

Прогностическая роль фибрилляции предсердий у пациентов с некомпактной кардиомиопатией

Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Мельникова О. П., Севрук Т. В., Ефимова А. А.

Цель. Оценить прогностическую роль фибрилляции предсердий (ФП) как предиктора неблагоприятных событий и исходов в когорте пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМП).

Материал и методы. Обследовано 216 пациентов с НКМП (140 мужчин и 76 женщин, медиана возраста 39 (30; 50) лет). Всем пациентам помимо традиционных клинических методов исследования выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием гадолинием. Конечные точки исследования включали прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) до ХСН III функционального класса (ФК) NYHA с необходимостью госпитализации, желудочковые тахикардии и тромбозомболические осложнения (ТЭО).

Результаты. У 54 из 216 (23,6%) регистрировали ФП, из них у 18 пациентов — пароксизмальную форму ФП, у 16 — персистирующую и у 20 — постоянную форму ФП. За период наблюдения (медиана наблюдения 36 (6; 72) мес.) у 98 из 216 (45,4%) пациентов с НКМП были зарегистрированы неблагоприятные события и исходы: у 16 (7,4%) — желудочковые тахикардии, из них у 12 (5,6%) — внезапная сердечная смерть с успешной реанимацией и имплантацией имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, у 62 (28,7%) пациентов ХСН прогрессировала до ФК III-IV по NYHA, ТЭО — у 20 (9,3%) лиц. Частота неблагоприятных кардиальных событий была значимо выше у пациентов с ФП (74,1% vs 35,8%, $\chi^2=23,93$, $p<0,001$) по сравнению с пациентами без ФП, в т.ч. частота ТЭО (20,4% vs 5,6%, $\chi^2=10,58$, $p=0,002$) и частота прогрессирования ХСН до III ФК (46,3% vs 22,8%, $\chi^2=10,9$, $p=0,002$).

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми предикторами риска прогрессирования ХСН являлись: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $<50\%$ по данным МРТ сердца (отношение рисков (ОР) 95,8; 95% доверительный интервал (ДИ): 10,2-898,6; $p=0,0001$), наличие ФП (ОР 8,2; 95% ДИ: 2,2-31,3; $p=0,0022$) и индекс объема левого предсердия (иОЛП) >43 мл/м² (ОР 5,2; 95% ДИ: 2,1-12,8; $p=0,0004$); предикторами риска ТЭО были: наличие ФП (ОР 6,5; 95% ДИ: 2,0-20,8; $p=0,0020$) и иОЛП >43 мл/м² (ОР 6,0; 95% ДИ: 1,8-19,7; $p=0,036$). Ассоциации ФП с развитием желудочковых тахикардий в исследуемой когорте пациентов с НКМП выявлено не было. Предикторами риска развития желудочковых тахикардий были: ФВ ЛЖ $<50\%$ (ОР 4,5; 95% ДИ: 2,9-50,4; $p=0,0241$) и наличие неустойчивой желудочковой тахикардии (ОР 3,5; 95% ДИ: 1,3-9,3; $p=0,0139$).

Заключение. В представленном исследовании показано, что наряду с традиционным предиктором риска развития неблагоприятных событий у пациентов с НКМП (ФВ ЛЖ $<50\%$) выявленные дополнительные предикторы (наличие ФП и иОЛП >43 мл/м²) могут быть применены для идентификации пациентов высокого риска развития осложненного течения НКМП для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, прогноз неблагоприятных событий.

Отношения и деятельность: нет.

ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск, Беларусь.

Комиссарова С. М. — д.м.н., доцент, г.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9917-5932, Ринейская Н. М.* — аспирант, м.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-1986-1367, Мельникова О. П. — с.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-3224-4371, Севрук Т. В. — зав. отделением ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-3634-0616, Ефимова А. А. — врач лучевой диагностики рентгеновского отделения, ORCID: 0000-0003-2424-6104.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nadya.rin@gmail.com

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ОР — отношение рисков, ПЗР — передне-задний размер, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — позднее усиление гадолиния, late gadolinium enhancement, NC/C — соотношение некомпактного к компактному слою миокарда, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 18.03.2023

Рецензия получена 23.06.2023

Принята к публикации 11.08.2023



Для цитирования: Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Мельникова О. П., Севрук Т. В., Ефимова А. А. Прогностическая роль фибрилляции предсердий у пациентов с некомпактной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5406. doi:10.15829/1560-4071-2023-5406. EDN UANUVC

Prognostic role of atrial fibrillation in patients with non-compaction cardiomyopathy

Komissarova S. M., Rineyskaya N. M., Melnikova O. P., Sevruk T. V., Efimova A. A.

Aim. To evaluate the prognostic role of atrial fibrillation (AF) as a predictor of adverse events and outcomes in a cohort of patients with non-compaction cardiomyopathy (NCCM).

Material and methods. We examined 216 patients with NCCM (140 men and 76 women, median age, 39 (30; 50) years). In addition to traditional clinical methods, all patients underwent late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI). The endpoints of the study included progression of

NYHA class III heart failure (HF) with the need for hospitalization, ventricular tachyarrhythmias, and thromboembolic events (TEEs).

Results. There were 54 out of 216 (23,6%) patients with AF, of which 18 had paroxysmal AF, 16 — persistent AF, and 20 — permanent AF. During the follow-up period (median follow-up, 36 (6; 72) months), 98 out of 216 (45,4%) patients with NCCM had adverse events and outcomes as follows: 16 (7,4%) had ventricular tachyarrhythmias, of which 12 (5,6%) — sudden cardiac death with successful

resuscitation and implantation of an implantable cardioverter-defibrillator; 62 (28,7%) patients had NYHA III-IV class HF progression; 20 (9,3%) patients had TEEs. The rate of adverse cardiac events was significantly higher in patients with AF (74,1% vs 35,8%, $\chi^2=23,93$, $p<0,001$) compared with patients without AF, including the incidence of TEEs (20,4% vs 5,6%, $\chi^2=10,58$, $p=0,002$) and HF progression to class III (46,3% vs 22,8%, $\chi^2=10,9$, $p=0,002$).

Multivariate analysis showed that the following most significant predictors of HF progression risk: left ventricular ejection fraction (LVEF) $<50\%$ according to cardiac MRI (hazard ratio (HR), 95,8; 95% confidence interval (CI), 10,2 - 898,6; $p=0,0001$), presence of AF (HR, 8,2; 95% CI, 2,2-31,3; $p=0,0022$) and left atrial volume index (LAVI) >43 ml/m² (HR, 5,2; 95% CI, 2,1-12,8; $p=0,0004$); predictors of TEE risk were the presence of AF (HR, 6,5; 95% CI, 2,0-20,8; $p=0,0020$) and LAVI >43 ml/m² (HR, 6,0; 95% CI, 1,8-19,7; $p=0,036$). No association of AF with ventricular tachyarrhythmias was found in the study cohort of patients with NCCM. Predictors of ventricular tachyarrhythmias were LVEF $<50\%$ (HR, 4,5; 95% CI, 2,9-50,4; $p=0,0241$) and the presence of non-sustained ventricular tachycardia (HR, 3,5; 95% CI, 1,3-9,3 $p=0,0139$).

Conclusion. The present study shows that, along with the traditional predictor of adverse events in patients with NCCM (LVEF $<50\%$), the identified additional predictors (AF and LAVI >43 ml/m²) can be used to identify patients at high risk of complicated NCCM for the timely prevention and treatment.

Keywords: non-compaction cardiomyopathy, atrial fibrillation, prediction of adverse events.

Relationships and Activities: none.

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus.

Komissarova S. M. ORCID: 0000-0001-9917-5932, Rineyskaya N. M.* ORCID: 0000-0002-1986-1367, Melnikova O. P. ORCID: 0000-0002-3224-4371, Sevrjuk T. V. ORCID: 0000-0003-3634-0616, Efimova A. A. ORCID: 0000-0003-2424-6104.

*Corresponding author:
nadya.rin@gmail.com

Received: 18.03.2023 **Revision Received:** 23.06.2023 **Accepted:** 11.08.2023

For citation: Komissarova S. M., Rineyskaya N. M., Melnikova O. P., Sevrjuk T. V., Efimova A. A. Prognostic role of atrial fibrillation in patients with non-compaction cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5406. doi:10.15829/1560-4071-2023-5406. EDN UANUVU

Ключевые моменты

- Развитие фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМП) является независимым предиктором риска неблагоприятных событий, связанных с тромбоэмболическими осложнениями.
- Наряду с традиционными предикторами развития неблагоприятных событий у пациентов с НКМП выявлены дополнительные предикторы (наличие ФП и индекс объема левого предсердия >43 мл/м²), которые могут быть применены для идентификации групп высокого риска развития осложненного течения НКМП и своевременного проведения им лечебно-профилактических мероприятий.

Key messages

- The development of atrial fibrillation (AF) in patients with non-compaction cardiomyopathy (NCCM) is an independent predictor of the risk of adverse events associated with thromboembolic events.
- Along with the traditional predictors of adverse events in patients with NCCM, additional predictors (AF and left atrial volume index >43 ml/m²) have been identified, which can be used to identify high-risk groups for complicated NCCM for the timely prevention and treatment.

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 не известна и составляет примерно от 0,014% до 1,3% среди взрослых пациентов при проведении эхокардиографического исследования [4]. Оценка распространенности

зависит от метода исследования и от критериев диагностики, используемых при визуализации сердца. В Kovacevic-Preradovic T, et al. сообщалось о распространенности 3% фенотипа НКМП среди 960 пациентов старше 18 лет с симптомами сердечной недостаточности (СН), причем большинство исследуемой популяции были мужчины [5].

Пациенты с НКМП имеют широкий спектр клинических проявлений — от бессимптомной формы до симптомов тяжелой СН, от клинически незначимых нарушений ритма до жизнеугрожающих аритмий, фибрилляции предсердий (ФП) и тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

ФП является наиболее распространенной суправентрикулярной аритмией, встречающейся примерно у 25-30% пациентов с НКМП. По данным исследования Stöllberger C, et al. из 102 пациентов с НКМП, диагностированных с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), у 15% была выявлена постоянная форма ФП [6]. В нескольких исследованиях сообщалось о распространенности ФП при НКМП от 1 до

29% [7]. В исследовании Stöllerger C, et al. сообщалось, что у пациентов с НКМП возникновение ФП является предиктором кардиальной смертности (отношение рисков (ОР) 3,26), особенно если она связана с наличием у пациентов симптомов СН и нервномышечных расстройств [8].

Факторы риска (ФР) неблагоприятных событий у пациентов с НКМП и ФП до настоящего времени не были достаточно оценены. Исследования Stöllerger C, et al. обнаружили, что пациенты с НКМП, у которых развивается ФП, имели более высокую распространенность клапанных аномалий, более обширную зону некомпактного миокарда и худшую систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), чем пациенты без ФП [6, 8].

Патофизиологические механизмы ФП при НКМП обусловлены, с одной стороны, морфологическими особенностями, лежащими в основе некомпактного миокарда, с наличием глубоких межтрабекулярных углублений, вызывающих застой крови, что может привести к образованию тромбов даже при отсутствии желудочковой дисфункции [9]. С другой стороны, структурные изменения, обусловленные дилатацией предсердий из-за систолической дисфункции и недостаточности атриоventрикулярных клапанов могут способствовать развитию ФП [6]. Сопутствующая миопатия и/или изменение ионных каналов также являются предполагаемыми причинами возникновения ФП у пациентов с НКМП [10].

Цель настоящего исследования: оценить прогностическую роль ФП как предиктора неблагоприятных событий и исходов в когорте пациентов с НКМП.

Материал и методы

В РНПЦ "Кардиология" в течение 3 лет (медиана 36 мес. (от 6 до 72)) проспективно наблюдались 216 пациентов с НКМП (140 мужчин и 76 женщин, медиана возраста 39 (30; 50) лет), из них у 98 (45,4%) диагностирован изолированный фенотип, у 104 (48,1%) лиц — дилатационный фенотип; у 14 (6,5%) — гипертрофический фенотип. Систолическая дисфункция ЛЖ при включении в исследование (фракция выброса (ФВ) ЛЖ <50%) выявлена у 134 (62%) пациентов по данным ЭхоКГ и у 141 (65,3%) лица по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

У 54 (25%) обнаружена ФП, у остальных 162 (75%) ФП не выявлена. У 18 пациентов регистрировалась пароксизмальная форма ФП, у 16 — персистирующая и у 20 — постоянная форма ФП.

Критериями включения в исследование были следующие характеристики: наличие критериев некомпактного миокарда по данным двух методов визуализации: ЭхоКГ-критериев Jenni R, et al. [11],

включающих соотношение некомпактного (NC) и компактного (C) слоев $NC/C > 2,0$ в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличия >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 [12] и доли некомпактного миокарда >20%, согласно критериям A. Jaquier [13]. Пациентов не включали в исследование, если они: 1) были в возрасте младше 18 лет на момент включения в исследование; 2) перенесли тромбоэмболические события до включения в исследование; 3) исходно были с симптомами хронической СН (ХСН) функционального класса (ФК) III-IV по NYHA. Все участники дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-инструментальное обследование помимо стандартных методов обследования (осмотр, сбор индивидуального и семейного анамнеза, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру) выполняли ЭхоКГ и 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 [14].

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 кино-режиме (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 мин. 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) у 98 (45,4%) были зарегистрированы неблагоприятные события и исходы, в т.ч. у 16 (7,4%) лиц — желудочковые тахикардии, включая внезапную сердечную смерть (ВСС) аритмогенно-

Таблица 1

**Клиническая и структурно-функциональная характеристика пациентов с НКМП
с наличием и отсутствием ФП при исходном обследовании**

Исходные параметры	Все пациенты с НКМП, n=216	Группа пациентов с ФП, n=54	Группа пациентов без ФП, n=162	p-уровень, группы без/с ФП
Клинические характеристики				
Возраст установки диагноза, лет	39 (30; 50)	42 (36; 50)	37 (27; 51)	0,0282
Пол, n (%)				
ж	76 (35,2)	15 (27,8)	61 (37,7)	$\chi^2=1,3$
м	140 (64,8)	39 (72,2)	101 (62,3)	$p^*=0,1896$
ФК СН NYHA, n (%)				
I	72 (33,3)	7 (13)	65 (40,1)	$\chi^2=13,4$
II	144 (66,7)	47 (87)	97 (59,9)	$p^*=0,0002$
Наличие устойчивой ЖТ, n (%)	16 (7,4)	4 (7,4)	12 (7,4)	$\chi^2=0,09$ $p^*=0,9977$
Наличие неустойчивой ЖТ, n (%)	75 (34,7)	24 (44,4)	51 (31,5)	$\chi^2=3,0$ $p^*=0,0841$
Показатели ЭхоКГ				
ПЗР ЛП, мм	41 (35; 48)	48 (40; 50,5)	39 (34; 45)	0,00002
иОЛП, мл/м ²	40 (30; 57)	53 (41; 69)	37 (29,2; 53,4)	0,0004
ФВ ЛЖ, %	43 (30; 55)	33 (26; 48)	45 (34; 57)	0,0007
Число пациентов с ФВ ЛЖ <50%	134 (62)	40 (74,1)	94 (58)	$\chi^2=4,4$ $p^*=0,0361$
КДР ЛЖ, мм	60 (55; 67)	62 (57; 69)	60 (54,7; 67)	0,1204
КСР ЛЖ, мм	48 (38; 57)	51 (41; 60)	45 (37; 56)	0,0449
иКДО ЛЖ, мл/м ²	86,2 (66,4; 115,5)	95 (68; 117)	85 (65,2; 112,7)	0,3171
иКСО ЛЖ, мл/м ²	49,4 (28,8; 82,4)	61 (33; 89)	45 (27,9; 78,8)	0,1022
СДЛА, мм рт.ст.	28 (22,5; 37)	35 (27; 39,5)	26 (22; 34)	0,0013
Показатели МРТ сердца				
ФВ ЛЖ, %	41 (30; 55)	35 (24; 46)	43 (32; 56)	0,0048
Число пациентов с ФВ ЛЖ <50%	141 (65,3)	42 (77,8)	99 (61,1)	$\chi^2=4,9$ $p^*=0,0263$
Наличие фиброза, n (%)	96 (44,4)	33 (61,1)	63 (38,9)	$\chi^2=8,1$ $p^*=0,005$
% массы фиброза	25 (5,7; 25)	25 (8; 25)	20 (5,5; 25)	0,0045

Примечания: p — U-критерий Манна-Уитни, p* — критерий хи-квадрат с поправкой Йетса, данные представлены в виде Me (IQR) для количественных переменных и в виде n (%) для категориальных переменных, n — количество пациентов.

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, иКДО ЛЖ — индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, иКСО ЛЖ — индекс конечно-систолического объема левого желудочка, иОЛП — индекс объема левого предсердия, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ПЗР ЛП — передне-задний размер левого предсердия, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК СН NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

го генеза с успешной реанимацией и имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) — у 12 (5,6%) лиц, у 62 (28,7%) пациентов ХСН прогрессировала до ФК III-IV по NYHA, ТЭО — 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%), дигоксин (3,2%), непрямые антикоагулянты (ривароксабан) (24,5%) и варфарин (12,9%). Показаниями к антикоагулянтной терапии были: наличие ФП, тромбоэмболических событий в анамнезе, тромб ЛЖ и ФВ ЛЖ <40%.

Конечные точки исследования. Конечные точки исследования включали:

- 1) Прогрессирование ХСН, требующее госпитализации;
- 2) Жизнеугрожающие желудочковые тахикардии (устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ)/фибрилляция желудочков, требующие имплантации ИКД, ВСС аритмогенного генеза с успешной реанимацией);
- 3) Тромбоэмболические события (тромбоэмболический инсульт, внутрисердечный тромбоз, тромбоэмболия периферических артерий).

Статистический анализ. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью пакетов STATISTICA-12 и SPSS-23. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке ну-

Таблица 2

Частота клинических конечных точек у пациентов с НКМП

Клинические конечные точки	Все пациенты с НКМП, n=216	Группа пациентов с ФП, n=54	Группа пациентов без ФП, n=162	χ^2 с поправкой Йетса и p-уровень
I ХСН, требующая госпитализации, n (%)	62 (28,7)	25 (46,3)	37 (22,8)	$\chi^2=10,9$ p=0,002
II Желудочковые аритмии, n (%)	16 (7,4)	4 (7,4)	12 (7,4)	$\chi^2=0,09$ p=0,9977
ВСС с успешной реанимацией	12 (5,6)	2 (3,7)	10 (6,2)	$\chi^2=0,118$ p=0,732
Устойчивая ЖТ	16 (7,4)	4 (7,4)	12 (7,4)	$\chi^2=0,09$ p=0,9977
Неустойчивая ЖТ	75 (34,7)	24 (44,4)	51 (31,5)	$\chi^2=3,0$ p=0,0841
Имплантация ИКД	12 (5,6)	2 (3,7)	10 (6,2)	$\chi^2=0,118$ p=0,732
III Тромбоэмболические осложнения, n (%)	20 (9,3)	11 (20,4)	9 (5,6)	$\chi^2=10,58$ p=0,002
Эмболический инсульт	5 (2,3)	4 (7,4)	1 (0,6)	$\chi^2=5,53$ p=0,019
Внутрисердечный тромбоз	9 (4,2)	7 (12,9)	2 (1,2)	$\chi^2=11,17$ p<0,001
Периферические тромбозы	12 (5,6)	5 (9,3)	7 (4,3)	$\chi^2=1,88$ p=0,171
Все события	98 (45,4)	40 (74,1)	58 (35,8)	$\chi^2=23,93$ p<0,001

Примечание: p — критерий хи-квадрат Пирсона, данные представлены в виде n (%), n — количество пациентов.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая недостаточность.

левых 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: критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса, 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) количественных и качественных признаков проводился с использованием модели логистической регрессии.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов с НКМП с наличием и отсутствием ФП при включении в исследование представлена в таблице 1.

Сравнительный анализ между группами пациентов с и без ФП показал значимые различия по воз-

расту (p=0,0282), ФК ХСН по NYHA (p=0,0002) и ряду структурно-функциональных параметров. Установлено, что в группе лиц с наличием ФП по данным ЭхоКГ наблюдалась дилатация левого предсердия (ЛП), что коррелировало с показателями передне-заднего раздела (ПЗР) ЛП (p=0,00002) и индексом объема ЛП (иОЛП) (p=0,0004), и выраженная систолическая дисфункция ЛЖ (p=0,0007). По данным МРТ с отсроченным контрастированием у пациентов с ФП наблюдалось более выраженное снижение систолической функции ЛЖ (p=0,0048) и чаще обнаруживался фиброз миокарда (p=0,005), с большим процентом объема, что статистически значимо отличалось от группы без ФП (p=0,0045).

За период наблюдения (медиана 36 мес. (от 6 до 72)) зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события (табл. 2).

Как представлено в таблице 2 в группе исследуемых с ФП чаще регистрировалась ХСН, требующая госпитализации (p=0,002), и значимо чаще выявлялись ТЭО (p=0,002) в виде кардиоэмболического инсульта (p=0,019) и внутрисердечного тромбоза (p<0,001). Межгрупповой сравнительный анализ не показал статистически значимых различий в развитии желудочковых тахикардий (p=0,9977). В группе пациентов с устойчивой ЖТ у 12 из 16 (75%) было зарегистрировано ВСС с успешной реанимацией и по-

Таблица 3

Клинические характеристики пациентов с учетом конечных точек

Исходные параметры	Пациенты с ХСН (n=62)			Пациенты с ЖТ (n=16)			Пациенты с эмболическими событиями (n=20)		
	Характеристика	ОР (95% ДИ)	p	Характеристика	ОР (95% ДИ)	p	Характеристика	ОР (95% ДИ)	p
Клинические характеристики									
Возраст установки диагноза, лет, Ме (IQR)	43,7 (36; 52,9)	1,02 (1,0; 1,05)	0,0128	42,3 (28,3; 50,5)	—	0,5229	40,5 (33,3; 48,7)	—	0,2127
ФК СН NYHA, n (%)									
I	1 (2)	5,9 (1,3; 10,7)	0,0001	1 (6)	3,1 (2,6; 6,4)	0,0001	1 (5)	4,8 (3,4; 7,5)	0,0001
II	61 (98)			15 (94)			19 (95)		
ФП, n (%)	25 (40)	5,1 (2,3; 10,7)	0,0001	4 (25)	2,5 (0,7; 8,8)	0,1885	11 (55)	9,1 (3,2; 26,0)	0,0002
Неустойчивая ЖТ, n (%)	32 (52)	4,9 (2,5; 9,8)	0,0001	16 (100)	5,6 (3,8; 8,3)	0,0001	6 (30)	1,9 (0,7; 5,9)	0,2239
Показатели ЭхоКГ									
иОЛП, мл/м ² , Ме (IQR)	56 (43,2; 72,7)	1,05 (1,03; 1,07)	0,0001	46 (33,3; 54,5)	—	0,1338	59 (40,4; 77,7)	1,04 (1,01; 1,06)	0,0005
Число пациентов с ФВ ЛЖ <50%, n (%)	61 (98)	102,6 (13,5; 777,2)	0,0001	13 (81)	7,3 (2,0; 27,3)	0,0029	16 (80)	6,7 (2,1; 21,6)	0,0013
КДР ЛЖ, мм, Ме (IQR)	68 (62; 72)	1,2 (1,1; 1,3)	0,0001	62 (55,5; 69,5)	1,09 (1,02; 1,17)	0,0101	66 (60; 70)	1,2 (1,08; 1,29)	0,0001
КСР ЛЖ, мм, Ме (IQR)	58 (52; 62)	1,2 (1,1; 1,3)	0,0001	48,5 (38,5; 59)	1,1 (1,04; 1,17)	0,0002	55 (48; 63)	1,15 (1,08; 1,23)	0,0001
Показатели МРТ сердца									
ФВ ЛЖ ≤50%, n (%)	61 (98)	85,9 (11,4; 649,9)	0,0001	13 (81)	6,1 (1,6; 22,8)	0,0076	18 (90)	12,7 (2,8; 57,9)	0,0012
Наличие фиброза, n (%)	38 (61)	3,2 (1,7; 6,1)	0,0002	6 (38)	—	0,7257	13 (65)	3,8 (1,4; 10,3)	0,0073

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, 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, ОР — отношение рисков, ФК СН NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности по классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, IQR — межквартильный размах, n — количество пациентов.

следующей имплантацией ИКД. В группе пациентов с ТЭО у 5 из 20 (25%) наблюдалось сочетание инсульта тромбоемболического генеза с периферическими тромбозами, у 1 (5%) исследуемого регистрировали одновременно эмболический инсульт и тромб ЛЖ.

В нашем исследовании для оценки связи изучаемых ФР с одним из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ХСН, ЖТ или ТЭО) был применен метод бинарной логистической регрессии, который позволяет проводить расчет вероятности принадлежности конкретного пациента к группе с ХСН, ЖТ или ТЭО. Нами для построения логистических уравнений использовалось 18 количественных и качественных показателей (табл. 1) в самых разнообразных сочетаниях.

На первом этапе для анализа факторов, ассоциированных с неблагоприятными событиями и исходами, был проведен однофакторный регрессионный анализ (табл. 3).

По результатам этого анализа были отобраны наиболее значимые ФР развития неблагоприятных событий. Отбор переменных для включения в модели производился с помощью оценки значимости различий между группами с наличием или отсутствием неблагоприятного события по каждому признаку.

Показатель иОЛП был предварительно категоризирован, для чего был проведен ROC-анализ (рис. 1). За

Таблица 4

Многофакторный анализ в группе пациентов с прогрессированием ХСН

Переменные-предикторы	Beta	p-value	ОР (95% ДИ)
Const.B0	-5,7	<0,0001	
ФВ ЛЖ <50% (МРТ) (1/0)	4,6	0,0001	95,8 (10,2; 898,6)
ФП (1/0)	2,1	0,0022	8,2 (2,2; 31,3)
иОЛП >43 (мл/м ²) (1/0)	1,7	0,0004	5,2 (2,1; 12,8)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, иОЛП — индекс объема левого предсердия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

точку отсечения взято значение показателя иОЛП — 43 мл/м² при уровне чувствительности 76% и специфичности 77%. Площадь под ROC-кривой составила 0,801 (доверительный интервал (ДИ): 0,73-0,87). Если показатель иОЛП >43, то категоризированный иОЛП принимает значение 1, если меньше, то 0.

Для оценки связи этих показателей с достижением одной из конечных точек был применен многофакторный метод логистической регрессии с пошаговым включением, который позволяет проводить расчет вероятности принадлежности конкретного пациента к одной из трех групп (прогрессирование ХСН, развитие желудочковых тахикардий и ТЭО). Из нескольких десятков уравнений логит-регрессии

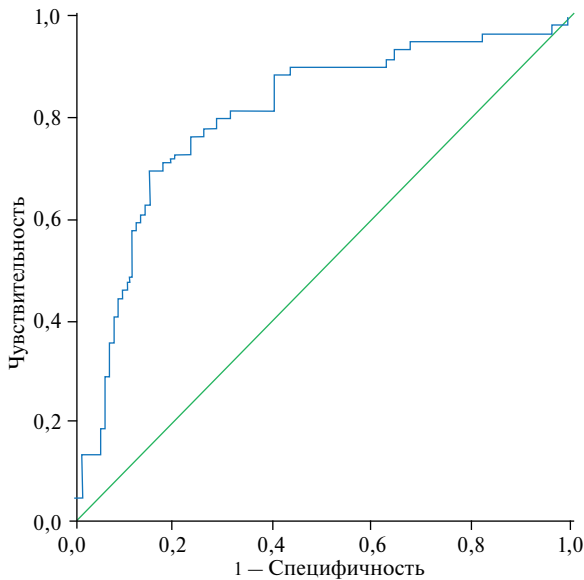


Рис. 1. ROC-кривая определения порогового уровня показателя иОЛП.

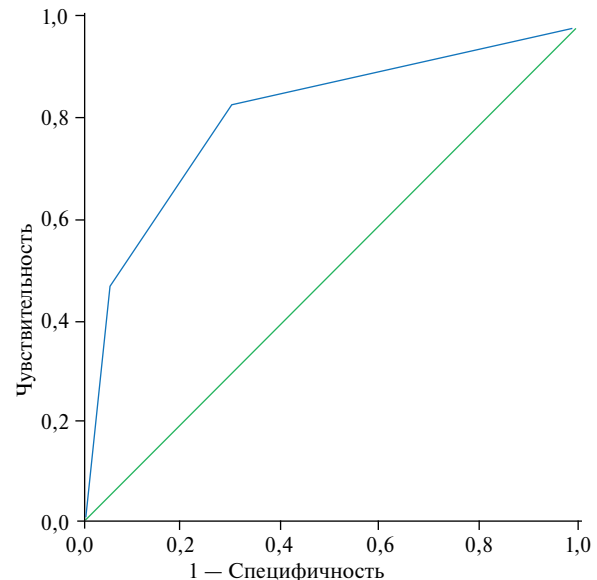


Рис. 3. ROC-кривая логистической модели прогнозирования ТЭО.

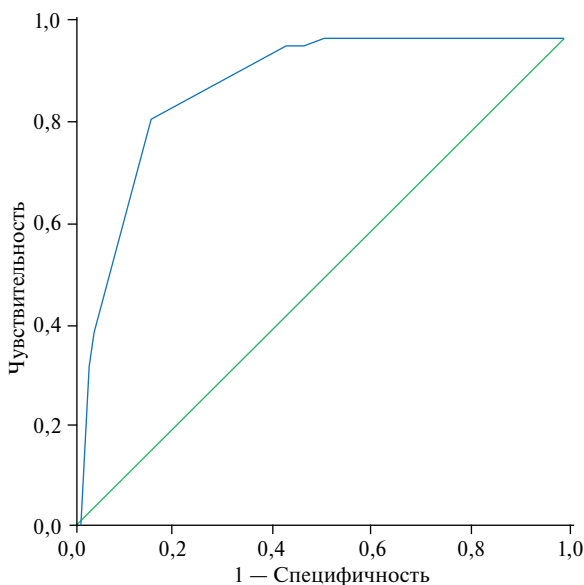


Рис. 2. ROC-кривая логистической модели прогнозирования ХСН.

производился отбор уравнения, имеющего самые высокие значения процента верного предсказания.

Таким образом, было получено уравнение, которое показало практическую значимость и наибольшую предсказательную ценность совокупности предикторов. При оценке уравнения регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель.

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми ФР прогрессирования ХСН являются: ФВ ЛЖ <50% по данным МРТ сердца ($\beta=4,6$), наличие ФП ($\beta=2,1$) и иОЛП >43 мл/м² ($\beta=1,7$) (табл. 4).

Полученное уравнение с тремя предикторами обеспечивало уровень конкордации в 84,7%, максимальный модуль стандартизованного коэффициента регрессии, отражающий силу вклада каждого предиктора в риск развития ХСН, был получен у "ФВ ЛЖ <50% по данным МРТ" (4,6), следующий по значимости вклада показатель "наличие ФП" (2,1).

Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой (рис. 2). Порог отсечения по этой кривой равен 0,44 (чувствительность 81%, специфичность 85%). Оценивалась площадь под ROC-кривой, которая составила 0,906 (95% ДИ: 0,86-0,95). Полученные значения площади указывают на высокое качество данной математической модели для прогнозирования ХСН.

Многофакторный анализ для группы пациентов с желудочковыми тахикардиями показал, что наиболее значимыми ФР развития аритмических событий являются ФВ ЛЖ <50% по данным ЭхоКГ ($\beta=1,49$) и наличие неустойчивой ЖТ ($\beta=1,24$) (табл. 5). Ассоциации ФП с развитием желудочковых тахикардий в исследуемой когорте пациентов с НКМП выявлено не было.

Многофакторный анализ в группе пациентов с ТЭО показал, что наиболее значимыми ФР ТЭО являются наличие ФП ($\beta=1,87$) и иОЛП >43 мл/м² ($\beta=1,79$) (табл. 6). Полученное уравнение с двумя предикторами обеспечивало уровень конкордации в 87,6%, максимальный модуль стандартизованного коэффициента регрессии, отражающий силу вклада каждого предиктора в риск развития ТЭО, был получен у предиктора "наличие ФП" (1,87).

Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой (рис. 3). Порог от-

сечения по этой кривой равен 0,5 (чувствительность 60%, специфичность 79%). Оценивалась площадь под ROC-кривой, которая составила 0,821 (95% ДИ: 0,71-0,93). Полученные значения площади указывают на высокое качество данной математической модели для прогнозирования ТЭО.

Таким образом, наличие ФП является значимым независимым ФР прогрессирования ХСН и развития ТЭО.

Обсуждение

В представленном исследовании продемонстрировано, что в когорте пациентов с НКМП ФП встречалось у 54 (25,6%) из 216 пациентов с НКМП и частота неблагоприятных событий, таких как прогрессирование ХСН и ТЭО, была в 8 и 6 раз, соответственно, выше у пациентов с наличием ФП по сравнению с ее отсутствием ($p=0,001$). Результаты многофакторного анализа показали, что наличие ФП является независимым предиктором риска прогрессирования ХСН, требующей госпитализации (ОР 8,2; 95% ДИ: 2,2-31,3; $p=0,0022$), и ТЭО (ОР 6,5; 95% ДИ: 2,0-20,8; $p=0,0020$). Ассоциации ФП с риском жизнеугрожающих аритмий в данной когорте пациентов с НКМП не выявлено.

В настоящее время имеется немного исследований прогностической роли ФП у пациентов с НКМП, при этом анализировались небольшие выборки пациентов. По данным ряда исследований [6, 7], ФП была выявлена примерно у 25-30% пациентов с НКМП, что указывает на то, что ФП является довольно распространенной суправентрикулярной аритмией при НКМП. Более того, сообщалось, что ФП ассоциировалась с повышенным риском кардиоваскулярной смерти, в т.ч. смерти от выраженной ХСН и ТЭО [6, 7]. В исследовании Stöllerberger S, et al. показано, что возникновение ФП у пациентов с НКМП является предиктором кардиальной смертности, особенно, если она связана с ХСН и нервно-мышечными заболеваниями [9].

Повышенное внимание в ранее проведенных исследованиях уделялось ЭхоКГ показателям, ассоциированным с риском развития неблагоприятных событий у пациентов с НКМП, таким как ФВ ЛЖ, иОЛП, конечно-диастолический размер ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ.

В данной когорте пациентов с НКМП многофакторный анализ показал, что независимыми ФР, ассоциированными с прогрессированием ХСН наряду с ФП, являются также ФВ ЛЖ <50% и увеличение показателя иОЛП.

Результаты исследования согласуются с результатами последнего метаанализа, включавшего 12 исследований и 1028 пациентов с медианой наблюдения 2,5 (2,1; 2,9) года, в котором сообщалось о частоте госпитализаций по поводу ХСН у пациентов

Таблица 5

Многофакторный анализ в группе пациентов с желудочковыми тахикардиями

Переменные-предикторы	Beta	p-value	ОР (95% ДИ)
Const.B0	-5,59	<0,0001	
ФВ ЛЖ <50% (ЭхоКГ)	1,49	0,0241	4,5 (2,9; 50,4)
Неустойчивая ЖТ	1,24	0,0139	3,5 (1,3; 9,3)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ОР — отношение рисков, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 6

Многофакторный анализ в группе пациентов с ТЭО

Переменные-предикторы	Beta	p-value	ОР (95% ДИ)
Const.B0	-3,2	<0,0001	
ФП (1/0)	1,87	0,0020	6,5 (2,0; 20,8)
иОЛП >43 мл/м ² (1/0)	1,79	0,036	6,0 (1,8; 19,7)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, иОЛП — индекс объема левого предсердия, ОР — отношение рисков, ФП — фибрилляция предсердий.

с НКМП, составляющей 3,53 (95% ДИ: 2,5-4,11) на 100 человеко-лет. Регрессионный анализ выявил, что ФВ ЛЖ <50% была независимым предиктором неблагоприятных событий и исходов у пациентов с НКМП (ОР 1,08; 95% ДИ: 1,04-1,11, $p<0,001$) [15].

В данной когорте из 20 пациентов с ТЭО у 11 (20,4%) была зарегистрирована ФП, у 9 (5,6%) за период наблюдения ФП не была выявлена. Независимыми ФР развития ТЭО в данной когорте по данным многофакторного анализа являются: ФВ ЛЖ <50%, наличие ФП и величина показателя иОЛП >43 мл/м². По данным последнего метаанализа, 3,1% пациентов с НКМП имели ТЭО с частотой 0,55 событий на 100 человеко-лет: у 12 (2,1%) лиц регистрировались эмболические инсульты, у 5 (0,9%) пациентов эмболические транзиторные ишемические атаки и у 1 (0,2%) была периферическая эмболия. При многофакторном анализе независимыми факторами, ассоциированными с ТЭО, были систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ) (ОР 1,04; $p=0,049$) и ПЗР ЛП при трансторакальной ЭхоКГ (ОР 1,06; $p=0,014$) [15]. В отличие от этих исследований, в проведенном исследовании показано, что показатель иОЛП может быть более надежным предиктором риска развития ТЭО (ОР 6,0; 95% ДИ: 1,8-19,7; $p=0,036$) и прогрессирования ХСН (ОР 5,2; 95% ДИ: 2,1-12,8; $p=0,0004$) у пациентов с НКМП, чем стандартно измеряемый диаметр ЛП.

Наличие позднего усиления гадолиния (LGE) по данным МРТ с отсроченным контрастированием в данной когорте пациентов с НКМП при однофакторном анализе было статистически значимым ФР прогрессирования ХСН (ОР 3,2; 95% ДИ: 1,7-6,1, $p=0,0002$) и развития ТЭО (ОР 3,8; 95% ДИ: 1,4-10,3, $p=0,0073$). Однако многофакторный анализ не по-

казал, что наличие LGE является независимым фактором неблагоприятного прогноза. До сих пор существует несколько исследований LGE как предиктора неблагоприятных кардиальных событий и исходов, однако результаты их противоречивы [16]. Важно отметить, что в метаанализе Grigoratos C, et al. показали, что прогноз у пациентов НКМП без наличия LGE лучше, чем у пациентов с LGE [17].

Поскольку у пациентов с НКМП имеется значительный риск ТЭО, антикоагулянтная терапия является важной стратегией лечения пациентов с НКМП [9]. Однако до сих пор антикоагулянтная терапия является предметом дискуссий и споров в стратегии лечения пациентов с НКМП. В экспертном консенсусе HRS 2019г 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 В), в то время как может быть целесообразным у лиц с НКМП с дисфункцией ЛЖ (класс 2В, уровень доказательности В) [18].

В исследовании Oechslin E, et al. рекомендована антикоагулянтная терапия варфарином для пациентов с нарушением систолической функции с ФВ ЛЖ <40% [19]. Предыдущие исследования рекомендовали терапию варфарином для профилактики ТЭО или если у пациентов в анамнезе ФП, или при наличии внутрисердечных тромбов у пациентов с НКМП [20, 21].

У пациентов с ФП схема пероральной антикоагулянтной терапии изменилась за последнее десятилетие. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) [22]. Последующие данные из регистров и реальный опыт показали, что ПОАК, такие как ривароксабан, является действенной альтернативой варфарину [23]. 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 [24]. 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 [25]. 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 ТЭО по сравнению с варфарином [26]. В настоящее время нет убедитель-

ных данных об использовании ПОАК у пациентов с НКМП и тромбозом ЛЖ, 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 риск тромбоэмболии прямо пропорционален тяжести дисфункции ЛЖ, текущие данные не рекомендуют длительную антикоагулянтную терапию [27]. Несмотря на это, пациентов с НКМП с дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом следует рассматривать как группу высокого риска ТЭО [9]. 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 [17].

В итоге пришли к выводу, что длительная пероральная антикоагулянтная терапия рекомендована пациентам с НКМП с ФП и тромбоэмболическими событиями в анамнезе и представлена целесообразной пациентам с НКМП с дисфункцией миокарда ЛЖ.

Ограничения исследования: а) гетерогенность выборки с неоднородностью фенотипов НКМП (в данной когорте преобладали пациенты с дилатационным (48,1%) и изолированными фенотипами (45,4%) заболевания; систолическая дисфункция ЛЖ при вступлении в исследование была выявлена у 62% пациентов); б) отсутствие сравнений изолированного НКМП с контрольной группой, а также дилатационного фенотипа НКМП с дилатационной кардиомиопатией; в) относительно небольшая продолжительность наблюдения, составляющая 36 (от 6 до 72) мес.

Заключение

В представленном исследовании продемонстрировано, что в когорте пациентов с НКМП ФП встречалась с частотой 25,6% и ассоциировалась с высоким риском кардиоваскулярных событий: прогрессирования ХСН, требующей госпитализации (46,2%), и ТЭО (20,4%). Наряду с традиционным предиктором риска развития неблагоприятных событий у пациентов с НКМП (ФВ ЛЖ <50%) наличие ФП и иОЛП >43 мл/м² могут быть дополнительными предикторами, позволяющими выделить группу пациентов высокого риска для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

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

Литература/References

- 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.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults' long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006;12(9):726-33. doi:10.1016/j.cardfail.2006.08.002.
- Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, et al. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. *Cardiology*. 2009;112(2):158-64. doi:10.1159/000147899.
- Stöllberger 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.
- Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, et al. 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.
- Stöllberger C, Blazek G, Gessner M, et al. 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.
- Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, et al. 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.
- Yeung C, Enriquez A, Suarez-Fuster L, Baranchuk A. Atrial fibrillation in patients with inherited cardiomyopathies. *Europace*. 2019;21(1):22-32. doi:10.1093/europace/euy064.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. 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.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American of Cardiology*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
- Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. 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.
- Lang R, Bierig M, Devereux R, et al. 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.
- Casas G, Limeres J, Oristrell G, et al. Clinical Risk Prediction in Patients With Left Ventricular Myocardial Noncompaction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(7):643-62. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.016.
- Andreini D, Pontone G, Bogaert J, et al. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Noncompaction: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2166-81. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.053.
- Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, et al. 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):2141-51. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.029.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 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.
- 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.
- Udeoji DU, Philip KJ, Morrissey RP, et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: updated review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7(5):260-73. doi:10.1177/1753944713504639.
- Akhbour S, Fellat I, Fennich N, et al. Electrocardiographic findings in correlation to magnetic resonance imaging patterns in African patients with isolated ventricular noncompaction. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(7):550-5. doi:10.5152/akd.2014.5577.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. 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.
- Lavalle C, Di Lullo L, Bellasi A, et al. 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):266-76. doi:10.1159/000507046.
- Yang H, Bouma BJ, Dimopoulos K, et al. 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;299:123-30. doi:10.1016/j.ijcard.2019.06.014.
- Li T, Mendoza L, Chan W, McFarlane IM. Non-Compaction Cardiomyopathy Presented with Atrial Fibrillation: A Case Report and Literature Review. *Am J Med Case Rep*. 2020;8(9):281-3.
- Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol*. 2020;5(6):685-92. doi:10.1001/jamacardio.2020.0652.
- Hays AG, Sacco RL, Rundek T, et al. 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.