствующих заболеваний и факторов риска развились ТЭО-события. Результаты этих исследований подтверждают факт того, что НКМП сама по себе может нести кардиоэмболический риск [6, 16].

Учитывая значительный риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с НКМП, важность стратегии антикоагулянтной терапии у пациентов с НКМП не вызывает сомнений. Однако до сих пор антикоагулянтная терапия является предметом дискуссий и споров о стратегии лечения пациентов с НКМП. В экспертном консенсусе HRS 2019 г. по оценке, стратификации риска и лечению аритмогенной кардиомиопатии пациентам с НКМП с ФП и пациентам с предшествующими тромбоэмболическими событиями или тромбозом ЛЖ рекомендуется антикоагулянтная терапия (класс 1, уровень доказательности B), в то время как может быть целесообразной у лиц с НКМП с дисфункцией ЛЖ (класс 2B, уровень доказательности B) [14].

В исследовании Oeshlin и соавт. рекомендуют антикоагулянтную терапию варфарином для пациентов с нарушением систолической функции с ФВ ЛЖ менее 40% [17]. Предыдущие исследования рекомендовали терапию варфарином для профилактики ТЭО или если у пациентов в анамнезе ФП, или при наличии внутрисердечных тромбов у пациентов с НКМП [18].

У пациентов с ФП схема пероральной антикоагулянтной терапии изменилась за последнее десятилетие. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) [19]. Последующие данные из регистров и реальный опыт показали, что ПОАК, такие как ривароксабан, являются действенной альтернативой варфарину [20]. Учитывая широкий профиль безопасности ПОАК по сравнению с варфарином, новые данные подтверждают их использование в группах высокого риска, таких как пожилые люди, при почечной недостаточности, заболеваниях периферических сосудов в контексте кардиомиопатий [21]. В нескольких отчетах о клинических случаях показано, что ПОАК могут быть такими же эффективными и безопасными, как варфарин, в предотвращении кардиоэмболических событий у пациентов с НКМП [22]. Что касается тромбоза ЛЖ, долгосрочное назначение варфарина по-прежнему является наиболее часто используемой терапевтической стратегией. В многоцентровом исследовании с участием пациентов с тромбами ЛЖ лечение ПОАК ассоциировалось с более высоким риском тромбоэмболических осложнений по сравнению с варфарином [23].

В настоящее время нет убедительных данных об использовании ПОАК у пациентов с НКМП и тромбозом ЛЖ и необходимы дальнейшие исследования. На самом деле, несколько последних исследований показали, что ПОАК представляют собой новую многообещающую стратегию лечения тромбов ЛЖ. Еще одним дискуссионным вопросом является необходимость пероральной антикоагулянтной терапии у пациентов с НКМП, у которых имеется только дисфункция ЛЖ. Хотя в общей популяции тромбоэмболический риск прямо пропорционален тяжести дисфункции ЛЖ, текущие данные не рекомендуют длительную антикоагулянтную терапию [24].

Несмотря на это, пациентов с НКМП с дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом следует рассматривать как группу высокого риска тромбоэмболических осложнений [16]. Более того, в недавнем метаанализе пациенты с НКМП с дисфункцией ЛЖ и наличием фиброза миокарда на МРТ сердца сравнивались с пациентами без фиброза; у пациентов с фиброзом миокарда чаще наблюдались неблагоприятные события, включая инсульт [25].

В итоге пришли к выводу о том, что длительная пероральная антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с НКМП с ФП и тромбоэмболическими событиями в анамнезе и представляется целесообразной у пациентов с НКМП с дисфункцией миокарда ЛЖ.

Что касается пациентов с НКМП без ФП, систолической дисфункции и/или желудочкового тромбоза, то текущие данные свидетельствуют о том, что НКМП сама по себе является тромбоэмболическим субстратом, поскольку молодые пациенты без других сердечно-сосудистых факторов риска перенесли инсульт [26]. Таким образом, несмотря на то что профилактическая терапия тромбоэмболических осложнений у этих пациентов еще не рекомендована, использование антикоагулянтной терапии может быть рассмотрено у пациентов с CHADS2 ≥ 2 балла.

Схема, обобщающая текущие и потенциальные показания к антикоагулянтной терапии у пациентов с НКМП, представлена на рисунке.

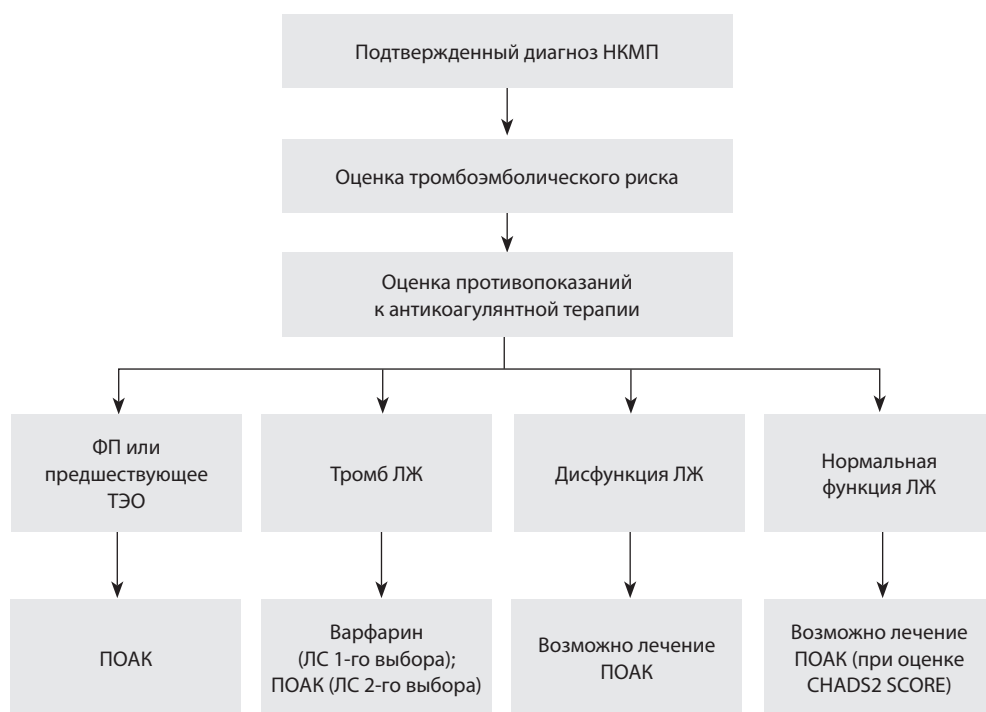


Схема стратегии антикоагулянтной терапии пациентов с НКМП
Scheme of anticoagulant strategies for patients with NCCM

Антикоагулянтная терапия обязательна у всех пациентов с НКМП и ФП, тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе и тромбозом ЛЖ, тогда как ее следует рассматривать у пациентов с дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом [14]. У пациентов с сохраненной геометрией и функцией ЛЖ предлагается более эффективная стратификация тромбоэмболического риска путем оценки шкалы CHADS₂. По мнению большинства исследователей, использование ПОАК следует принимать во внимание у всех пациентов с НКМП при отсутствии противопоказаний и после тщательной оценки каждого отдельного случая, в основном из-за большой ожидаемой продолжительности жизни пациентов, снижения риска кровотечения и большой приверженности и настойчивости терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стратификация риска тромбоэмболических осложнений путем выявления новых предикторов для идентификации пациентов высокого риска и своевременного применения антикоагулянтной терапии в белорусской когорте пациентов с НКМП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В РНПЦ «Кардиология» в течение 3 лет проспективно наблюдаются 216 пациентов с НКМП, 140 мужчин и 76 женщин, медиана возраста 39 (30; 50) лет.

Критериями включения в исследование были следующие характеристики: 1) наличие критериев некомпактного миокарда по данным двух методов визуализации: ЭхоКГ-критериев Jenni и соавт. [27], включающих соотношение некомпактного (NC) и компактного (C) слоев NC/C >2,0 в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличие >2 трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью по данным цветного доплеровского анализа; МРТ-критериев (S. Petersen) при конечно-диастолическом соотношении NC/C $\geq 2,3$ в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям МРТ-изображения [28] и доли некомпактного миокарда >20% согласно критериям A. Jaquier [29]; 2) отсутствие признаков других кардиомиопатий (КМП). Пациентов не включали в исследование, если: 1) они были в возрасте младше 18 лет на момент включения в исследование; 2) прошло менее 6 месяцев от момента вступления в исследование; 3) они исходно были с симптомами СН III–IV ФК NYHA. Все участники дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-инструментальное обследование помимо стандартных методов (осмотр, сбор индивидуального и семейного анамнеза, электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру) включало эхокардиографию (ЭхоКГ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) с отсроченным контрастированием. Эхокардиографическое исследование проводилось на сканере экспертного класса IE-33 фирмы Philips и Vivid 7 фирмы General Electric в соответствии с объединенными рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии по количественной оценке структуры и функции камер сердца [30].

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием катушек Body 18 и электрокардиографической синхронизацией. Протокол МР-сканирования включал градиент-эхо последовательности с яркой кровью в кинорежиме (True Fast Imaging with Steady-state Precession)



для морфологической и функциональной оценки, градиент-эхо последовательности инверсия – восстановление (Phase-Sensitive Inversion Recovery) с отсроченным контрастированием через 10 минут. При контрастировании внутривенно вводили парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния Gd DTPA-BMA (омнискан, GE Healthcare Nycomed) в расчете 0,1 ммоль/кг. Изображения анализировали на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ-исследования сердца (Syngo.via – Siemens, Германия).

За период наблюдения из общего числа пациентов с НКМП (n=216) тромбоэмболические осложнения были зарегистрированы у 20 (9,3%) исследуемых.

Включенные в исследование пациенты принимали бета-адреноблокаторы (73,6%), антагонисты ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина II (39,4%), сакубитрил/валсартан (21,8%), петлевые диуретики (24,1%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (48,1%), непрямые антикоагулянты (ривароксабан) (24,5%) и варфарин (12,9%). Показаниями к антикоагулянтной терапии были: наличие ФП, тромбоэмболические события в анамнезе, тромб ЛЖ и ФВ ЛЖ <40%.

Конечные точки исследования включали тромбоэмболические события (тромбоэмболический инсульт или транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболический инфаркт миокарда, тромбоэмболия периферических артерий).

Статистический анализ

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью пакетов STATISTICA 12 и SPSS 23. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка.

Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента, критерий Манна – Уитни, медианный критерий. Дескриптивные статистики в тексте представлены как медиана и межквартильный размах (Me [IQR]) для количественных показателей. Качественные показатели представлены частотами и процентами. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и одним (при однофакторном анализе) или подмножеством (при многофакторном анализе) количественных и качественных признаков проводился с использованием модели логистической регрессии.

Для прогнозирования риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценки влияния независимых переменных на этот риск использовался регрессионный анализ Кокса.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения (медиана 36 месяцев (от 6 до 72)) из 216 пациентов с НКМП тромбоэмболические события зарегистрированы у 20 (9,3%) человек (табл. 1).

Для анализа факторов, ассоциированных с неблагоприятными тромбоэмболическими событиями и исходами, был проведен однофакторный регрессионный анализ (табл. 2).

Таблица 1

Частота клинических конечных точек у пациентов с НКМП

Table 1

Clinical endpoints in patients with NCCM

Клинические конечные точки	Все пациенты с НКМП, n=216	Группа пациентов с ФП, n=54	Группа пациентов без ФП, n=162	p
Тромбоэмболические события	20 (9,3)	11 (20,4)	9 (5,6)	0,001
Эмболический инсульт	5 (2,3)	4 (7,4)	1 (0,6)	0,0008
Внутрисердечный тромбоз	9 (4,2)	7 (12,9)	2 (1,2)	0,0001
Периферические тромбозы	12 (5,6)	5 (9,3)	7 (4,3)	0,1720

Примечания: НКМП – некомпактная кардиомиопатия; ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов с учетом конечных точек

Table 2

Clinical characteristics of patients taking into account endpoints

Исходные параметры	Пациенты с тромбоэмболическими событиями (n=20)		
	Характеристика	ОР (95% ДИ)	p
Клинические характеристики			
Возраст постановки диагноза, лет, Me (IQR)	40,5 (33,3; 48,7)	–	0,2127
ФК СН NYHA, n (%): – I – II	1 (5) 19 (95)	4,8 (3,4; 7,5)	0,0001
ФП, n (%)	11 (55)	9,1 (3,2; 26,0)	0,0002
Неустойчивая ЖТ, n (%)	6 (30)	1,9 (0,7; 5,9)	0,2239
Показатели ЭхоКГ			
иОЛП, мл/м ² , Me (IQR)	59 (40,4; 77,7)	1,04 (1,01; 1,06)	0,0005
Число пациентов с ФВ ЛЖ <50%, n (%)	16 (80)	1,97 (1,4; 2,7)	0,0003
КДР ЛЖ, мм, Me (IQR)	66 (60; 70)	1,2 (1,08; 1,29)	0,0001
КСР ЛЖ, мм, Me (IQR)	55 (48; 63)	1,15 (1,08; 1,23)	0,0001
Показатели МРТ			
ФВ ЛЖ ≤50%, n (%)	18 (90)	2,4 (1,8; 3,2)	0,0001
Наличие фиброза, n (%)	13 (65)	3,8 (1,4; 10,3)	0,0073

Примечания: НКМП – некомпактная кардиомиопатия; n – количество пациентов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; IQR – межквартильный размах; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК СН NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; ФП – фибрилляция предсердий; ЖТ – желудочковая тахикардия; иОЛП – индекс объема левого предсердия; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; МРТ – магнитно-резонансная томография сердца; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография.

Факторами риска ТЭО являлись следующие характеристики: ФК СН II при исходном обследовании (ОР 4,8; 95% ДИ 3,4–7,5; p=0,0001), наличие ФП (ОР 9,1; 95% ДИ 3,2–26,0; p=0,0002), иОЛП (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01–1,06; p=0,0005), КДР ЛЖ (ОР 1,2; 95% ДИ 1,08–1,29; p=0,0001), КСР ЛЖ (ОР 1,15; 95% ДИ 1,08–1,23; p=0,0001), число пациентов с ФВ ЛЖ <50% (ОР 2,4; 95% ДИ 1,8–3,2; p=0,0001) и наличие фиброза миокарда (ОР 3,8; 95% ДИ 1,4–10,3; p=0,007) по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием.

Таблица 3
Многофакторный анализ в группе пациентов с ТЭО
Table 3
Multivariate analysis in the group of patients with thromboembolic events

	Beta	p-value	ОР (95% ДИ)
Const.B0	-5,59	<0,0001	
ФВ ЛЖ <50% (МРТ)	2,59	0,0030	13,4 (2,4; 75,2)
ФП	2,41	0,0006	11,1 (2,8; 44,6)
иОЛП >43 мл/м ²	0,03	0,0417	1,03 (1,0; 1,05)

Примечания: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; иОЛП – индекс объема левого предсердия; МРТ – магнитно-резонансная томография сердца.

По результатам проведенного однофакторного анализа методом пошагового включения были отобраны наиболее значимые факторы риска развития неблагоприятных событий и проведен многофакторный анализ в группе пациентов с ТЭО (табл. 3).

Многофакторный анализ в группе пациентов с ТЭО показал, что наиболее значимыми предикторами развития ТЭО являются ФВ ЛЖ <50% по данным МРТ сердца (ОР 13,4; 95% ДИ 2,4–75,2; $p=0,003$), наличие ФП (ОР 11,1; 95% ДИ 2,8–44,6; $p=0,0006$) и увеличение иОЛП >43 мл/м² (ОР 1,03; 95% ДИ 1,0–1,05; $p=0,03$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной когорте пациентов с НКМП за период наблюдения из общего числа пациентов с НКМП ($n=216$) тромбоэмболические осложнения были зарегистрированы у 20 (9,3%) исследуемых, в том числе тромбоэмболический инсульт – у 5 (2,3%), внутрисердечный тромбоз – у 9 (4,2%) и периферические тромбозы – у 12 (5,6%).

Из 20 пациентов с ТЭО у 11 (5,1%) была зарегистрирована ФП, у 9 (4,2%) за период наблюдения ФП не регистрировали, определяли выраженную систолическую дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ <45%). Независимыми факторами риска развития ТЭО в данной когорте по данным многофакторного анализа являются: ФВ ЛЖ <50%, наличие ФП и увеличение показателя иОЛП >43 мл/м². По данным последнего метаанализа, 3,1% пациентов с НКМП имели ТЭО с частотой 0,55 события на 100 человеко-лет: у 12 (2,1%) лиц регистрировались тромбоэмболические инсульты, у 5 (0,9%) пациентов – эмболические транзиторные ишемические атаки и у 1 (0,2%) была периферическая тромбоэмболия. При многофакторном анализе независимыми факторами, ассоциированными с ТЭО, были систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ) (ОР 1,04; $p=0,049$) и передне-задний диаметр левого предсердия (ПЗР ЛП) при ТТ ЭхоКГ (ОР 1,06; $p=0,014$) [31]. В отличие от этих работ, в проведенном исследовании продемонстрировано, что показатель иОЛП может быть более надежным предиктором риска развития ТЭО (ОР 1,03; 95% ДИ 1–1,05; $p=0,071$) у пациентов с НКМП, чем стандартно измеряемый диаметр ЛП.

Наличие LGE по данным МРТ с отсроченным контрастированием в данной когорте пациентов с НКМП при однофакторном анализе было статистически значимым фактором риска развития ТЭО (ОР 3,8; 95% ДИ 1,4–10,3; $p=0,0073$). Однако многофакторный анализ не показал, что наличие LGE является независимым фактором

неблагоприятного прогноза. До сих пор существует несколько исследований о роли LGE как предиктора неблагоприятных кардиальных событий и исходов, однако результаты их противоречивы [32]. Важно отметить, что в метаанализе Grigoratos и соавт. показали, что прогноз у пациентов с НКМП без наличия LGE лучше, чем у пациентов с LGE [25].

Таким образом, применение разработанных предикторов для выявления пациентов высокого риска ТЭО позволяет своевременно назначать антикоагулянтную терапию пациентам с НКМП.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследуемой когорте пациентов с НКМП ТЭО встречались у 20 (9,3%) человек. При своевременном выявлении пациентов высокого риска развития ТЭО и применении пероральной антикоагулянтной терапии у остальных пациентов с НКМП на фоне проводимого лечения течение заболевания не осложнялось тромбоэмболическими событиями. Таким образом, основываясь на последних данных литературы и нашем клиническом опыте, ПОАК можно использовать в качестве лекарственных средств первого выбора.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arbustini E., Weidemann F., Hall J. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1840–50. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.030
2. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G.; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. 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
3. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270–6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342
4. Aras D., Tufekcioglu O., Ergun K. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults' long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006;12(9):726–33. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.08.002
5. Towbin J.A., Lorts A., Jefferies J.L. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813–25. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61282-4
6. Stöhlberger C., Wegner C., Finsterer J. CHADS₂- and CHA₂DS₂-VASc scores and embolic risk in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(6):709–12. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.014
7. van Waning J.L., Caliskan K., Hoedemaekers Y.M. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):711–722. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.019
8. Benjamin M.M., Khetan R.A., Kowal R.C., Schussler J.M. Diagnosis of left ventricular noncompaction by computed tomography. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2012;25(4):354–6. doi: 10.1080/08998280.2012.11928875
9. Stähli B.E., Gebhard C., Biaggi P. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2477–81. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.095
10. Stöhlberger C., Blazek G., Winkler-Dworak M., Finsterer J. Atrial fibrillation in left ventricular noncompaction with and without neuromuscular disorders is associated with a poor prognosis. *Int J Cardiol*. 2009;133(1):41–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.11.099
11. Brescia S.T., Rossano J.W., Pignatelli R. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation*. 2013;127(22):2202–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002511
12. Asfalou I., Boulaamayi S., Raisouni M. Left ventricular noncompaction-A rare form of cardiomyopathy: Revelation modes and predictors of mortality in adults through 23 cases. *J Saudi Heart Assoc*. 2017;29(2):102–109. doi: 10.1016/j.jsha.2016.02.004
13. Stöhlberger C., Blazek G., Gessner M. Neuromuscular comorbidity, heart failure, and atrial fibrillation as prognostic factors in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Herz*. 2015;40(6):906–11. doi: 10.1007/s00059-015-4310-7
14. Towbin J.A., McKenna W.J., Abrams D.J. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301–e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007
15. Fleddermann A.M., Hayes C.H., Magalski A., Main M.L. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants in Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Am J Cardiol*. 2019;124(3):367–372. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.009
16. Stöhlberger C., Blazek G., Dobias C. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):1021–3. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.039
17. Oechslin E., Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011;32(12):1446–56. doi: 10.1093/eurheartj/ehq508

18. Udeoji D.U., Philip K.J., Morrissey R.P. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: updated review. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7(5):260–73. doi: 10.1177/1753944713504639
19. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
20. Lavalle C., Di Lullo L., Bellasi A. Adverse Drug Reactions during Real-Life Use of Direct Oral Anticoagulants in Italy: An Update Based on Data from the Italian National Pharmacovigilance Network. *Cardiorenal Med.* 2020;10(4):266–276. doi: 10.1159/000507046
21. Yang H., Bouma B.J., Dimopoulos K. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for thromboembolic prevention, are they safe in congenital heart disease? Results of a worldwide study. *Int J Cardiol.* 2020;299:123–130. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.06.014
22. Li T., Mendoza L., Chan W., McFarlane I.M. Non-Compaction Cardiomyopathy Presented with Atrial Fibrillation: A Case Report and Literature Review. *Am J Med Case Rep.* 2020;8(9):281–283.
23. Robinson A.A., Trankle C.R., Eubanks G. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiology.* 2020;5(6):685–692. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0652
24. Hays A.G., Sacco R.L., Rundek T. Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Stroke.* 2006;37(7):1715–9. doi: 10.1161/01.STR.0000227121.34717.40
25. Grigoratos C., Barison A., Ivanov A. Meta-Analysis of the Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement and Global Systolic Impairment in Left Ventricular Noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(11 Pt 1):2141–2151. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.029
26. Sahin S., Sekban A., Ayalp S., Karsidag S. An unusual cause of cardioembolic stroke: isolated left ventricular noncompaction. *Neurologist.* 2008;14(2):125–7. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181618b08
27. Jenni R., Oechslin E., Schneider J. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society).* 2001;86(6):666–71.
28. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F. 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
29. Jacquier A., Thuny F., Jop B. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *European Heart Journal.* 2010;31(9):1098–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehp595
30. Lang R., Bierig M., Devereux R. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440–63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005
31. Casas G., Limeres J., Oristrell G. Clinical Risk Prediction in Patients With Left Ventricular Myocardial Noncompaction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(7):643–662. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.016
32. Andreini D., Pontone G., Bogaert J. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Noncompaction: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(20):2166–2181. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.053