



Методы анализа формы левого желудочка в оценке диссинхронии сокращения и прогнозе ее коррекции

Рокеах Р.О., Чумарная Т.В., Соловьева О.Э.

В обзорной работе обсуждается важность анализа формы левого желудочка сердца для диагностики диссинхронии сердечного сокращения и оценки ее степени, прогноза успешности корректирующих мер. Последовательно рассматриваются различные способы оценки формы левого желудочка, начиная от распространенного в клинике индекса сферичности, переходя к более сложным и/или редким индексам, затем к авторским индексам функциональной геометрии левого желудочка, а также к методам геометрической морфометрии. Приводятся результаты, полученные с использованием анализа формы левого желудочка, в задачах диагностики и планирования лечения.

Ключевые слова: левый желудочек, анализ формы, функциональная геометрия, геометрическая морфометрия, неоднородность, патология сердца.

Отношения и деятельность. Выполнено при поддержке грантом РНФ № 24-15-00335.

Благодарности. Авторы выражают благодарность А.В. Белоусовой за прочтение текста и полезные советы по его улучшению.

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия.

Рокеах Р.О.* — н.с. лаборатории математической физиологии им. член-корр. РАН В.С. Мархасина, ORCID: 0000-0002-8423-6023, Чумарная Т.В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории математической физиологии им. член-корр. РАН В.С. Мархасина, ORCID: 0000-0002-7965-2364, Соловьева О.Э. — д.ф.-м.н., профессор, директор, зав. лабораторией математической физиологии им. член-корр. РАН В.С. Мархасина, ORCID: 0000-0003-4423-8734.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
roman.rokeakh@yandex.ru

ГМ — геометрическая морфометрия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, MSD — умеренная систолическая дисфункция (mild systolic dysfunction), NSF — нормальная систолическая функция (normal systolic function), PCA — метод главных компонент (principal component analysis), SSD — тяжелая систолическая дисфункция (severe systolic dysfunction).

Рукопись получена 21.11.2024

Рецензия получена 09.12.2024

Принята к публикации 13.12.2024



Для цитирования: Рокеах Р.О., Чумарная Т.В., Соловьева О.Э. Методы анализа формы левого желудочка в оценке диссинхронии сокращения и прогнозе ее коррекции. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6189. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6189. EDN RILJYK

Methods of left ventricle shape analysis in assessment and prediction of treatment effect in cardiac dyssynchrony

Rokeakh R. O., Chumarnaya T. V., Solovyova O. E.

The review discusses the importance of left ventricular shape analysis for diagnosis, severity assessment and prediction of treatment effectiveness in cardiac dyssynchrony. Various methods for assessing the left ventricle shape are consistently considered, starting from the sphericity index common in clinical practice, moving on to more complex and/or rare indices, then to the author's indices of left ventricular functional geometry, as well as to the methods of geometric morphometrics. The results obtained using left ventricular shape analysis in diagnostics and treatment planning are presented.

Keywords: left ventricle, shape analysis, functional geometry, geometric morphometrics, heterogeneity, heart pathology.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant №24-15-00335.

Acknowledgments. The authors are grateful to Belousova A. V. for reading the text and providing useful advice on its improvement.

Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russia.

Rokeakh R. O.* ORCID: 0000-0002-8423-6023, Chumarnaya T. V. ORCID: 0000-0002-7965-2364, Solovyova O. E. ORCID: 0000-0003-4423-8734.

*Corresponding author:
roman.rokeakh@yandex.ru

Received: 21.11.2024 Revision Received: 09.12.2024 Accepted: 13.12.2024

For citation: Rokeakh R. O., Chumarnaya T. V., Solovyova O. E. Methods of left ventricle shape analysis in assessment and prediction of treatment effect in cardiac dyssynchrony. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4S):6189. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6189. EDN RILJYK

Ключевые моменты

- Проведен первый обзор методов анализа формы применительно к кардиологическим данным.
- Рассмотрены исследования формы левого желудочка сердца, региональных особенностей движения стенки левого желудочка, диагностической значимости признаков его формы.
- На примерах собственных исследований продемонстрированы особенности неоднородности движения стенки левого желудочка в норме и при патологии, описан подход функциональной геометрии левого желудочка для оценки, и диагностики патологии сокращения желудочка.
- Дано описание методов геометрической морфометрии на эхокардиографических данных.

Key messages

- The first review of shape analysis methods as applied to cardiology is conducted.
- The studies of left ventricular shape, regional features of the left ventricular wall motion, and the diagnostic significance of shape features are considered.
- Using examples from our own studies, the features of left ventricular wall motion heterogeneity with and without pathology are demonstrated, and an approach of left ventricular functional geometry for assessing and diagnosing ventricular contraction pathology is described.
- A description of geometric morphometrics on echocardiographic data is given.

На сегодняшний день имеется большое количество свидетельств того, что сердечная мышца гетерогенна, и эта гетерогенность имеет различные масштабы от молекулярного до тканевого уровня, когда она включает целые сегменты камер сердца [1-3]. Скоординированная электромеханическая активность сердца происходит в условиях целого ряда градиентов, вдоль которых наблюдаются закономерные изменения электромеханических свойств кардиомиоцитов [4, 5]. Так, имеется ярко выраженный трансмуральный градиент электрических характеристик кардиомиоцитов; градиент электрических свойств от верхушки сердца к его основанию [6]; трансмуральный градиент параметров сопряжения возбуждения с сокращением в кардиомиоцитах; трансмуральный градиент механических условий и свойств кардиомиоцитов, формирующий поле напряжений, возрастающее от эпикарда к эндокарду, а также продольный механический градиент от верхушки сердца к его основанию; градиенты деформации кардиомиоцитов, возрастающие от эпикарда к эндокарду и от основания желудочков к верхушке [3, 7-9].

Такая тонко скоординированная в пространстве и во времени неоднородность сердечной мышцы обеспечивает достаточно богатую кинематику стенок камер сердца, что, в свою очередь, обеспечивает оптимизацию насосной функции сердца [10].

Глубокий интерес к изучению региональных особенностей механической функции камер сердца, в частности, левого желудочка (ЛЖ), возник в связи с патологией сердца, что дало толчок к развитию методов оценки региональных движений стенки ЛЖ и его формы [11-13]. Сначала для визуализации камер сердца с последующей качественной оценкой

региональных особенностей движения стенок камер использовались рентгеноконтрастные методы, в частности, была осуществлена первая классификация локальных дисфункций стенок желудочков [14]. Качественная оценка страдала значительным субъективизмом и плохой воспроизводимостью, что повлекло дальнейшее развитие количественных оценок региональных особенностей движения стенок желудочков. Количественная оценка таких особенностей позволила показать, что индексы глобальной функции желудочков не способны отразить в полной мере тяжесть дисфункции стенок камер сердца вследствие компенсирующего влияния соседних регионов [14]. На сегодняшний день большим числом исследований подтверждено, что при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) наблюдается патологическое изменение (ремоделирование) формы ЛЖ и/или диссинхрония (дискоординация) движений стенок камер сердца [15-20].

В настоящей статье рассмотрены работы, в которых исследовалась форма ЛЖ сердца, региональные особенности движения стенки ЛЖ в течение сердечного цикла и оценивалась их диагностическая значимость при патологическом ухудшении функции ЛЖ, либо при ее восстановлении в процессе лечения. В нашем исследовательском коллективе проводится обширное и целенаправленное изучение физиологической и патофизиологической значимости специфических особенностей региональной кинетики стенки ЛЖ и изменения формы ЛЖ в течение сердечного цикла, роли этих особенностей в насосной функции желудочка, а также разработка критериев оценки и прогнозирования патологического состояния ЛЖ с целью профилактики прогрессирования нарушений функции желудочка. Здесь мы подробнее остановимся на методах, используемых в наших ис-

следованиях динамики формы ЛЖ: анализе функциональной геометрии и применении геометрической морфометрии (ГМ).

Анализ формы ЛЖ при диагностике сердечных патологий

Важность оценки формы камер сердца при диагностике сердечных патологий подтверждается многими исследованиями, где форма ЛЖ определена как важный маркер процессов ремоделирования у пациентов с митральной регургитацией, неишемической кардиомиопатией и инфарктом миокарда (ИМ), дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), внезапной сердечной смертью [21-23]. В этих работах предложены не использовавшиеся ранее индексы формы ЛЖ, такие как индекс сферичности Гибсона, индекс заостренности верхушечной области ЛЖ, индекс сложности формы Фурье. В своих работах для описания формы мы также использовали классический индекс сферичности (отношение короткой оси ЛЖ к длинной), индекс сферичности Гибсона, индекс сложности формы Фурье (см. раздел "Функциональная геометрия"). Ambale-Venkatesh B, et al. [24] исследовали связь формы ЛЖ с развитием различных типов сердечно-сосудистых событий в большой многоэтнической популяции (5004 наблюдения), не имеющей ССЗ на исходном уровне. В частности, рассматривалась связь индексов сферичности, объема и размеров ЛЖ с развитием следующих событий: любое ССЗ; ишемическая болезнь сердца (ИБС); сердечная недостаточность (СН) и фибрилляция предсердий в течение 10-летнего периода наблюдения. Форма ЛЖ оценивалась по изображениям магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца по двум кадрам сердечного цикла, конечно-диастолическому и конечно-систолическому. Авторы разбили распределение индекса сферичности в популяции на 5 квантилей с шагом 0,2. Самая низкая сферичность (квантиль 0,2) была предиктором возникновения ИБС, ССЗ и СН в течение 10-летнего периода наблюдения. Экстремальная сферичность (квантиль 0,8) была сильным предиктором инцидентной СН и фибрилляции предсердий.

Balaban G, et al. [18] оценивали форму ЛЖ у пациентов с ДКМП (156 наблюдений) в связи с риском развития будущих аритмий. Поиск прогностических маркеров проводился на основе трехмерной реконструкции анатомии ЛЖ, полученной на основе конечно-диастолического изображения МРТ. "Аритмическая" форма ЛЖ идентифицировала пациентов, достигших составной аритмической конечной точки, включающей внезапную сердечную смерть, предотвращенную внезапную сердечную смерть или устойчивую желудочковую тахикардию. Характерной формой ЛЖ для развития аритмического события являлся параболоидный продольный профиль с относительно широким основанием.

Обратим внимание, что указанные работы были сосредоточены на оценке статической формы ЛЖ, и не учитывали информации о ее изменении в течение сердечного цикла.

Функциональная геометрия ЛЖ

Особенности динамического изменения конфигурации ЛЖ во время сердечного цикла мы называем "функциональной геометрией" ЛЖ. Термин "функциональная геометрия" был впервые предложен членом-корр. В. С. Мархасиным [25] и подчеркивал связь между особенностями динамического изменения формы, регионального движения стенки ЛЖ и глобальной функцией.

Для анализа региональной кинетики стенки ЛЖ мы использовали 2D изображения сердца в течение сократительного цикла, полученные с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). На последовательных кадрах, соответствующих сердечному циклу от конечной диастолы до последующей конечной диастолы, выделяются эндокардиальные контуры ЛЖ. Далее область ЛЖ, ограниченная конечно-диастолическим контуром, разбивается на несколько секторов (например, мы использовали 20 секторов) с равной площадью и центром в центре масс контура. Каждый последующий контур ЛЖ в течение сократительного цикла совмещается с конечно-диастолическим по центру масс, так что можно оценить изменение размеров сектора в течение сердечного цикла (рис. 1 А). Региональная кинетика стенки ЛЖ оценивается при помощи изменения площади соответствующего сектора в течение сердечного цикла, в частности, рассчитывается "региональная фракция выброса" (ФВ) как отношение разности между площадью сектора в конечную диастолу и минимальной площадью этого сектора в течение сердечного цикла, к величине конечно-диастолической площади сектора (рис. 1 В). Отметим, что время достижения минимальной площади сектора (региональной конечной систолы) может не совпадать со временем глобальной конечной систолы. Такое несовпадение отражает временной асинхронизм движения стенки ЛЖ в сократительном цикле, который также можно оценить количественно. В роли количественных индексов пространственной и временной неоднородности движения стенки ЛЖ мы использовали коэффициент вариабельности региональной ФВ (рис. 1 С) и отклонения времени максимального регионального сокращения от времени конечной систолы [26].

Необходимо подчеркнуть, что вычисление описанных выше характеристик регионального движения стенки ЛЖ невозможно без анализа изображений ЛЖ в течение всего сократительного цикла, а не только двух фиксированных моментов времени — конечной диастолы и конечной систолы, — которые традиционно использовались в методиках оценки

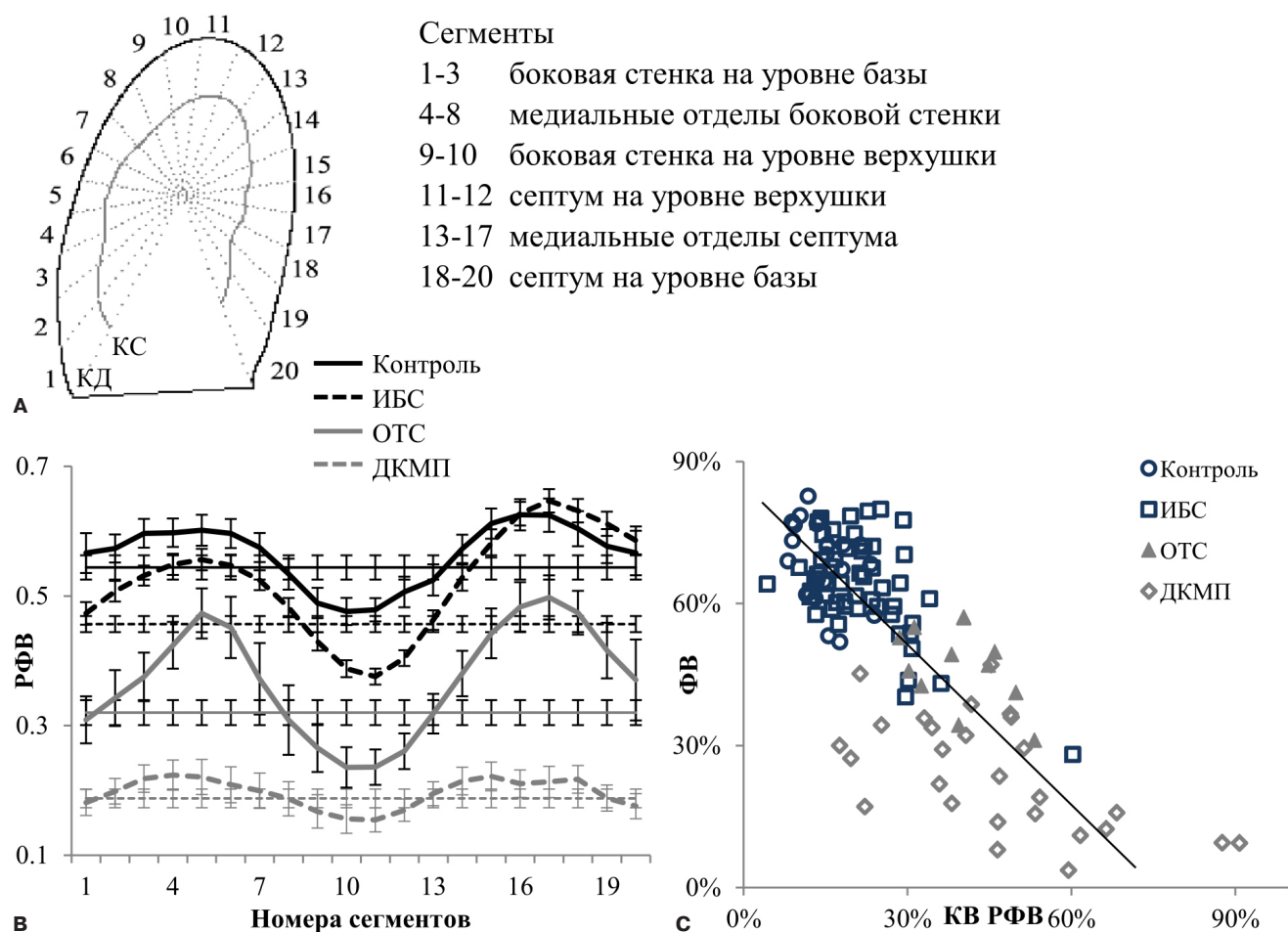


Рис. 1. Анализ региональной кинетики стенки ЛЖ [26].

Примечание: А. Метод секторов. Показаны совмещенные по центру масс конечно-диастолический и конечно-систолический контуры ЛЖ, внутренняя область ЛЖ разбивается на секторы равной площадью. В. Зависимость средней величины РФВ от пространственного положения участка стенки ЛЖ (толстые линии) по сравнению с двумерной оценкой глобальной ФВ (тонкие линии). С. Линейная регрессия между глобальной ФВ ЛЖ и величиной коэффициента вариации региональной ФВ (КВ РФВ). Значимая связь ($r=0,73$; $r^2=0,52$; $p<0,01$; $ФВ=0,65-0,74 \cdot КВ \text{ РФВ}$) установлена для объединенной совокупности данных, полученных для всех исследуемых групп.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КВ — коэффициент вариации, КД — конечная диастола, КС — конечная систола, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, РФВ — региональная фракция выброса, ФВ — фракция выброса.

региональной функции, существовавших на момент разработки методов функциональной геометрии.

Кроме этого, в качестве характеристик функциональной геометрии мы также рассматривали индексы, описывающие форму ЛЖ, в частности, индекс сферичности как отношение короткой оси ЛЖ к длинной; индекс сферичности Гибсона как отношение площади сечения ЛЖ внутри его контура к площади круга, периметр которого равен длине контура; индекс конусности, который отражает степень заостренности верхушечной области и говорит о близости формы ЛЖ к эллипсу или окружности; а также индекс сложности формы (индекс Фурье), который рассчитывается на основе приближения рядом Фурье кривой контура ЛЖ и показывает, насколько форма ЛЖ сложна по сравнению с окружностью.

В наших работах [26-30] представлены результаты исследования функциональной геометрии ЛЖ в группах здоровых волонтеров и пациентов с сердечно-сосудистой патологией с различной степенью выраженности нарушений сократительной функции сердца и геометрического ремоделирования ЛЖ. Было проведено сравнение данных следующих групп: 1) здоровые добровольцы без признаков ССЗ (контроль); 2) пациенты с ИБС, направляемые на операцию стентирования, имеющие сохраненную ФВ ЛЖ, которая статистически значимо не отличалась от группы здоровых добровольцев; 3) пациенты с ДКМП до и после сердечной ресинхронизационной терапии в ранний послеоперационный период; 4) пациенты после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) в ранний и отдаленный послеоперационные периоды.

Исследования были направлены на установление особенностей функциональной геометрии ЛЖ при миокардиальных заболеваниях с разной степенью нарушения систолической функции ЛЖ. Проверялась гипотеза о связи показателей функциональной геометрии ЛЖ с характеристиками сократительной функции пациентов. Во всех рассматриваемых группах была выявлена существенная отрицательная корреляционная связь между индексом неоднородности индивидуальных региональных ФВ ЛЖ и глобальной ФВ ЛЖ, указывающая на то, что неоднородность региональной кинетики стенки ЛЖ является важным детерминантом насосной и сократительной функции сердца (рис. 1).

Обнаружено значимое увеличение и пространственного индекса неоднородности (вариабельности региональной ФВ), и индекса асинхронизма (вариабельности времени региональной систолы) движения стенки желудочка у больных ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ, несмотря на отсутствие видимых аномалий движения стенки ЛЖ при ультразвуковом исследовании. Более того, линейный дискриминационный анализ не позволял разделить набор клинических данных в группе ИБС с контрольной группой при использовании только стандартных показателей ЭхоКГ, точность классификации составила 13% (рис. 2). В то же время разработанные нами количественные показатели функциональной геометрии ЛЖ оказались более чувствительными к ИБС по сравнению со стандартными методами оценки насосной функции при ультразвуковом исследовании и позволили с 100% точностью разделить данные пациентов с ИБС и контрольных пациентов [30] (рис. 2).

Характеристики функциональной геометрии ЛЖ сердца у больных ДКМП до сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) существенно отличаются от контроля [27]. На фоне существенного снижения глобальной ФВ ЛЖ ($<35\%$) наблюдалось также снижение региональных ФВ и усиление пространственной (ДКМП: $46\pm3\%$, здоровые добровольцы $13\pm1\%$, $p<0,01$) и временной неоднородности движения стенки (ДКМП: $37\pm2\%$, здоровые добровольцы $12\pm1\%$, $p<0,01$) в сердечном цикле по сравнению со здоровыми добровольцами. Интересно отметить, что в группе ДКМП средние значения региональных ФВ практически не отличались между секторами (min $15\pm6\%$ и max $22\pm8\%$, $p>0,05$), по сравнению с выраженными различиями между сокращениями срединных и верхушечных отделов в группе здоровых добровольцев (min $47\pm6\%$ и max $62\pm8\%$, $p<0,01$). Однако при этом вариабельность сокращения секторов ЛЖ в каждом сердце (индекс неоднородности) оказалась значительно выше в группе ДКМП (ДКМП: $46\pm3\%$, здоровые добровольцы $13\pm1\%$, $p<0,01$). Эти результаты свидетельствуют о наличии глубокой дискоординации движения стенки ЛЖ у пациентов с тяжелой

систолической дисфункцией по сравнению с контролем. Все индексы формы ЛЖ указывали на более сферическую форму ЛЖ у пациентов с ДКМП. При этом в отличие от контрольной группы, у больных ДКМП индексы формы практически не менялись в течение сердечного цикла. Этот факт указывает на потерю при патологии способности динамического изменения конфигурации ЛЖ, которая имеет место в нормальном сердце и вносит вклад в обеспечение эффективного сердечного выброса.

У пациентов после имплантации СРТ устройств наблюдается существенная рекоординация движения стенки ЛЖ, которая сопровождается снижением индексов неоднородности и асинхронизма регионального сокращения и появлением динамики изменения индексов формы в течение сердечного цикла [27]. Полученные результаты позволяют предположить, что улучшение центральной гемодинамики у больных ДКМП в результате ресинхронизации активации и сокращения желудочков достигается в т.ч. за счет частичного восстановления функциональной геометрии ЛЖ.

Интересные результаты о предиктивном потенциале показателей функциональной геометрии ЛЖ были нами получены при исследовании состояния систолической функции ЛЖ в течение длительного периода времени после ОТС [28, 30]. Выявлены особенности региональной кинетики стенки ЛЖ у пациентов с трансплантированным сердцем при благоприятном течении и при остром отторжении аллотрансплантата в посттрансплантационном периоде. Клиническая картина отторжения трансплантата, подтвержденная результатами эндомиокардиальной биопсии, сопровождалась изменениями кинетики стенки ЛЖ по сравнению с ее характером в группе сравнения, причем степень отклонений от исходных показателей находилась в прямой зависимости от степени тяжести отторжения. В связи с этим нами выдвинута гипотеза, что нарушение функциональной геометрии ЛЖ, в особенности увеличение индексов пространственной и временной неоднородности движения стенки ЛЖ, у пациентов с трансплантированным сердцем может быть основой для неинвазивной диагностики дисфункции трансплантата.

Для проверки гипотезы мы использовали ретроспективные данные, полученные у пациентов без патологии и с умеренно и сильно выраженной систолической дисфункцией ЛЖ, и использовали их как обучающие данные для классификации степени систолической дисфункции у пациентов [28, 30]. Для построения классификационных моделей группа здоровых добровольцев без признаков ССЗ рассматривалась как обучающая подвыборка субъектов с нормальной систолической функцией (NSF, normal systolic function) ЛЖ. Вторая группа с умеренно сниженной систолической функцией (MSD, mild systolic

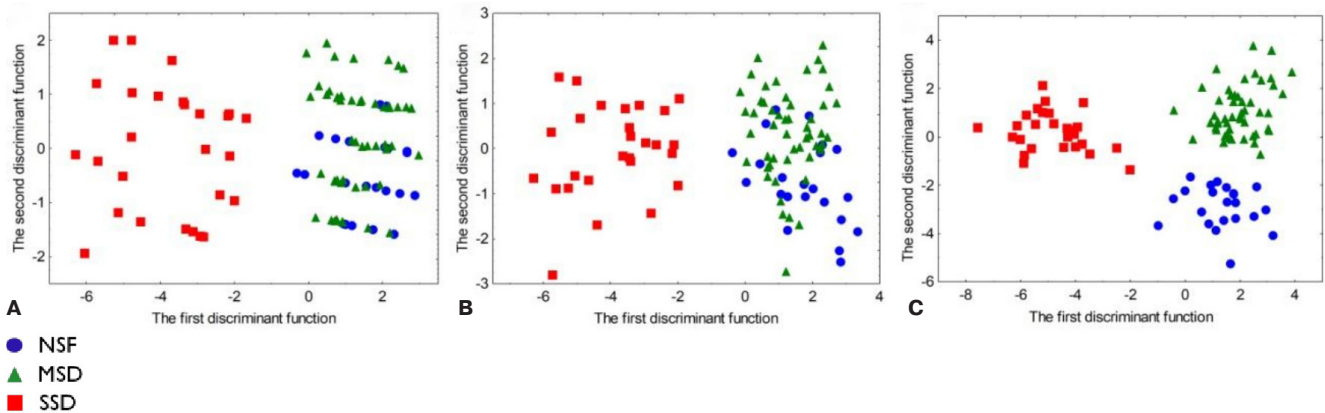


Рис. 2. Классификационные модели [30].

Примечание: А. Модель, обученная на стандартном ЭхоКГ протоколе. В. Модель, обученная на стандартном ЭхоКГ протоколе и глобальной продольной деформации. С. Модель, обученная на параметрах функциональной геометрии ЛЖ. По осям значения дискриминантных функций, полученные с помощью линейного дискриминантного анализа.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография, MSD — умеренная систолическая дисфункция (mild systolic dysfunction), NSF — нормальная систолическая функция (normal systolic function), SSD — тяжелая систолическая дисфункция (severe systolic dysfunction).

dysfunction) ЛЖ и сохраненной ФВ (>50%) была представлена 52 пациентами, страдающими ИБС. В третью группу с тяжелой систолической дисфункцией (SSD, severe systolic dysfunction) ЛЖ (ФВ ЛЖ <35%) вошли 25 пациентов с ДКМП.

Используя линейный дискриминантный анализ, были построены три модели классификации: первая модель обучена на данных из стандартного протокола ЭхоКГ и показала точность классификации 13% для NSF, 96% для MSD и 100% для SSD (рис. 2). Видно, что эта модель не смогла разделить группы NSF и MSD. Когда в дополнение к стандартным эхокардиографическим параметрам были включены характеристики глобальной продольной деформации, оцененной методом спекл-трекинг, качество классификации улучшилось, показав точность 45% для NSF, 90% для MSD и 100% для SSD. Но эта модель также не смогла аккуратно разделить группу MSD от группы NSF (рис. 2). Третья модель, построенная на характеристиках функциональной геометрии ЛЖ, классифицировала данные из всех трех групп с точностью 100% (рис. 2). Эта модель четко разделила данные между группами NSF и MSD.

Далее обученные классификаторы использовались для прогноза ухудшения состояния аллотрансплантата у пациентов после ОТС [28, 30]. В частности, для прогноза острого отторжения в послеоперационный период до 2 лет после ОТС (105 наблюдений, 38 из которых с острым отторжением трансплантата) и прогноза увеличения степени хронической СН (ХСН) у пациентов в период, превышающий 2 года после ОТС (67 наблюдений, из них: 27 — II функциональный класс (ФК) ХСН, 25 — III или IV ФК ХСН и 15 наблюдений, у которых в течение месяца наблюдалось прогрессирование ХСН, т.е. увеличение ФК).

Модель, обученная на стандартных эхокардиографических данных, и модель, обученная с учетом глобальной продольной деформации, классифицировали 21% и 24% случаев острого отторжения как SSD, и остальные случаи как MSD, соответственно (рис. 3). Таким образом, эти две модели не смогли разделить данные между группой отторжения аллогraftа и другими случаями ОТС. В то же время модель, обученная на данных функциональной геометрии ЛЖ, классифицировала 90% случаев с острым отторжением как SSD (рис. 3), показав высокую точность стратификации данных и высокую мощность прогнозирования ухудшения состояния пациентов при остром отторжении аллогraftа.

Все модели продемонстрировали высокую точность разделения данных между классами по классификации ФК ХСН. 96% случаев пациентов II ФК были отнесены к группе MSD, 92% случаев пациентов класса III и IV ФК — к группе SSD. Наибольшую точность в 100% продемонстрировала модель, обученная на данных функциональной геометрии ЛЖ (рис. 3). Затем мы классифицировали данные 15 пациентов, которые были обследованы в течение месяца до ухудшения их состояния и подтвердили прогрессирование ХСН с реклассификацией в больший класс ХСН. Модели, обученные на стандартных эхокардиографических характеристиках и глобальной продольной деформации, классифицировали только 1 из 15 случаев как SSD, тогда как остальные данные были классифицированы как MSD. Напротив, модель, обученная на данных функциональной геометрии, классифицировала 14 из 15 случаев как SSD, прогнозируя прогрессирование ХСН до наступления неблагоприятных исходов (рис. 3). Таким образом, характеристики функциональной геометрии ЛЖ показали высокую предсказательную способность для

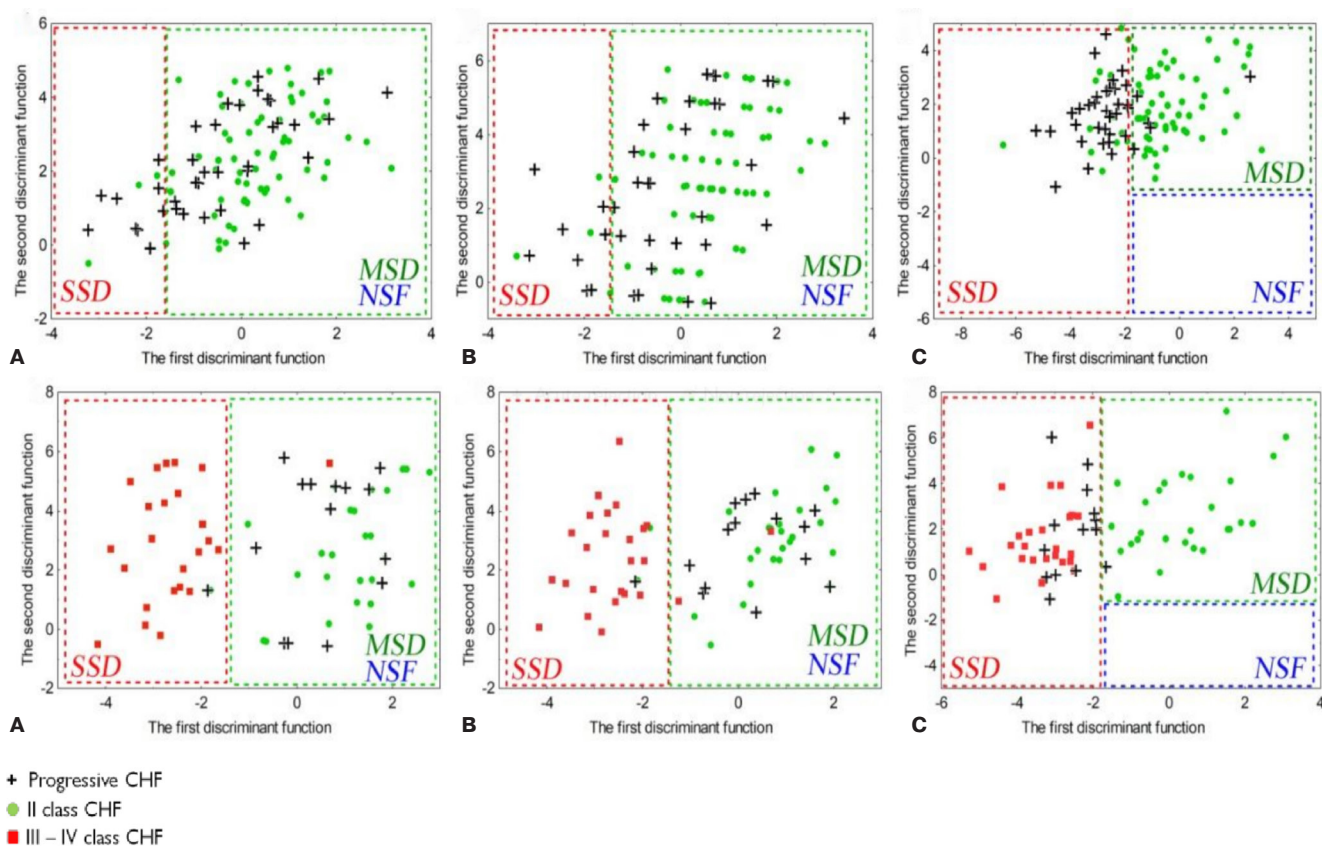


Рис. 3. Классификация пациентов после ОТС [30].

Примечание: верхний блок: Острое отторжение аллотрансплантата. Нижний блок: Прогрессирование ХСН. **А.** Модель, обученная на стандартном ЭхоКГ протоколе. **В.** Модель, обученная на стандартном ЭхоКГ протоколе и глобальной продольной деформации. **С.** Модель, обученная на параметрах функциональной геометрии ЛЖ.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, MSD — умеренная систолическая дисфункция (mild systolic dysfunction), NSF — нормальная систолическая функция (normal systolic function), SSD — тяжелая систолическая дисфункция (severe systolic dysfunction).

диагностики острого отторжения и развития СН у пациентов с трансплантированным сердцем.

Результаты наших исследований демонстрируют связь между функциональной геометрией ЛЖ и его насосной функцией и показывают роль изменения формы и степени неоднородности движения стенки в патогенезе сердечной дисфункции. Важно, что характеристики функциональной геометрии позволяют ранее выявить ухудшение систолической функции ЛЖ, еще до снижения глобальных индексов насосной функции ЛЖ, регистрируемых стандартными методами ЭхоКГ.

Необходимо упомянуть, что в настоящее время для оценки локальной деформации миокарда желудочков в течение сердечного цикла существуют аппаратные методики с использованием ультразвуковых изображений, в частности, эхокардиографическая методика слежения пятна (speckle tracking), которая обрабатывает динамические изменения изображения ЛЖ в течение всего сердечного цикла. Это по-

зволяет провести количественную оценку глобальной и региональной систолической и диастолической функции сердца [31]. Важность анализа полной информации о деформации ЛЖ в течение сократительного цикла подтверждается в работе Taha K, et al. [32]. Авторы анализировали кривые локальной деформации (echocardiographic deformation curves) миокарда в течение сердечного цикла. С помощью нейронной сети были обнаружены диагностические признаки деформации в диастолическую фазу цикла для субъектов с генетически высоким риском развития ДКМП. В то же время пиковые значения деформации не имели диагностической ценности для этой когорты пациентов. В ряде работ оценка неоднородности региональных деформаций миокарда показала высокий потенциал в определении фенотипов механической диссинхронии желудочков сердца и прогнозе успешности ее коррекции при помощи СРТ [33, 34]. Однако к настоящему времени все еще не получено достаточного объема доказательств для

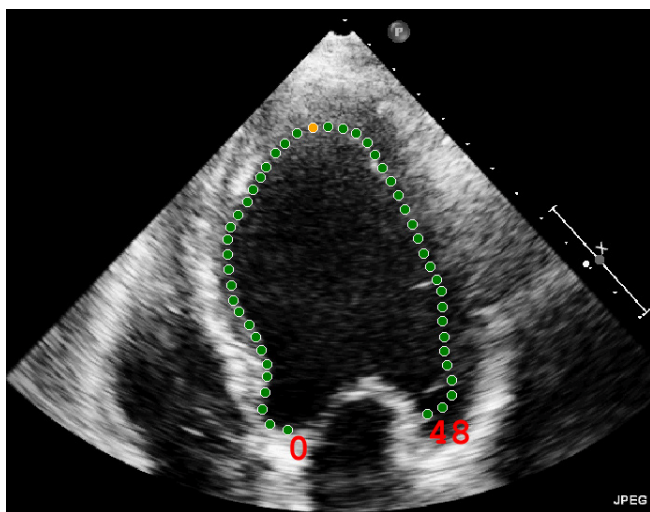


Рис. 4. Ориентиры расставленные на эндокардиальном контуре ЛЖ из эхокардиографического изображения.

включения показателей механической диссинхронии в текущие рекомендации по отбору пациентов. Следует отметить, что применение данной проприетарной методики, реализуемой непосредственно в ультразвуковых аппаратах, затруднено для исследовательских целей условиями приобретения специального программного обеспечения и его использования.

Методы геометрической морфометрии ЛЖ

Анализируя результаты, полученные методами функциональной геометрии, мы пришли к выводу, что детальное изучение формы ЛЖ и ее изменения в течение сердечного цикла может дать понимание физиологической и патофизиологической значимости вклада особенностей изменения формы ЛЖ в сердечном цикле в его механическую функцию, что, в свою очередь, позволит использовать характеристики формы для ранней диагностики механической дисфункции. Поэтому наряду с оценкой показателей функциональной геометрии ЛЖ, в частности, интегративных индексов формы ЛЖ, в основном отражающих близость или удаленность формы ЛЖ от сферы, мы решили также применить более общий подход для количественного анализа формы ЛЖ и ее динамического изменения в течение сердечного цикла — методы ГМ. Данный подход активно развивался с конца 1970-х годов, ранняя история описана в работе Bookstein FL, 1994, а для изучения методов можно рассмотреть книги Dryden and Mardia 2016 и Bookstein FL, 2018. Цель ГМ не отличается от целей классической морфометрии: оценка сходства и закономерностей изменчивости биологических объектов с помощью морфологической информации. Однако исходные данные для классической и ГМ имеют принципиально различные математические свой-

ства. Так, для классического подхода используемые характеристики являются измерениями размера изучаемого объекта, в частности, расстояния, площади и углы. Недостатком использования многих измерений размера является то, что большинство из них будут сильно коррелировать между собой, в результате, имеется малое число независимых переменных среди множества измерений.

ГМ использует координаты ориентиров на поверхности изучаемого объекта, в которых содержится пространственная информация, отсутствующая в традиционной морфометрии. На изучаемых объектах систематическим образом расставляются ориентиры, которыми могут быть точки, соответствующие анатомическим особенностям объекта. Например, на эхокардиографическом изображении сердца в четырехкамерной проекции мы можем обозначить точки соединения стенок ЛЖ с митральным клапаном (рис. 4). Ориентиры можно выставлять и по математическим правилам: мы можем обозначить вершущку ЛЖ как точку локального минимума на эндокардиальном контуре, затем расставить на равном расстоянии друг от друга определенное количество точек, которые будут находиться на участке от точки соединения с митральным клапаном до вершущки. Ориентиры без анатомической интерпретации усложняют дальнейший анализ, однако далеко не всегда мы можем найти на объекте достаточное количество анатомических ориентиров. Данные для каждого индивидуума состоят из конфигурации ориентиров, которые имеют смысл только в совокупности с другими такими же координатами и при условии их соответствующего совмещения в пространстве. Преимущество данного подхода состоит в возможности широкого анализа формы объекта без потери ковариационных взаимоотношений между положением разных его частей в пространстве [35].

Прежде чем анализировать форму объекта, надо дать этому понятию определение. В ГМ формой называется информация, содержащаяся в конфигурации, не зависящая от положения, масштаба и ориентации конфигурации в окружающем пространстве. На практике это означает, что для изучения набора конфигураций мы должны зафиксировать для них одно положение, масштаб и поворот. Для этого используется алгоритм обобщенного прокрустового анализа, который находит среднюю форму для набора конфигураций, затем переносит, масштабирует и поворачивает все конфигурации к этой средней форме. При условии достаточной близости полученных форм друг к другу (это условие очень часто выполняется на практике) можно использовать методы многомерной статистики для дальнейшего анализа.

Многомерные статистические методы могут использоваться для проверки статистических гипотез

о факторах, которые влияют на форму, и для визуализации их эффектов. Например, в качестве фактора может выступать возраст индивида в биологических исследованиях. Для обобщения вариации данных, снижения размерности и визуализации широко используют метод главных компонент (PCA, principal component analysis). Он формирует новые признаки (компоненты), являющиеся линейной комбинацией исходных, удаляя взаимную корреляцию между компонентами и заключая в первых нескольких компонентах максимально возможную долю дисперсии исходных данных. Каждая компонента PCA является собственным вектором ковариационной матрицы переменных формы. Первая компонента учитывает максимальную вариацию в данных, каждая последующая компонента максимальную вариацию данных за вычетом предыдущих компонент. Такое преобразование позволяет оставить в рассмотрении несколько первых компонент, которые суммарно объясняют основную долю вариации в данных. Полученные компоненты используют для кластеризации объектов, сравнения групп объектов и визуализации их схожести или отличий, чтобы визуализировать разницу между средней формой в популяции и отклонение формы индивидуума от среднего значения в популяции.

На данный момент методы ГМ широко используются в биологии, антропологии, эволюционной и популяционной экологии, археологии, истории архитектуры. Среди возможных вариантов анализа могут быть: тест на различие средних форм между группами, визуализация подтвержденных различий между формами. Например, Laparie M, et al. [36] исследовали изменения морфологии крыла красноголовой мухи при миграции в субантарктическом архипелаге. С помощью ГМ авторы сравнивали форму крыла между разными популяциями (фактор популяции) и в разные моменты времени (фактор времени), и продемонстрировали, что крылья мух претерпевали значительные изменения формы в процессе адаптации к окружающей среде, и эти траектории этих изменений отличались в разных популяциях. Hennessy RJ, et al. [37] искали отличия в форме лица пациентов с диагнозом биполярное расстройство от контрольной группы. С помощью ГМ также может быть изучено влияние количественных факторов. Например, Klingenberg CP [38] подробно разбирает методы исследования связи формы и размера на измерениях черепов крыс, произведенных в разном возрасте.

Исследования, использующие методы ГМ для оценки формы камер сердца, редки. Нами найдены лишь работы итальянской группы исследователей Piras P, et al. [39-41]. Самые ранние работы об использовании методов ГМ для кардиологических данных начинаются с 2014г, их исследования продолжаются и по сегодняшний день. Так, был предложен метод оценки движения ЛЖ с использованием мо-

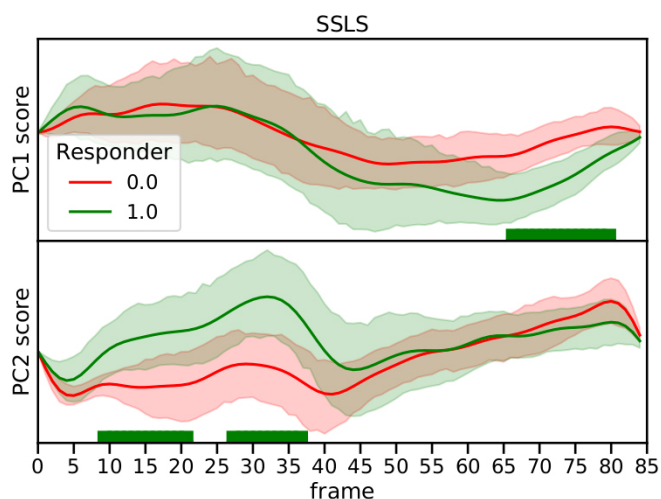


Рис. 5. Сравнение в течение сердечного цикла значений компонент формы респондеров (зеленая линия) и нереспондеров (красная линия) на СРТ [42].

Примечание: изображены средние значения вместе с 95% доверительными интервалами. Широкими линиями на горизонтальной оси подчеркнуты моменты времени, в которые группы статистически значимо отличаются. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

дифицированного набора инструментов ГМ для изучения не только формы ЛЖ, но также и ориентации его траектории во времени [39].

Piras P, et al. [40] использовали данные MPT сердца из базы данных Cardiac Atlas Project для построения классификатора, разделяющего асимптоматичных волонтеров ($n=300$) и пациентов с ИМ ($n=300$). Для каждого субъекта были извлечены 1089 ориентиров для эндокардиальной и эпикардиальных поверхностей в каждый момент времени. Затем была выполнена нормализация по времени, в результате которой каждый сердечный цикл был представлен 30 формами, с конечной диастолой в первой форме, и конечной систолой в одиннадцатой. С помощью метода главных компонент авторы выразили каждую форму через 10 главных компонент формы. Классификатор (метод опорных векторов), основанный на 10 компонентах формы эндокардиальной поверхности ЛЖ в каждый момент времени, позволил отличить пациентов с ИМ с точностью 94%.

Аналогичным образом по данным 3D-ЭхоКГ был построен классификатор, позволяющий отличить здоровую контрольную группу ($n=82$) от пациентов с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия ($n=21$) и субъектов без манифестации заболевания, но являющихся носителями мутации в генах саркомерных белков ($n=11$) [41]. Метод опорных векторов, основанный на полученных признаках, достиг точности 91%.

В собственных исследованиях мы использовали методы ГМ для анализа формы ЛЖ пациентов с ХСН, прошедших имплантацию устройства СРТ [42]. В частности, мы провели пилотное исследо-

вание и оценили прогностическую способность дооперационных признаков формы ЛЖ и его деформации в сердечном цикле, полученных методами ГМ, для оценки эффективности СРТ через 6 мес. после имплантации ресинхронизирующего устройства. Критерием ответа на СРТ являлось увеличение ФВ ЛЖ более, чем на 5%, и снижение конечно-систолического объема ЛЖ более, чем на 15%, спустя 6 мес. после операции. Пациенты, ответившие на СРТ, были отнесены к группе респондеров (n=13), остальные — к группе нереспондеров (n=13). С помощью процедур ГМ и РСА были выделены 5 главных компонент формы ЛЖ. Были найдены статистические различия в деформациях формы ЛЖ в конечную систолу и в мезодиастолу сердечного цикла между респондерами и нереспондерами (рис. 5). Точность классификации на рассматриваемой когорте составила 92% (при кросс-проверке 88,5%). Важно отметить, что по дооперационным клиническим характеристикам, входящим в стандартные протоколы исследования пациентов до СРТ, не было выявлено значимых различий между пациентами, ответившими и не ответившими на терапию.

Как показывают результаты наших исследований, параметры формы ЛЖ и ее изменения в течение сердечного цикла обладают диагностической ценностью для раннего выявления ухудшения систолической функции сердца, прогноза прогрессирования заболевания у больных ХСН, также могут быть полезны для стратификации пациентов на процедуры имплантации устройства СРТ.

Заключение

Рассмотренные работы подтверждают интерес и актуальность исследования формы ЛЖ и ее ди-

намики в течение сердечного цикла при различных состояниях сердечно-сосудистой системы. Опираясь на собственный опыт и на результаты других исследователей в этой области, мы видим, что динамическое изменение конфигурации ЛЖ в сердечном цикле тесно связано с его механической функцией. Полученные результаты свидетельствуют о перспективе применения предложенных методов для оценки изменения формы ЛЖ в течение сердечного цикла в контексте ранней диагностики сердечных патологий. Динамические характеристики формы ЛЖ обладают предсказательной способностью, позволяют выявить ранее ухудшение систолической функции до снижения глобальных индексов насосной функции ЛЖ. Также они демонстрируют высокий потенциал в прогнозе успешности коррекции механической диссинхронии желудочков сердца при помощи СРТ.

На наш взгляд, оценка особенностей изменения формы камер сердца во время сердечного цикла может стать новым стандартом клинического исследования состояния ЛЖ, облегчающим раннюю диагностику и лечение сердечных патологий, в т.ч. полезным инструментом для скрининговых исследований. В связи с этим остается большое поле для исследования формы ЛЖ в сердечном цикле при различных ССЗ, и уточнения имеющихся результатов на больших когортах пациентов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность А. В. Белоусовой за прочтение текста и полезные советы по его улучшению.

Отношения и деятельность. Выполнено при поддержке грантом РНФ № 24-15-00335.

Литература/References

- Davidson SM, Padró T, Bollini S, et al. Progress in cardiac research: from rebooting cardiac regeneration to a complete cell atlas of the heart. *Cardiovasc Res.* 2021;117(10): 2161-74. doi:10.1093/cvr/cvab200.
- Anto Michel N, Ljubojevic-Holzer S, Bugger H, Zirikli A. Cellular Heterogeneity of the Heart. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:868466. doi:10.3389/fcvm.2022.868466.
- Solovyova O, Katsnelson LB, Kohl P, et al. Mechano-electric heterogeneity of the myocardium as a paradigm of its function. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016;120(1-3):249-54. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.007.
- Karbassi E, Fenix A, Marchiano S, et al. Cardiomyocyte maturation: advances in knowledge and implications for regenerative medicine. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(6):341-59. doi:10.1038/s41569-019-0331-x.
- Entcheva E, Kay MW. Cardiac optogenetics: a decade of enlightenment. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(5):349-67. doi:10.1038/s41569-020-00478-0.
- Kotadia I, Whitaker J, Roney C, et al. Anisotropic Cardiac Conduction. *Arrhythmia Electro-physiol Res.* 2020;9(4):202-10. doi:10.15420/aer.2020.04.
- Khokhlova A, Balakina-Vikulova N, Katsnelson L, et al. Transmural cellular heterogeneity in myocardial electromechanics. *J Physiol Sci.* 2018;68(4):387-413. doi:10.1007/s12576-017-0541-0.
- Kononov PV, Pravdin SF, Solovyova OE, Panfilov AV. Scroll wave dynamics in a model of the heterogeneous heart. *JETP Lett.* 2016;104(2):130-4. doi:10.1134/S0021364016140034.
- Khokhlova A, Kononov P, Iribé G, et al. The Effects of Mechanical Preload on Transmural Differences in Mechano-Calcium-Electric Feedback in Single Cardiomyocytes: Experiments and Mathematical Models. *Front Physiol.* 2020;11:171. doi:10.3389/fphys.2020.00171.
- Katz AM. *Physiology of the Heart.* Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 576. ISBN 1608311716.
- Inoue K, Kawakami H, Akazawa Y, et al. Echocardiographic Assessment of Atrial Function: From Basic Mechanics to Specific Cardiac Diseases. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(3). doi:10.3390/jcdd9030068.
- Morariu VI, Arnautu DA, Morariu SI, et al. 2D speckle tracking: a diagnostic and prognostic tool of paramount importance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(11):3903-10. doi:10.26355/eurev_202206_28958.
- Zhang X, Alexander RV, Yuan J, Ding Y. Computational Analysis of Cardiac Contractile Function. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(12):1983-94. doi:10.1007/s11886-022-01814-1.
- Marhasin VS, Solovyova O, Chumarnaya TV, Suhareva SV. Problema neodnorodnosti miokarda. *Rossiiskij Fiziologicheskij Zhurnal Im IM Sechenova.* 2009;95(9):919-43. (In Russ.) Мархасин В.С., Соловьева О., Чумарная Т.В., Сухарева С.В. Проблема неоднородности миокарда. *Российский Физиологический Журнал Им Им Сеченова.* 2009;95(9):919-43.
- Badura K, Buławska D, Dąbek B, et al. Primary Electrical Heart Disease — Principles of Pathophysiology and Genetics. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3). doi:10.3390/ijms25031826.
- Wright PT, Gorelik J, Harding SE. Electrophysiological Remodeling: Cardiac T-Tubules and β -Adrenoceptors. *Cells.* 2021;10(9). doi:10.3390/cells10092456.
- Hnat T, Veselka J, Honek J. Left ventricular reverse remodelling and its predictors in non-ischaemic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2070-83. doi:10.1002/ehf2.13939.
- Balaban G, Halliday BP, Hammersley D, et al. Left ventricular shape predicts arrhythmic risk in fibrotic dilated cardiomyopathy. *Europace.* 2022;24(7):1137-47. doi:10.1093/europace/ebab306.

19. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(27):2549-61. doi:10.1093/eurheartj/ehac223.
20. Varzideh F, Kansakar U, Donkor K, et al. Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction: Functional Contribution of microRNAs to Inflammation and Fibrosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.863238.
21. Di Donato M, Castelvecchio S, Kukulski T, et al. Left ventricular geometry in normal and post-anterior myocardial infarction patients: sphericity index and "new" conicity index comparisons. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2006;29 Suppl 1:S225-230. doi:10.1016/j.ejcts.2006.03.002.
22. Di Donato M, Castelvecchio S, Kukulski T, et al. Surgical Ventricular Restoration: Left Ventricular Shape Influence on Cardiac Function, Clinical Status, and Survival. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):455-61. doi:10.1016/j.athoracsurg.2008.10.071.
23. Okhovatian S, Mohammadi MH, Rafatian N, Radisic M. Engineering Models of the Heart Left Ventricle. *ACS Biomater Sci Eng*. 2022;8(6):2144-60. doi:10.1021/acsbomaterials.1c00636.
24. Ambale-Venkatesh B, Yoneyama K, Sharma RK, et al. Left ventricular shape predicts different types of cardiovascular events in the general population. *Heart Br Card Soc*. 2017;103(7):499-507. doi:10.1136/heartjnl-2016-310052.
25. Chumarnaya TV, Solovyova OE, Suhareva SV, Vargina TA. Spatiotemporal heterogeneity of left ventricular wall contraction in normal and ischemic heart disease. I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology. 2008;94(11):1217-39. (In Russ.) Чумарная Т.В., Соловьева О.Э., Сухарева С.В., Варгина Т.А. Пространственно-временная неоднородность сокращения стенки левого желудочка в норме и при ишемической болезни сердца. *Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова*. 2008;94(11):1217-39.
26. Chumarnaya TV, Alueva YUS, Kochmasheva VV, et al. Features of the functional geometry of the left ventricle in myocardial diseases with varying degrees of systolic dysfunction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;162(7):37-41. (In Russ.) Чумарная Т.В., Алуева Ю.С., Кочмашева В.В. и др. Особенности функциональной геометрии левого желудочка при миокардиальных заболеваниях с различной степенью нарушения систолической функции. *Бюллетень Экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(7):37-41.
27. Chumarnaya TV, Solovyova OE, Alueva YuS, et al. Functional geometry of the left ventricle in dilated cardiomyopathy before and after resynchronization therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(1):31-9. (In Russ.) Чумарная Т.В., Соловьева О.Э., Алуева Ю.С. и др. Функциональная геометрия левого желудочка при дилатационной кардиомиопатии до и после ресинхронизирующей терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):31-9. doi:10.15829/1728-8800-2016-1-31-39.
28. Chumarnaya TV, Idov EM, Kondrashov KV, et al. Comparative evaluation of a standard echocardiographic examination and a classification model based on the parameters of the functional geometry of the left ventricle in the diagnosis of systolic dysfunction of a transplanted heart. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(1):107-16. (In Russ.) Чумарная Т.В., Идов Э.М., Кондрашов К.В. и др. Сравнительная оценка стандартного эхокардиографического исследования и классификационной модели на основе параметров функциональной геометрии левого желудочка в диагностике систолической дисфункции трансплантированного сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(1):107-16. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-107-116.
29. Chumarnaya T, Solovyova O, Alueva Y, et al. Left ventricle functional geometry in cardiac pathology. In: 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC). 2015:353-6. doi:10.1109/CIC.2015.7408659.
30. Chumarnaya T, Bykov A, Idov EM, et al. Classification Model of Heart Transplant Outcomes Based on Features of Left Ventricular Functional Geometry. In: 2018 Computing in Cardiology Conference (CinC). 2018;45:1-4. doi:10.22489/CinC.2018.028.
31. Gherbesi E, Gianstefani S, Angeli F, et al. Myocardial strain of the left ventricle by speckle tracking echocardiography: From physics to clinical practice. *Echocardiography*. 2024;41(1):e15753. doi:10.1111/echo.15753.
32. Taha K, van de Leur RR, Vessies M, et al. Deep neural network-based clustering of deformation curves reveals novel disease features in PLN pathogenic variant carriers. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(11):2149-61. doi:10.1007/s10554-023-02924-9.
33. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tse G, et al. Global longitudinal strain predicts responders after cardiac resynchronization therapy—a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2022;27(3):827-36. doi:10.1007/s10741-021-10094-w.
34. Antoniou N, Kalaitzoglou M, Tsigrikli L, et al. Speckle Tracking Echocardiography for Studies of Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy Who Undergo Cardiac Resynchronization Therapy: A Narrative Review. *Diagnostics*. 2024;14(11). doi:10.3390/diagnostics14111178.
35. Bookstein FL. A Course in Morphometrics for Biologists: Geometry and Statistics for Studies of Organismal Form. Cambridge University Press. 2018. doi:10.1017/9781108120418.
36. Laparie M, Vernon P, Cozic Y, et al. Wing morphology of the active flyer *Calliphora vicina* (Diptera: Calliphoridae) during its invasion of a sub-Antarctic archipelago where insect flightlessness is the rule. *Biol J Linn Soc*. 2016;119(1):179-93. doi:10.1111/bij.12815.
37. Hennessy RJ, Baldwin PA, Browne DJ, et al. Frontonasal dysmorphology in bipolar disorder by 3D laser surface imaging and geometric morphometrics: Comparisons with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;122(1):63-71. doi:10.1016/j.schres.2010.05.001.
38. Klingenberg CP. Methods for studying allometry in geometric morphometrics: a comparison of performance. *Evol Ecol*. 2022;36(4):439-70. doi:10.1007/s10682-022-10170-z.
39. Madeo A, Piras P, Re F, et al. A New 4D Trajectory-Based Approach Unveils Abnormal LV Revolution Dynamics in Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLOS ONE*. 2015;10(4):e0122376. doi:10.1371/journal.pone.0122376.
40. Piras P, Teresi L, Puddu PE, et al. Morphologically normalized left ventricular motion indicators from MRI feature tracking characterize myocardial infarction. *Sci Rep*. 2017;7(1):12259. doi:10.1038/s41598-017-12539-5.
41. Piras P, Torromeo C, Evangelista A, et al. Non-invasive prediction of genotype positive—phenotype negative in hypertrophic cardiomyopathy by 3D modern shape analysis. *Exp Physiol*. 2019;104(11):1688-700. doi:10.1113/EP087551.
42. Rokeakh R, Chumarnaya T, Zubarev S, et al. Statistical Shape Analysis Reveals Specific Features of Left Ventricular Wall Motion in Patients with Chronic Heart Failure. In: 2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB). 2023:231-5. doi:10.1109/CSGB60362.2023.10329847.