

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-163-171>
УДК 616.127-073.43-8:575.21

Количественная характеристика фенотипов кардиомиопатий у взрослых и детей по выраженности отклонения от нормы эхокардиографических показателей

А.А. Соколов, А.В. Сморгон, Р.М. Кожанов, Е.В. Кривощев

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Широкое распространение и использование понятия «кардиомиопатия» в современной кардиологии диктует необходимость систематизации и конкретизации использования данного термина. На основании аппроксимации изменений функции, полостей и толщины стенок камер на известные дилатационную (ДКМП), гипертрофическую (ГКМП) и рестриктивную (РКМП) кардиомиопатии визуализационные методы в кардиологии позволили объединить многие патологические изменения камер сердца в определенные совокупности зрительного восприятия и сформировать понятия фенотипов и фенокопий большинства заболеваний сердца.

Цель: по результатам ретроспективного анализа большого объема цифровых данных эхокардиографических исследований у пациентов с болезнями миокарда и здоровых лиц разработать количественные критерии фенотипических изменений левого желудочка (ЛЖ), которые могут быть использованы для контроля динамики заболевания и оценки эффективности лечебных мероприятий.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализа протоколов эхокардиографии за период 2009–2021 гг. у 13 023 здоровых лиц в возрасте от 2 дней до 59 лет и 317 пациентов с различными заболеваниями сердца: ГКМП, ДКМП и РКМП, некомпактным миокардом (НКМ) в возрасте от 4 дней до 60 лет.

Результаты. Разработаны и предложены критерии количественной оценки патологических фенотипов ЛЖ, имеющие высокую (более 95%) отрицательную специфичность у здоровых лиц любого возраста и положительную – у больных с кардиомиопатиями. Показана возможность количественно оценивать динамику течения заболеваний, протекающих с проявлениями рестрикции, дилатации и гипертрофии ЛЖ.

Ключевые слова:	эхокардиография, кардиомиопатии, фенотип.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело финансовой поддержки.
Для цитирования:	Соколов А.А., Сморгон А.В., Кожанов Р.М., Кривощев Е.В. Количественная характеристика фенотипов кардиомиопатий у взрослых и детей по выраженности отклонения от нормы эхокардиографических показателей. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;39(3):163–171. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-163-171 .

Quantitative characteristics of cardiomyopathy phenotypes in children and adults by the value of deviation from the norm of echocardiographic parameters

Alexander A. Sokolov, Andrey V. Smorgon, Roman M. Kozhanov,
Evgeniy V. Krivoshchekov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The widespread use of the term “cardiomyopathy” in modern cardiology dictates the need to systematize and concretize the use of this term. Based on the approximation of changes in the function, cavities and thickness of the walls of the chambers to known dilated, hypertrophic and restrictive cardiomyopathy, imaging methods in cardiology have made it possible to combine many pathological changes in the chambers of the heart into certain sets of visual perception and to form the concepts of phenotypes and phenotypes of most heart diseases.

Aim: To develop quantitative criteria for phenotypic changes in the left ventricle (LV), which can be used to control the dynamics of the disease and evaluate the effectiveness of treatment based on the results of a retrospective analysis of a large volume of digital data of echocardiographic studies in patients with myocardial diseases and healthy individuals.

Material and Methods. A retrospective analysis of echocardiography protocols for the period 2009–2021 was performed in 13023 healthy individuals aged 2 days to 59 years and 317 patients with various heart diseases: hypertrophic, dilated and restrictive cardiomyopathies, and LV non-compaction myocardium aged 4 days to 60 years.

Results. Criteria have been developed and proposed for the quantitative assessment by Z-index of pathological phenotypes of the left ventricle, which have a high (more than 95%) negative specificity in healthy individuals of any age and a positive one in patients with cardiomyopathies. The ability to quantify the dynamics of the course of diseases occurring with manifestations of restriction, dilation and LV hypertrophy was shown.

Keywords:	Z-index, echocardiography, cardiomyopathy, phenotype.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study had no financial support.
For citation:	Sokolov A.A., Smorgon A.V., Kozhanov R.M., Krivoshchekov E.V. Quantitative characteristics of cardiomyopathy phenotypes in children and adults by the value of deviation from the norm of echocardiographic parameters. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;39(3):163–171. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-163-171 .

Введение

В настоящее время эхокардиография является рутинным инструментом топической диагностики врожденной и приобретенной структурной патологии сердца, нарушений насосной функции сердца любого происхождения. Наличие врожденных и приобретенных пороков сердца и другой патологии, как правило, сопровождается изменениями либо постнагрузки, либо преднагрузки левого желудочка (ЛЖ) в зависимости от изменения анатомии внутрисердечных структур и периферического сосудистого сопротивления. Нарушения структурных свойств миокарда, обусловленные воспалением, фиброзом, идиопатической гипертрофией, болезнями накопления, ишемией, приводят к депрессии контрактильной функции с изменением объемов камер и объемно-емкостных взаимоотношений, к дисбалансу объема (массы)

функционирующего миокарда и сердечного выброса [1, 2]. У больных с неклассифицируемой кардиомиопатией, некомпактным миокардом (НКМ), для фенотипической характеристики нарушений формы и функции ЛЖ было предложено выделять три основных варианта. К таковым отнесли фенотипы гипертрофической (ГКМП), дилатационной (ДКМП) и рестриктивной (РКМП) кардиомиопатий [3]. Причиной данного деления послужили принципиально разные подходы к лечению каждого из вариантов [4]. Можно полагать, что изменения пред- и постнагрузки ЛЖ при различных заболеваниях сердца будут способствовать формированию фенотипов ГКМП или ДКМП.

В последнее время для большой разнообразной патологии сердца достаточно широко используется термин «кардиомиопатия». Обычно в понятие «кардиомиопатия» вкладывают вторичные проявления многих разнообразных заболеваний, ведущих к нарушению насосной и со-

кратительной функции сердца. Первичные кардиомиопатии – совокупность заболеваний миокарда, этиология которых изучена недостаточно [5]. Ранее предложены критерии оценки ремоделирования ЛЖ, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия, которые в принципе характеризуют фенотипические изменения ЛЖ, называя другими словами гипертрофию ЛЖ и его дилатацию. Это один из вариантов оценки ремоделирования ЛЖ и фенотипирования изменений сердца не только при гипертонической болезни, без детализации причин возникновения [6].

Другим аспектом актуальности проблемы визуального «типирования» изменений камер сердца при патологии является феномен сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Разделяют фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной и со сниженной фракцией выброса [7, 8]. Оценка функции сердца как насоса с использованием «универсального стандарта» фракции выброса подвергается в последние годы сомнению. Остается актуальной возможность индивидуального прогнозирования норм размеров и объемов камер, диаметров сосудов, базирующихся на антропометрических данных. У детей широко используются индивидуальные оценочные нормы с применением расчета Z-индекса, определяемых и прогнозируемых показателей, у взрослых такой подход пока не нашел широкой поддержки исследователей. Можно полагать, что в отдельных случаях выраженность отклонений от нормы (Z-индекс), вероятно, можно применять и у взрослых пациентов [9, 10].

Выделение фенотипов хронической сердечной недостаточности (ХСН) один из шагов к более глубокой детализации не только нарушений контрактильности, но и изменений объемно-емкостных взаимоотношений камер сердца [11]. На основании аппроксимации изменений: функции, полостей и толщины стенок камер на известные ДКМП, ГКМП и РКМП визуализационные методы в кардиологии позволили объединить многие патологические изменения камер сердца в определенные совокупности зрительного восприятия и сформировать понятия фенотипов и фенокопий большинства заболеваний сердца. Выделение фенотипов изменений ЛЖ и количественная оценка отличий эхокардиографических показателей от нормы позволит использовать данный подход для интегральной количественной динамической оценки ЛЖ при любой патологии, связанной со структурными нарушениями и аномалиями сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: по результатам ретроспективного анализа большого объема цифровых данных эхокардиографических исследований у пациентов с болезнями миокарда и здоровых лиц разработать количественные критерии фенотипических изменений ЛЖ, которые могут быть использованы для контроля динамики заболевания и оценки эффективности лечебных мероприятий.

Характеристика клинического материала

В исследование вошли результаты эхокардиографии 13 023 здоровых лиц в возрасте от 2 дней до 59 лет и 317 пациентов с различными заболеваниями сердца в возрасте от 4 дней до 60 лет. Группа новорожденных включала детей с наличием открытого овального отверстия. Для оценки возможностей выделения фенотипов ЛЖ в исследование включены результаты эхокардиографии больных с установленными диагнозами ГКМП, ДКМП и первичной РКМП в качестве «эталонных».

Кроме того, использованы данные обследования больных с НКМ и пациентов с ХСН с редуцированной фракцией выброса. Диагнозы были установлены с использованием комплекса клинко-инструментальных исследований, включающих интраоперационные данные, морфологические исследования миокарда, биопсии миокарда. Группу с ХСН составили пациенты перед кардиоресинхронизационной терапией, возраст которых был от 30 до 60 лет (70% – ишемическая болезнь сердца, 30% – ДКМП без детализации диагнозов).

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 13 023 протоколов эхокардиографии за период 2009–2021 гг. Все эхокардиографические исследования выполнены двумя специалистами с межоператорским отклонением результатов менее 5%. Использованы ультразвуковые системы фирмы Philips ie-33 и Epiq-7. Все результаты исследования занесены в базу данных. Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование по стандартам ASE [12]. Диагноз некомпактного миокарда установлен с использованием критерия R. Jenny [13].

Фенотипы ЛЖ определяли по методикам, представленным ранее [3]. Основной принцип данной методики выделения фенотипов заключался в определении выраженности отклонения ключевых показателей от нормы (Z-индекс). Показатель вычисляли по формуле:

$$Z = (\chi - \mu) \div \sigma,$$

где χ – актуальное измерение, μ – ожидаемое измерение (средне-популяционное), σ – среднее квадратичное отклонение.

Показатель может быть определен по многочисленным on-line калькуляторам [14].

По эмпирически выведенным формулам вычисляли Z-индекс для каждого фенотипа ЛЖ:

$$Z_{\text{дкмп}} = (Z_{\text{длолж}} \div \text{ФВлж}) \div 0,9 \times \text{ИСф},$$

$$Z_{\text{ркмп}} = ((\text{ЛПоб} \div \text{КДОлж}) - 0,4) \div 0,11,$$

$$Z_{\text{гкмп}} = Z_{\text{мжп}} \times (\text{МЖП} \div \text{зслж}) \times \text{ЗММлж} \times 0,45,$$

где $Z_{\text{дкмп}}$ (гкмп, ркмп) – Z-индекс фенотипа дилатационной кардиопатии (гипертрофической или рестриктивной), $Z_{\text{длолж}}$ – Z-индекс объема полости ЛЖ, ФВлж – фракция выброса ЛЖ в %, ИСф – индекс сферичности ЛЖ (отношение длинной оси к короткой), ЛПоб – объем левого предсердия в мл, $Z_{\text{мжп}}$ – Z-индекс толщины МЖП, МЖП/зслж – отношение толщин межжелудочковой перегородки к толщине задней стенке ЛЖ, ЗММлж – Z массы миокарда ЛЖ.

Статистика

Для индикации факта отношения к каждому фенотипу для Z-индекса принимались значения более 2,5 [15]. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA Ver.7. (StatSoft, США). Z-индекс имел нормальное распределение.

Проверка нормальности количественных показателей проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественный Z-индекс описан в группах средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Возраст пациентов в группах представлен медианой и межквартильным интервалом, $Me (Q_1; Q_3)$. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными (в %)

частотами. Для сравнения значений Z-индекса лиц из разных возрастных групп с разными фенотипами кардиомиопатии в трех и более независимых группах применялся однофакторный дисперсионный анализ с выполнением попарных апостериорных сравнений групп по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

У 95–100% здоровых лиц, от группы новорожденных до взрослых, крайне редко определялись патологические фенотипы ЛЖ (табл. 1). Чаще всего (3,8%) встречался патологический фенотип РКМП у взрослых, у новорожден-

ных – 4,5%, другие фенотипы кардиомиопатий ЛЖ практически не встречались.

В группе детей в возрасте от 4 мес. до 18 лет фенотипы кардиомиопатий ЛЖ встретились лишь у 3,68% (Z-индекс более 2,5) пациентов. У пациентов с ГКМП фенотип ГКМП встретился у 92% пациентов, при этом в этой группе больных в 58% случаев определялся фенотип РКМП. Следует отметить, что 4,8% больных ГКМП не были отнесены ни к одному фенотипу. Пациентов с ДКМП без соответствия какому-либо фенотипу не было. Почти 93% больных имели соответствие диагноза и фенотипа ЛЖ. Больные РКМП в 93% имели соответствие диагноза и фенотипа; 16,7% имели сочетание фенотипа РКМП и ГКМП (см. табл. 1).

Таблица 1. Демографическая характеристика и встречаемость фенотипов кардиомиопатий

Table 1. Demographic characteristics and occurrence of phenotypes of cardiomyopathies

Пациенты Patients	n м/ж, (%) n m/f (%)	Возраст Age Min–Max Me (Q ₁ ; Q ₃)	Фенотип Phenotype			
			ГКМП HCM	РКМП RCMP	ДКМП DCM	Нет фенотипа No phenotype
Здоровые лица Healthy participants						
Взрослые Adults	239 51/49	18–59 лет 18–59 years 31 (24; 37)	2 (0,8%)	9 (3,8%)	0 (0%)	228 (95,4%)
Дети Children	10103 54/46	4 мес.–17 лет 4 months–17 years 2,0 г (1,02; 6) 2 years (1.02;6)	158 (1,6%)	29 (0,29%)	10 (0,1%)	9906 (98,1%)
Дети Children	2412 55/45	1–3 мес. 1–3 months 2 мес. (1; 3) 2 months (1; 3)	43 (1,78%)	34 (1,4%)	12 (0,5%)	2323 (96,3%)
Новорожденные Newborns	269 57/43	1–28 дней 1–28 day 6,0 (2,2; 9,1)	0 (0%)	12 (4,5%)	0 (0%)	257 (95,5%)
Патология Pathology						
ГКМП HCM	62 72/28	3 мес.–62 г. 3 months–62 years 10,5 (3,01; 15)	57 (92%)	36 (58%)	3 (4,8%)	3 (4,8%)
ДКМП DCM	83 74/26	2 мес.–59 лет 2 months–59 years 2,8 (9 мес.; 12 лет) 2,8 (9 months; 12 years)	7 (8,4%)	6 (7,3%)	77 (92,7%)	0
РКМП RCMP	36 28/72	9 дней–46 лет 9 days–46 years 9 лет (2; 26) 9 years (2; 26)	6 (16,7%)	35 (97,2%)	1 (2,8%)	0
НКМ NCM	75 54/46	5 дней–38 лет 5 days–38 years 5 лет (1; 12) 5 years (1; 12)	17 (22,7%)	24 (32%)	24 (32%)	10 (13,35%)
ХСН CHF	61 41/49	27–69 лет 27–69 years 59 (53; 65)	4 (6,6%)	16 (26,2%)	58 (95%)	0

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, РКМП – рестриктивная кардиомиопатия, НКМ – некомпактный миокард, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: HCM – hypertrophic cardiomyopathy, DCM – dilated cardiomyopathy, RCMP – restrictive cardiomyopathy, NCM – non-compact myocardium, CHF – chronic heart failure.

Иллюстрацией возможности количественной оценки тяжести РКМП представляет случай пациентки М. Диагноз первичной РКМП установлен в 2005 г. в возрасте 13 лет, клинические проявления заболевания наблюдались с 2003 г. На рисунке 1 представлена динамика Z-индекса РКМП по годам. В 2008 г. выполнена трансплантация сердца, показатель сохранял нормальные

значения в течение 3 лет, в последующие годы он медленно нарастал в течение 3 лет. График изменений Z-индекса четко соответствовал динамике клинической картины и выраженности сердечной недостаточности. Это демонстрирует возможности динамического количественного контроля изменений сердца с помощью данного подхода.

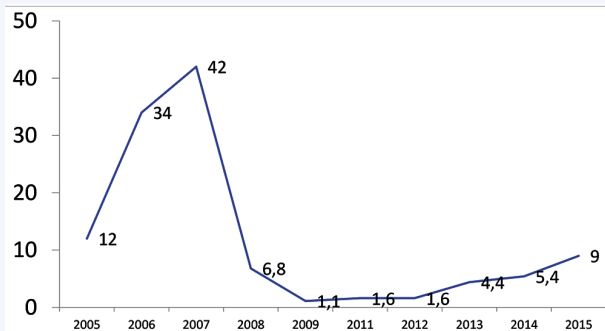


Рис. 1. Динамика Z-индекса рестриктивной кардиомиопатии у пациентки М., десятилетнее наблюдение
Fig. 1. Dynamics of the Z-index of RCMP in patient M. ten-year follow-up
Note: RCMP - restrictive cardiomyopathy.

На рисунке 2 показаны значения Z-индексов миокардиопатий в группе больных ГКМП, чаще всего сочетание фенотипа ГКМП наблюдалось с явлениями рестрикции.

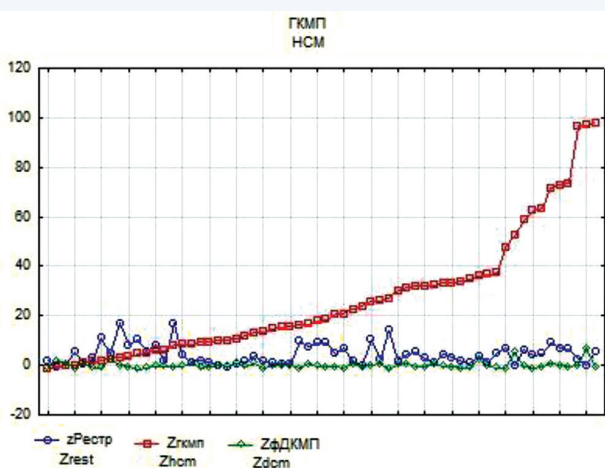


Рис. 2. Значения Z-индекса фенотипов миокардиопатий у больных гипертрофической кардиомиопатией
Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, Рестр – рестрикция, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.

Fig. 2. Values of Z-index of phenotypes of myocardiopathies in patients with hypertrophic cardiomyopathy
Note: HCM – hypertrophic cardiomyopathy, Rest – restriction, DCM – dilated cardiomyopathy.

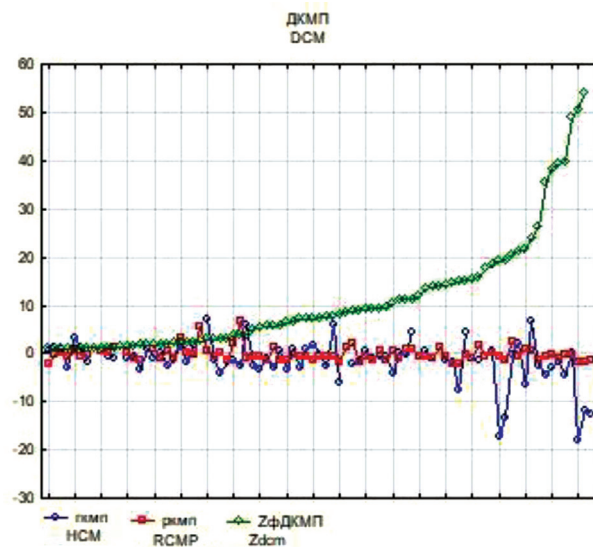


Рис. 3. Индивидуальные значения Z-индексов фенотипов левого желудочка у больных дилатационной кардиомиопатией
Примечание: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, РКМП – рестриктивная кардиомиопатия.

Fig. 3. Individual values of Z-indices of left ventricle phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy
Note: DCM – dilated cardiomyopathy, HCM – hypertrophic cardiomyopathy, RCMP – restrictive cardiomyopathy.

Все пациенты с ГКМП были обследованы до и после миоэктомии с устранением обструкции выхода из ЛЖ (градиент снизился с 78 ± 27 до $13,8 \pm 8,7$ мм рт. ст.; $p = 0,001$). Через 7–10 дней после операции Z-индекс ГКМП достоверно снизился с $35,2 \pm 20$ до $4,0 \pm 15,1$; $p = 0,001$, что сочеталось с положительной динамикой клинического состояния после операции.

В 92% случаев у больных с ДКМП определялся фенотип ДКМП, у части пациентов (до 13%) сочетавшийся с фенотипами ГКМП и РКМП (рис. 3).

В таблице 2 представлены результаты вычисления Z-индекса каждого из трех фенотипов в группах обследованных. Среди лиц контрольных групп различных возрастов медианные значения показателя не превышали 1, средние значения показателя были менее 0,5 во всех группах. В группах кардиомиопатий медианные значения показателя составляли от 7,5 до 15 для «титального» вида патологии. Исключением явилась неклассифицируемая кардиомиопатия, или НКМ, характеризующаяся большой вариабельностью показателя (см. табл. 2).

У пациентов с ХСН различного происхождения среднее значение Z-индекса составило 9,7 (см. табл. 2).

Таблица 2. Значения Z-индекса фенотипов левого желудочка в исследуемых группах ($M \pm SD$)

Table 2. Z-index values of left ventricular phenotypes in the studied groups ($Me \pm \sigma$)

Пациенты Patients	n	Age Возраст Min-Max Me (Q1; Q3)	Фенотип ЛЖ Phenotype LV		
			ГКМП HCM	РКМП RCMP	ДКМП DCM
			1	2	3
Здоровые лица Healthy participants					
Z-индекс Z-index					
Взрослые Adults	239	18–59 31 (24; 37)	0,42 $\pm$ 1,1	0,2 $\pm$ 0,9	0,1 $\pm$ 0,6

Окончание табл. 2
End of table 2

Пациенты Patients	n	Age Возраст Min-Max Ме (Q1; Q3)	Фенотип ЛЖ Phenotype LV		
			ГКМП HCM 1	РКМП RCMP 2	ДКМП DCM 3
Дети Children	10 103	2 мес.–17 лет 2 months–17 years 2,0 (1,02; 6)	0,37 ± 1,26	0,02 ± 0,8	0,005 ± 0,5
Дети Children	2412	1–4 мес. 1–4 months 2 мес. (1; 4) 2 months (1; 4))	0,73 ± 1,24	0,76 ± 1,04	0,13 ± 0,38
Новорожденные Newborns	269	1–28 дней 1–28 days 6,0 (2,2; 9,1)	–0,3 ± 1,4	0,10 ± 1,8	–0,01 ± 0,4
Патология Pathology					
ГКМП HCM	62	3 мес.–62 года 3 months–62 years 10,5 (3,01; 15)	15,6 ± 22 *#	3,8 ± 4,1	0,4 ± 1,4
ДКМП DCM	83	2 мес.–59 лет 2 months–59 years 2,8 (9 мес.; 12 лет) 2.8 (9 months; 12 years)	–1,0 ± 4,5 #	–0,5 ± 1,4 &	7,5 ± 12 #&
РКМП RCMP	36	9 дней–46 лет 9 days–46 years 9 лет (2; 26) 9 years (2; 26)	0,4 ± 8,5 *	15,5 ± 11,2 *&	–0,9 ± 1,8 &
НКМ NCM	75	5 дней–38 лет 5 days–38 years 5 лет (1; 12) 5 years (1; 12)	–0,1 ± 3,4	0,9 ± 3	0,6 ± 4,7
ХСН CHF	61	27–69 лет 27–69 years 59 (53; 65)	–0,55 ± 2,4 *	1,34 ± 2,1 &	9,7 ± 10 #

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, РКМП – рестриктивная кардиомиопатия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, достоверные различия между * – 1–2, # – 1–3, & – 2–3.

Note: LV – left ventricle, HCM – hypertrophic cardiomyopathy, DCM – dilated cardiomyopathy, RCMP – restrictive cardiomyopathy, significant differences between * – 1–2, # – 1–3, & – 2–3.

Обсуждение

Преднагрузка и постнагрузка – это основные факторы, которые определяют функциональные и объемные характеристики ЛЖ, характеризуя его наполнение в диастолу и увеличение толщины стенок. Как правило, при эхокардиографическом исследовании возникает целостная картина патологических изменений внутрисердечной гемодинамики (если таковые имеются), проявляющихся дилатацией, гипертрофией, нарушением соотношения объемов коллекторных и насосных камер. Все это дало основание использовать метод аналогий и соответствия для диагностики неизвестных изменений, процессов со стандартными общепринятыми, условно «эталонными». Совокупность внутренних и внешних факторов воздействия, обуславливающих внешний вид и визуальное восприятие как организма, так и органа, принято называть фенотипом [16].

На основании обобщения большого количества данных эхокардиографических исследований у здоровых лиц и пациентов с патологией мы попытались выделить и количественно оценить основные фенотипические изменения ЛЖ при патологических состояниях.

В самой многочисленной ($n = 10\,103$) группе здоровых детей значения показателя Z-индекса фенотипов

ЛЖ у 98% не превышали «отрезную» точку 2,5 по критериям отношения к каждому из фенотипов: к ГКМП, ДКМП, РКМП, что свидетельствовало о том, что различные кардиомиопатии и состояния, фенотипы, им эквивалентные, могут быть исключены [16]. В группе взрослых более 95% обследуемых не имели критериев патологических фенотипов. У новорожденных в 4,5% случаев регистрировали рестриктивный фенотип, который нормализовался к 1–2 мес. жизни. Вероятной причиной этого была встречаемость так называемого «незрелого» миокарда, которому свойственно снижение податливости [17]. Полученные результаты показали вполне высокую специфичность по критериям истинно отрицательных результатов.

Фенотип ГКМП

У пациентов с ГКМП в 92% случаев определялся фенотип ЛЖ, свойственный данной патологии, при этом в 58% случаев он сочетался с фенотипом РКМП. Обе патологии имеют много общего в генетической основе, их относят к саркомерным кардиомиопатиям, они манифестируются общими признаками нарушений внутрисердечной гемодинамики [18].

Среди больных ГКМП титульный фенотип определялся в большинстве случаев (92%) случаев, примерно

у 15% пациентов отмечалось сочетание с фенотипами ДКМП и РКМП, что вряд ли можно считать противоречием. Понимание генетической основы кардиомиопатии значительно расширилось за последние два десятилетия. Тем не менее, описаны и сочетания ГКМП и РКМП. В большинстве случаев такие ассоциации отличались неблагоприятным течением [19]. Кроме того, не являются редкими случаи «эволюции» или трансформации ГКМП в ДКМП [20].

У больных ГКМП значения Z-индекса имели прямую значимую корреляцию с давлением наполнения ЛЖ ($R = 0,42$; $p = 0,01$). Увеличение массы миокарда ЛЖ при ГКМП приводит к нарушению его диастолических свойств, снижению скорости расслабления и проявлениям рестриктивных явлений, это свойственно гипертрофии ЛЖ любого происхождения [17, 18, 20]. Достоверное уменьшение Z-индекса фенотипа ГКМП после миоэктомии и устранения обструкции указывало на возможность количественной динамической оценки лечебных мероприятий с помощью данного показателя.

Фенотип РКМП

РКМП представляют собой гетерогенную группу заболеваний миокарда, которые различаются в зависимости от патогенеза, клинической картины, диагностической оценки и критериев, лечения и прогноза. Следует отметить, что все эти заболевания имеют общие проявления в виде нарушений внутрисердечной гемодинамики независимо от происхождения [23]. Свыше 97% включенных в исследование пациентов с РКМП имели данный фенотип изменения ЛЖ, который в 16% сочетался с ГКМП проявлениями. Дифференциация между ГКМП и РКМП часто является сложной задачей в обычных клинических условиях с использованием только эхокардиографии [17, 20]. Вместе с этим следует помнить, что главная цель эхокардиографического исследования – выявление типа нарушений и оценка степени их выраженности. Так, например, Z-индекс фенотипа РКМП у больных с РКМП имел тесную корреляцию ($r = 0,63$; $p = 0,001$) с индексированным объемом левого предсердия. Z-индекс просто и количественно характеризует степень выраженности отклонения анализируемого показателя от нормы, в данном случае объема левого предсердия, при нарастании сердечной недостаточности и повышении уровня NT-proBNP. Мы предлагаем показатель Z-индекса рестриктивности, базирующийся на оценке взаимоотношений объемов предсердия и желудочка, что полнее характеризует объемно-емкостные взаимоотношения левых камер при данной патологии. Наличие достоверной обратной корреляции ($R = -0,43$; $p = 0,01$) между важнейшим показателем гемодинамики – ударным индексом и Z-индексом рестриктивности подтверждало возможность показателя количественно характеризовать нарушения гемодинамики. То есть, чем выше Z-индекс рестриктивности, тем в большей мере страдала насосная функция сердца. Это, вероятно, будет полезным не только для ранней диагностики, но и для объективной оценки течения патологического процесса.

Фенотип ДКМП

Фенотип ДКМП является результатом комбинированных генетических и приобретенных триггеров. Достаточно большое количество нозологий сопровождается дилатацией ЛЖ со снижением его контрактильности, их объединяет внешнее проявление результата патологического процесса при наличии гетерогенности происхождения [18, 20].

Степень выраженности дилатации и снижение контрактильной и насосной функции ЛЖ являются главными опорными точками в оценке степени тяжести заболевания и клинических проявлений сердечной недостаточности. Использование одного показателя, комплексно характеризующего данные нарушения, представляется перспективным как для наблюдения собственно больных с ДКМП, так и с ее фенокопиями. В нашем исследовании у пациентов с ДКМП титульный фенотип определялся у 92,7% пациентов, примерно у 8% из них одновременно определялся и фенотип ГКМП и изолированно у 7% – фенотип РКМП. Это указывало на вполне высокую чувствительность показателя. Выявление критериев рестриктивных проявлений и признаков в небольшом количестве случаев не противоречит наличию сочетанных вариантов кардиомиопатий и трансформации одного в другой. Однонаправленно как при ишемической кардиомиопатии, так и при ДКМП происходит увеличение объема ЛЖ и снижение его контрактильности. Все это дает основание отнести дилатацию ЛЖ при этих состояниях к общему фенотипу – фенотипу ДКМП. В нашем исследовании у пациентов с ХСН в 95% случаев определялся фенотип ДКМП, причем это не имело никакой связи с происхождением ХСН.

НКМ характеризовался встречаемостью всех фенотипов кардиомиопатий и их сочетанием. Наиболее частыми вариантами были рестриктивный и дилатационный фенотипы. Фенотип ГКМП при НКМ в 60% случаев сочетался с рестриктивным фенотипом, что свидетельствовало о вероятной общности процессов изменения миокарда при данной патологии. Сочетание фенотипа ДКМП с другими фенотипами РКМП (30%) и ГКМП (20%) было более редким. По данным других авторов, отмечается отсутствие какого-либо фенотипа при НКМ в 32% случаев, по нашим данным, – в 13%. Вероятно, данный факт можно объяснить относительно небольшими выборками пациентов как в нашем исследовании, так и в более ранних работах [19, 20].

Заключение

Предложенные критерии количественной оценки патологических фенотипов ЛЖ имеют высокую (более 95%) отрицательную специфичность у здоровых лиц любого возраста. Z индекс каждого из фенотипов обладает высокой положительной диагностической чувствительностью при диагностике изменений сердца, свойственных ГКМП, ДКМП и РКМП. Значения Z-индекса фенотипов позволяют количественно оценивать динамику течения различных заболеваний, протекающих с проявлениями рестрикции, дилатации и гипертрофии ЛЖ.

Литература / References

- Porter K.E., Turner N.A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol. Ther.* 2009;123(2):255–278. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.002.
- Kerkhof P.L., Yasha Kresh J., Li K.-J., Heyndrickx G.R. Left ventricular volume regulation in heart failure with preserved ejection fraction. *Physiol. Rep.* 2013;1(2):e0007. DOI: 10.1002/phy2.7.
- Jefferies J.L., Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Colan S.D., Lu M., Pahl E. et al. Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: Results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J. Card. Fail.* 2015;21(11):877–884. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.06.381.
- Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(4):263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Ciarambino T., Menna G., Sansone G., Giordano M. Cardiomyopathies: An overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7722. DOI: 10.3390/ijms22147722.
- Devereux R.B., de Simone G., Ganau A., Roman M.J. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications. *J. Hypertens. Suppl.* 1994;12(10):S117–S127.
- Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ. Res.* 2019;124(11):1598–1617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
- Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – насосная несостоятельность сердца? *Кардиология.* 2018;58(6):79–84. [Sokolov A.A., Martsinkevich G.I. Heart failure in patients with preserved ejection fraction-pumping heart failure? *Kardiologiya.* 2018;58(6):79–84. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.6.10125.
- Navin P.J., Moynagh M.R., Atkinson E.J., Tirumanisetty P., LeBrasseur N.K., Kumar A. et al. Establishment of normative biometric data for body composition based on computed tomography in a North American cohort. *Clin. Nutr.* 2021;40(4):2435–2442. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.046.
- Hioki M., Kanehira N., Koike T., Saito A., Shimaoka K., Sakakibara H. et al. Age-related changes in muscle volume and intramuscular fat content in quadriceps femoris and hamstrings. *Exp. Gerontol.* 2020;132:110834. DOI: 10.1016/j.exger.2020.110834.
- Shah S.J., Kitzman D.W., Borlaug B.A., van Heerebeek L., Zile M.R., Kass D.A. et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation.* 2016;134(1):73–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
- Lopez L., Colan S.D., Frommelt P.C., Ensing G.J., Kendall K., Yoonsozai A.K. et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010;23(5):465–495; quiz 576–577. DOI: 10.1016/j.echo.2010.03.019.
- Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., Kaufmann P.A. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: A step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86(6):666–671. DOI: 10.1136/heart.86.6.666.
- Chubb H., Simpson J.M. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann. Pediatr. Cardiol.* 2012;5(2):179–184. DOI: 10.4103/0974-2069.99622.
- Lipshultz S.E., Orav E.J., Wilkinson J.D., Towbin J.A., Messere J.E., Lowe A.M. et al. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet.* 2013;382(9908):1889–1897. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61685-2.
- Augusto J.B., Eiros R., Nakou E., Moura-Ferreira S., Thomas A., Treibel T.A. et al. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2020;21(3):326–336. DOI: 10.1093/ehjci/jez188.
- Gill R.S., Pelletie J.Sr., LaBossiere J., Bigam D.L., Cheung P.Y. Therapeutic strategies to protect the immature newborn myocardium during resuscitation following asphyxia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2012;90(6):689–695. DOI: 10.1139/y2012-041.
- Dini F.L., Cortigiani L., Baldini U., Boni A., Nuti R., Barsotti L. et al. Prognostic value of left atrial enlargement in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2002;89(5):518–523. DOI: 10.1016/s0002-9149(01)02290-1.
- Blagova O., Alieva I., Kogan E., Zaytsev A., Sedov V., Chernyavskiy S. et al. Mixed hypertrophic and dilated phenotype of cardiomyopathy in a patient with homozygous in-frame deletion in the *MyBPC3* gene treated as myocarditis for a long time. *Front. Pharmacol.* 2020;11:579450. DOI: 10.3389/fphar.2020.579450.
- Towbin J.A., McKenna W.J., Abrams D.J., Ackerman M.J., Calkins H., Darrieux F.C.C. 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.

Информация о вкладе авторов

Соколов А.А., Кривошеков Е.В. – формирование выборки, написание первой версии рукописи.

Сморгон А.В., Кожанов Р.С. – анализ данных, доработка рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Соколов Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией ультразвуковых и функциональных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0003-0513-9012.

E-mail: asa@cardio-tomsk.ru.

Сморгон Андрей Владимирович, младший научный сотрудник, лаборатория ультразвуковых и функциональных методов исследований, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-6531-7223.

E-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Information on author contributions

Sokolov A.A., Krivoshchekov E.V. – formed a sample, wrote the first version of the manuscript.

Smorgon A.V., Kojanov R.S. – data analysis, manuscript revision.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Alexander A. Sokolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-0513-9012.

E-mail: asa@cardio-tomsk.ru.

Andrey V. Smorgon, Junior Researcher, Laboratory of Ultrasound and Functional Research Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-6531-7223.

E-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Evgeny V. Krivoshchekov, Dr. Sci. (Med.), Head of Cardiac Surgery Department No. 2, Cardiovascular Surgeon, Cardiology Research Institute,

Кривошеков Евгений Владимирович, д-р мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 2, врач сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-0828-3995.

E-mail: kev@cardio-tomsk.ru.

Кожанов Роман Сергеевич, аспирант, кардиохирургическое отделение № 2, врач-сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-0493-4762.

E-mail: romankojanov@yandex.ru.

 **Сморгон Андрей Владимирович**, e-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0828-3995.

E-mail: kev@cardio-tomsk.ru.

Roman S. Kozhanov, Postgraduate Student, Cardiosurgical Department № 2, Cardiovascular Surgeon, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-0493-4762.

E-mail: romankojanov@yandex.ru.

 **Andrey V. Smorgon**, e-mail: sav@cardio-tomsk.ru.

Received March 23, 2023

Поступила 23.03.2023