

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

УДК 616.127 - 009.51 - 021.475.4 - 073.75 - 037

**ЗАХАРОВА
Елена Юрьевна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ И
ИСХОДОВ С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ
ВИЗУАЛИЗАЦИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Минск, 2019

Работа выполнена в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

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

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

Саливончик Дмитрий Павлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и ПК УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 19 февраля 2019 г. в 15.00 часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.08.01 при Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» по адресу: 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б; телефон учёного секретаря (017) 222-16-53; e-mail: info@cardio.by

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

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г

Ученый секретарь Совета
по защите диссертаций Д 03.08.01
кандидат медицинских наук



М.М.Ливенцева

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является генетически обусловленным заболеванием, с аутосомно-доминантным типом наследования, которое развивается вследствие мутации в генах, кодирующих синтез саркомерного белка [Maron BJ, 2014]. ГКМП является самым распространенным вариантом кардиомиопатий, встречающимся в общей популяции с частотой от 0,16 % до 0,29 % среди взрослого населения.

У большинства пациентов ГКМП имеет относительно благоприятное течение, тем не менее, это заболевание является важной причиной внезапной сердечной смерти (ВСС), особенно у молодых людей [Angelini P, 2018]. Исследование исходов у пациентов с ГКМП представляет достаточно сложную задачу. ВСС у пациентов с ГКМП составляет в среднем 1 – 3 % в год [Gersh BJ, 2011]. Терминальная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) регистрируется у 1 – 5 % пациентов с ГКМП [Elliott PM, 2014]. Крайне актуальным является проведение исследований, направленных на своевременное выявление пациентов ГКМП с высоким риском развития неблагоприятных событий и исходов, усовершенствование системы стратификации риска ВСС и разработку эффективных мер по медицинской профилактике. Имеющиеся в настоящее время модели и шкалы для стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов с ГКМП еще несовершенны и не способны выявлять пациентов высокого риска.

На сегодняшний день отсутствуют модели прогнозирования неблагоприятных событий и исходов, основанные на комплексной оценке новых предикторов риска, полученных с помощью современных методов визуализации сердца (2D Speckle tracking эхокардиография (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) с отсроченным контрастированием и T1-картированием).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнена в лаборатории хронической сердечной недостаточности в рамках тем НИР подпрограммы «Сердце и сосуды»: «Изучение влияния полиморфизма генов, ассоциированных с развитием фиброза, на характер ремоделирования сердца в ходе комплексного лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией» с 2014 – 2016 г. (номер государственной регистрации: 20142682); «Разработать и внедрить технологию диагностики и лечения семейной формы ГКМП на основе клинико-генетических маркеров» (номер государственной регистрации 20112161) с 2016 по 2018 г.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: прогнозирование развития неблагоприятных событий и исходов с помощью современных методов визуализации миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

Задачи исследования:

1. Оценить структурно-функциональные показатели у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией по данным комплексного клинико-инструментального обследования и выявить факторы, ассоциированные с риском неблагоприятных событий и исходов.

2. Выявить независимые предикторы риска развития неблагоприятных событий и исходов по данным 2D Speckle tracking эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

3. Разработать многофакторные модели прогноза неблагоприятных событий и исходов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

4. Разработать прогностические шкалы стратификации групп риска у пациентов с ГКМП для проведения первичных и вторичных профилактических мероприятий.

Научная новизна

1. Выявлены новые независимые предикторы риска развития желудочковых нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти с использованием методов 2D Speckle tracking и магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием и T1-картированием.

2. Доказано, что наряду с известными факторами риска (возраст, развитие фибрилляции предсердий), новыми независимыми предикторами риска прогрессирования ХСН являются уменьшение уровня глобальной продольной деформации по данным 2D Speckle tracking и увеличение объема фиброза миокарда при выполнении МРТ сердца с отсроченным контрастированием.

3. Разработаны модели и оценочные шкалы прогнозирования неблагоприятных событий (развитие желудочковых аритмий, прогрессирование ХСН), основанные на новых независимых предикторах риска (увеличение объема внеклеточного миокарда и уменьшение региональной передне-септальной деформации; увеличение объема фиброза миокарда и уменьшение глобальной продольной деформации миокарда), которые позволяют с высокой

степенью точности выявлять группы высокого риска развития осложнений у пациентов с ГКМП.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми предикторами высокого риска внезапной сердечной смерти являются снижение глобальной продольной деформации по данным 2D Speckle tracking эхокардиографии и увеличение объема фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием, повышающие прогностическую оценку вероятности развития фатальных желудочковых аритмий у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.
2. Дополнительными предикторами риска развития желудочковых тахиаритмий у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией являются снижение региональной передне-септальной продольной деформации по данным 2D Speckle tracking эхокардиографии и увеличение глобального внеклеточного объема миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием и T1-картированием, повышающие прогностическую оценку вероятности развития электрической нестабильности миокарда.
3. Независимыми предикторами риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией являются снижение глобальной продольной деформации по данным 2D Speckle tracking эхокардиографии, увеличение объема фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием, наряду с наличием фибрилляции предсердий и возраста старше 50 лет, которые повышают прогностическую оценку вероятности развития дисфункции миокарда и неблагоприятного ремоделирования сердца.
4. Многофакторные модели, основанные на оценке новых клинико-инструментальных предикторов, полученных с помощью современных визуализирующих технологий, позволяют с высокой предсказательной точностью прогнозировать летальные исходы и неблагоприятные события при гипертрофической кардиомиопатии (ВСС, желудочковые тахиаритмии, прогрессирование ХСН).

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно проанализирована зарубежная и отечественная литература по теме исследования. Совместно с научным руководителем были сформулированы цель и задачи исследования, основные выводы и положения, выносимые на защиту. Самостоятельно была разработана база данных наблюдаемых пациентов, самостоятельное написание всех глав диссертации. Статистическая обработка данных была выполнена самостоятельно при консультативной помощи сотрудников лаборатории медицинских информационных технологий РНПЦ «Кардиология». Автор диссертации

осуществляла набор клинического материала и консультировала наблюдаемых пациентов, проводила тест шестиминутной ходьбы. За пациентами проводилось динамическое наблюдение в течение трех лет. Под контролем врачей-рентгенологов самостоятельно рассчитывался объем фиброза по данным МРТ с отсроченным контрастированием, по данным T1-картирования рассчитывался внеклеточный объем миокарда при помощи автоматизированных программ. Личное участие автора в данной работе оценивается в 80 %.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты проведенного исследования представлены в виде устных и стендовых докладов на международных научно-практических конференциях: VII съезде кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь (Минск, 2016 г.), на VII Всероссийском съезде аритмологов, (Москва, 2017 г.), на конкурсе молодых ученых имени академика НАН Беларуси Сидоренко Г.И. «Вперед к познанию, молодежь» (3 место, Минск, 2016 г.), на Европейском конгрессе кардиологов ESC (Рим, 2016 г.), на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Париж, 2017 г.).

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 37 печатных работ, из них: 8 статей – в научных журналах, рекомендованных ВАК РБ; 1 – в сборнике научных трудов, 28 тезисов в материалах научных съездов и конференций (Россия, Беларусь, Узбекистан, Армения, Франция, Италия). Количество авторских листов составило 5,1.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению в соавторстве с руководителем: «Метод индивидуализированного лечения антагонистом минералокортикоидных рецепторов пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (№ гос. Регистрации 083 – 1116 от 18.10.2016); «Метод определения вероятности развития гипертрофической кардиомиопатии» (№ гос. регистрации 168-1218 от 14.12.2018); «Метод определения вероятности развития внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и их родственников» (№ гос. регистрации 193-1218 от 14.12.2018). Результаты исследований внедрены в лечебный процесс кардиологических отделений ГУ РНПЦ «Кардиология» г. Минска (4 акта внедрения).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах печатного текста (без списка литературы и приложений). Диссертационная работа состоит из оглавления,

перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 5 глав (аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы собственных исследований), заключения, библиографического списка литературы. Материал иллюстрирован 22 рисунком и 31 таблицами. Библиографический список включает 112 использованных источников, 37 собственных публикаций автора, 3 инструкции по применению.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проводилось в ГУ РНПЦ «Кардиология» Министерства Здравоохранения Республики Беларусь за период с октября 2013 по сентябрь 2017 года. Обследовано 152 пациентов с ГКМП (99 мужчины и 53 женщины) в возрасте от 17 до 70 лет (средний возраст 47 ± 13 лет). Клинический диагноз ГКМП устанавливался в соответствии с рекомендациями группы экспертов Международного комитета ACCF/ESC по ГКМП (2003, 2011, 2014 гг.). У всех обследуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании. В структуре сопутствующей патологии были диагностированы следующие заболевания: АГ 1-2 ст. у 20 пациентов (13,1 %), ИБС у 8 пациентов (5,26 %) в старших возрастных группах.

Критериями включения были: пациенты старше 17 лет с толщиной стенки миокарда ЛЖ ≥ 15 мм в одном или нескольких сегментах ЛЖ при ЭхоКГ-исследовании. Критериями исключения были возраст менее 17 лет, ХСН IV ФК (NYHA), приобретенные и врожденные гемодинамически значимые пороки сердца, инфаркт миокарда в течение 3-х месяцев до включения, острый коронарный синдром, миокардит, перикардит, эндокардит, острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 3 месяцев, декомпенсированный гипотироз и гипертироз, беременность.

В зависимости от гемодинамического признака пациенты с ГКМП были разделены на 2 группы: у 73 (48 %) пациентов в покое была диагностирована обструктивная форма заболевания (ОГКМП) на основании повышения градиента давления в выходном тракте ЛЖ (ВТЛЖ) от 30 до 117 мм рт. ст., у 79 (52 %) пациентов диагностирована необструктивная форма ГКМП (НГКМП).

При исходном обследовании оценивали риск ВСС по шкале HCM Risk-SCD-2014.

Пациенты обследовались исходно и через 12 месяцев в процессе длительного проспективного наблюдения (медиана 3,5 года). В зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных событий и исходов пациенты были разделены на 2 группы: с их наличием (n=46; 30,3 %) и их отсутствием (n=106; 69,7%). В качестве

конечных точек, отражающих неблагоприятный прогноз выбраны: желудочковые тахикардии, прогрессирование клинических проявлений ХСН, потребовавших госпитализацию, летальный исход (внезапная сердечная смерть, смерть вследствие прогрессирования ХСН).

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включавшее анализ жалоб и анамнеза, объективный осмотр и инструментальное обследование. ЭхоКГ-исследование выполняли на ультразвуковом сканере экспертного класса «IE-33» фирмы PHILIPS и на ультразвуковой системе Vivid E-9 согласно объединенным рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии (2015). Трансторакальное эхокардиографическое исследование включало: М-модальное и двухмерное исследования, цветное, импульсно-волновое и непрерывно-волновое доплеровские исследования кровотоков через митральный, трикуспидальный и аортальный клапаны, тканевое доплеровское исследование движения митрального кольца и недоплеровскую оценку деформации миокарда методом оценки 2D-Speckle tracking. Показатель передне-септальной продольной деформации оценивался как среднее значение между показателем передне-перегородочной и перегородочной деформации в базальных сегментах миокарда. Показатель глобальной продольной деформации использовался для оценки глобальной функции левого желудочка.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось на регистраторах «Oxford Medilog AR 12» в течение 24 часов и проанализирован стандартный набор показателей.

МРТ сердца с отсроченным контрастированием гадолинием и применением T1-картирования проводилось на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с электрокардиографической синхронизацией. При контрастировании внутривенно вводилось парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния Gd DTPA-BMA (омнискан, GE Healthcare Nycomed) в расчете 0,2 ммоль/кг. Анализ изображений проводился на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ-исследования сердца (Syngo.via - Siemens, Германия).

Коронароангиография выполнена 14 (9,2 %) пациентам с ОГКМП перед оперативным вмешательством.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ STATSOFT STATISTICA, версия 7.0, «Biostat» и SPSS (версия 23.0). Применялись непараметрические методы анализа. Количественные показатели исследования представлены медианой и размахом, в случае нормального распределения – средним и стандартным отклонением. Уровень статистической значимости в исследовании принимался $p < 0,05$. Сравнение

количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна-Уитни в случае двух групп. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. Анализ выживаемости осуществлялся с помощью оценки Каплана-Майера, определялась кумулятивная 3-летняя вероятность дожития с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ). Дополнительный предиктор неблагоприятного исхода устанавливался на основе анализа выживаемости. Неблагоприятный уровень объема фактора, ассоциированного с неблагоприятным исходом, выполнялся на основе алгоритма максимального ранга и статистики. Различия оценивались на основе лог-рангового критерия.

Многофакторный анализ показателей, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, проводился на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

За период наблюдения из общего числа пациентов с ГКМП (152 человека) у 46 (30,3 %) наблюдались неблагоприятные события и исходы, у 106 их наличия выявлено не было. Структура неблагоприятных событий и исходов в зависимости от гемодинамической формы ГКМП представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Структура сердечно-сосудистых событий и исходов у пациентов с ГКМП

События и исходы	ВСЕ (N=152)	ОГКМП (N=73)	НГКМП (N=79)	p
ВСС (n, %)	9 (5,3 %)	4 (5,5 %)	5 (5,1 %)	0,966
ВСС с успешной реанимацией (n, %)	7 (4,6 %)	3 (4,1 %)	4 (5,1 %)	0,921
Смерть от ХСН(n, %)	4 (2 %)	0 (0 %)	4 (3,8 %)	0,688
Летальность, (n, %)	13 (8,5 %)	4 (5,5 %)	9 (11,4 %)	-
Госпитализация ХСН(n, %)	24 (17,1 %)	11(15,1 %)	15 (19 %)	0,678
Желудочковые аритмии и синкопальные состояния	2(1,3 %)	0	2(2,5 %)	-
Комбинированная точка (n, %)	44 (29 %)	18(24,7 %)	26 (33 %)	0,381

Прогностическое значение количественного определения фиброза миокарда методом МРТ с отсроченным контрастированием в идентификации пациентов с риском внезапной сердечной смерти

За период наблюдения ВСС была зарегистрирована у 16 пациентов, из них 7 пациентов удалось успешно реанимировать и имплантировать ИКД с целью

вторичной профилактики ВСС. При оценке риска ВСС по традиционной шкале HCM Risk-SCD у 8 из 16 пациентов был определен высокий риск ВСС, у 2 пациентов – промежуточный, у 6 – низкий. Следовательно, не все пациенты, находящиеся в группе высокого риска ВСС, идентифицируются с помощью шкалы HCM Risk-SCD Score, основанной на клинических и эхокардиографических параметрах.

В качестве нового маркера, направленного на выявление пациентов с риском ВСС, был проанализирован показатель объема фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием.

Как представлено на рисунке 1, пациенты с высоким риском ВСС демонстрировали значимо больший объем фиброза (медиана 28,5 %; квартили 21,9; 44,1) по сравнению с пациентами с промежуточным риском ВСС (медиана 17,6 %; квартили 8,0; 22,5) и с низким риском ВСС (медиана 11,7 %; квартили 5,8; 17,6), $p < 0,001$.

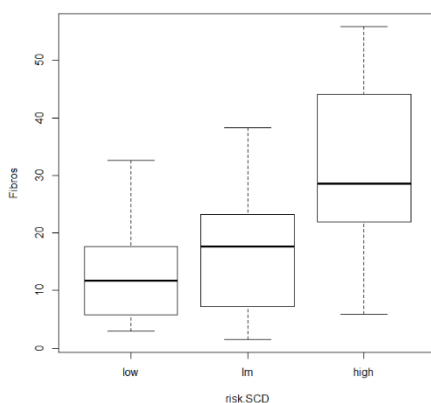


Рисунок 1. – Распределение степени объема фиброза у пациентов с низким, промежуточным и высоким риском по шкале HCM Risk-SCD

С целью определения прогностической значимости оценки риска ВСС по шкале ESC-2014 и степени объема фиброза по данным МРТ сердца был проведен регрессионный анализ (таблица 2).

Таблица 2. – Регрессионный анализ риска развития ВСС у пациентов с ГКМП

Показатель	Значения показателей	ОР (95 % ДИ ОР)	P (log-rank-критерий)
Риск ВСС по шкале ESC-2014	Высокий риск против промежуточного и низкого	2,8 (1,1 – 7,5)	0,03

Процент объема фиброза миокарда по данным МРТ, %	≥ 15 против < 15 %	12 (1,6 – 91)	0,002
--	---------------------------	----------------	-------

Наиболее значимым фактором, связанным с риском ВСС, являлся показатель объема фиброза миокарда $\geq 15\%$, (ОР 12; 95 % ДИ 1,6 – 91, $p=0,002$) по сравнению с оценочной шкалой риска ВСС ESC-2014 (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,1–7,5, $p=0,03$).

Бессобытийная выживаемость по кривой Каплана-Майера показала статистически значимые различия ($p=0,002$) в группах с объемом фиброза $<15\%$ и $\geq 15\%$ (log-rank $p=0,002$) (рисунок 2). 3-летняя выживаемость для пациентов с объемом фиброза >15 % составила 96 % (95 % ДИ 88,6 – 100), тогда как для пациентов с объемом фиброза ≥ 15 % – 72,4 % (95 % ДИ 60,6 – 86,4; $p=0,02$).

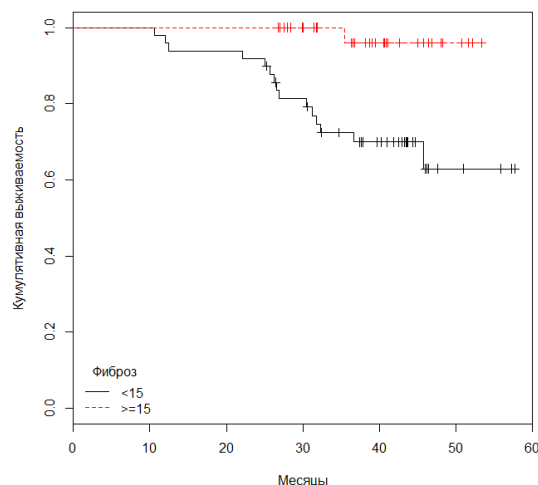


Рисунок 2. – Выживаемость пациентов с различным уровнем фиброза (≥ 15 % и < 15 %)

Прогностическое значение глобальной продольной деформации в идентификации пациентов с риском внезапной сердечной смерти

В качестве нового маркера, направленного на выявление пациентов с риском неблагоприятных событий, был проанализирован показатель глобальной продольной деформации (GLS).

Как представлено на рисунке 3, пациенты низкого, промежуточного и высокого риска показали значимые различия в уровне GLS ($p<0,001$). Пациенты с высоким риском ВСС демонстрируют значимо более низкий уровень GLS (медиана 9,6 %; квартили 8,4; 12) по сравнению с пациентами с промежуточным

риском ВСС (медиана 12,8 %; квартили 10,2 %; 15,9 %) и с низким риском ВСС (медиана 14,1 %; квартили 11,2; 18,0 %), $p < 0,001$.

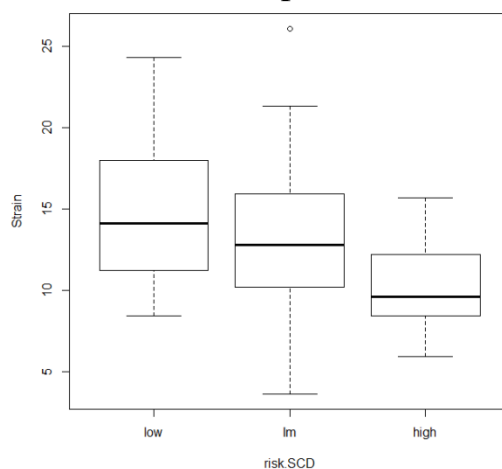


Рисунок 3. – Распределение уровня GLS у пациентов с низким, промежуточным и высоким риском по шкале HCM Risk-SCD

Регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами риска развития ВСС являлись оценочный балл риска ВСС по шкале ESC-2014 (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,1 – 7,6) и показатель объема фиброза по данным МРТ (ОР 5,8; 95 % ДИ 2 – 17) (таблица 4). Уровень GLS, ассоциированного с неблагоприятным исходом, по данным определения максимального ранга статистики составил 10,5 %.

Таблица 4. – Оценка отношения рисков для показателей оценочного риска ВСС по шкале ESC-2014 и уровня GLS

Показатель	Значения показателей	ОР (95 % ДИ ОР)	P (log-rank - критерий)
балл риска ВСС по шкале ESC-2014	Высокий риск против промежуточного и низкого	2,8 (1,1–7,6)	0,03
GLS, %	<10,5 против $\geq 10,5$	5,8 (2–17)	<0,001

Бессобытийная выживаемость по кривой Каплана-Майера показала статистически значимые различия ($p=0,002$) в группах с GLS <10,5 % и $\geq 10,5$ % (log-rank $p=0,001$) (рисунок 4).

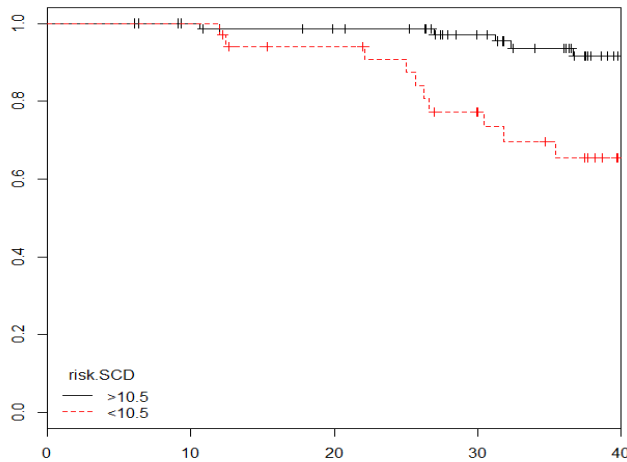


Рисунок 4. – Выживаемость пациентов с различным уровнем GLS ($\geq 10,5$ % и $< 10,5$ %)

3-летняя выживаемость для пациентов с уровнем GLS $\geq 10,5$ % составила 93,6 % (95 % ДИ 87,8 – 99,9), тогда как для пациентов с уровнем GLS $< 10,5$ % составила 65,5 % (95 % ДИ 50 – 85,7) ($p = 0,01$) (рисунок 4).

Прогнозирование желудочковых тахикардий у пациентов с ГКМП по данным МРТ с отсроченным контрастированием

За период наблюдения из 152 пациентов с ГКМП у 74 (48,6 %) при ХМ ЭКГ регистрировали эпизоды желудочковых тахикардий, из них у 2 пациентов были зарегистрированы жизнеугрожающие аритмии (устойчивая желудочковая тахикардия).

В качестве нового маркера, направленного на выявление пациентов с риском желудочковых тахикардий был проанализирован показатель внеклеточного объема миокарда (ECV), определенного при помощи МРТ с T1-картированием. По результатам ROC-анализа показано, что значение ECV $\geq 32,5$ % в дополнение к шкале HCM Risk-SCD с чувствительностью 74 % и специфичностью 86 % позволяет идентифицировать пациентов высокого риска желудочковых тахикардий (рисунок 5).

При многофакторном анализе независимыми предикторами развития неблагоприятных аритмических событий были определены следующие характеристики: возраст (ОР 1,1; 95 % ДИ 1,01 – 1,2; $p=0,014$); балл риска по шкале ESC (ОР 2,2; 95 % ДИ 1,3 – 3,6; $p=0,0001$) и уровень показателя ECV $\geq 32,5$ % (ОР 1,2; 95 % ДИ 0,97 – 1,4; $p=0,05$).

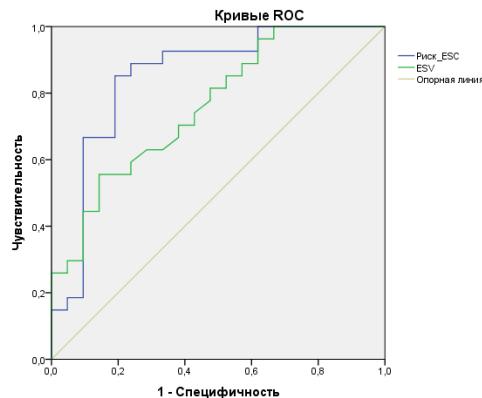


Рисунок 5. – Комбинированная ROC-кривая риска ESC и ESCV в прогнозировании желудочковых тахикардий

В качестве нового маркера, направленного на выявление пациентов с риском желудочковых тахикардий, был проанализирован показатель региональной передне-септальной продольной деформации (SLS) по данным 2D Speckle tracking эхокардиографии.

При определении порогового значения показателя SLS методом ROC-анализа показано, что значение $SLS < 12,75\%$ с чувствительностью 77% и специфичностью 71% позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском развития желудочковых тахикардий.

При многофакторном анализе независимыми предикторами развития неблагоприятных аритмических событий определены следующие характеристики: показатель региональной передне-септальной деформации (OR $1,14$; 95% ДИ $1,04 - 1,24$; $p=0,0017$) в дополнение к возрасту пациентов (OR $0,96$; 95% ДИ $0,93 - 0,99$; $p=0,013$).

Прогностическое значение количественного определения фиброза миокарда методом МРТ с отсроченным контрастированием в определении риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с ГКМП

За период наблюдения прогрессирование симптомов ХСН, потребовавших госпитализацию, наблюдалось у 24 человек и происходило при наличии сохраненной систолической функции (ФВ ЛЖ $>50\%$).

В качестве нового маркера, направленного на выявление пациентов с риском прогрессирования ХСН, был проанализирован показатель объема фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием.

Многофакторный анализ выявил в качестве предикторов прогрессирования ХСН, потребовавшей госпитализации следующие характеристики: возраст >50 лет (ОР 5,9; 95 % ДИ 2,3 – 15,1; $p < 0,001$); наличие ФП (ОР 5,6; 95 % ДИ 2,2 – 14,2; $p < 0,001$); объем фиброза ≥ 20 % по данным МРТ сердца (ОР 23,3; 95 % ДИ 7,3 – 74,8; $p < 0,001$).

Бессобытийная выживаемость по кривой Каплана-Майера показала статистически значимые различия в группах с объемом фиброза менее 20 % и более 20 % (log-rank $p < 0,001$) и составила 95,2 % (95 % ДИ 89,9 – 100 %) и 32,1 % (95 % ДИ 17,9 – 57,4 %) соответственно (рисунок 6).

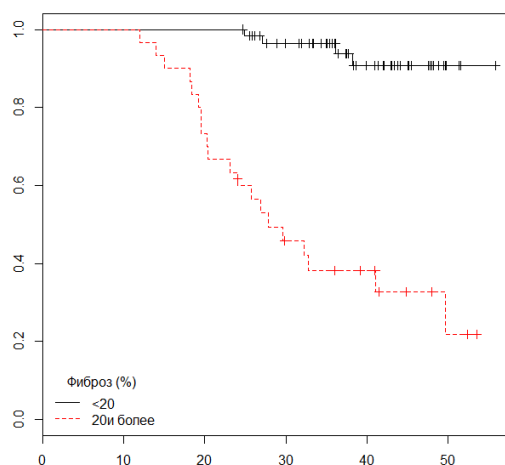


Рисунок 6. – Кумулятивная бессобытийная выживаемость пациентов с различным уровнем фиброза (≥ 20 % и < 20 %)

Прогностическое значение глобальной продольной деформации в определении риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с ГКМП

Многофакторный анализ показал, что наряду с известными предикторами прогрессирования ХСН, как: возраст >50 лет (ОР 2,2; 95 % ДИ 0,93 – 5,2), наличие ФП (ОР 5,3; 95 % ДИ 2,2 – 13), новым независимым предиктором был показатель GLS ≤ 13 % (ОР 4,4; 95 % ДИ 1,3 – 15) (таблица 5).

Таблица 5. – Многофакторный анализ риска прогрессирования ХСН и госпитализации

Факторы	ОР (95 % ДИ)	p
Возраст > 50 , лет	2,2 (0,93 – 5,2)	0,071
ФП	5,3 (2,2 – 13)	< 0,001
GLS ≤ 13	4,4 (1,3 – 15)	0,018

Бессобытийная выживаемость по кривой Каплана-Майера показала статистически значимые различия в группах с $GLS \leq 13\%$ и $>13\%$ (log-rank $p < 0,001$) (рисунок 7). За период наблюдения 3-летняя выживаемость для пациентов с уровнем $GLS \leq 13\%$ составила 71,7 (95 % ДИ 61,1 – 84,1 %) и для пациентов с уровнем $GLS >13\%$ – 95 % (95 % ДИ 89,7 – 100).

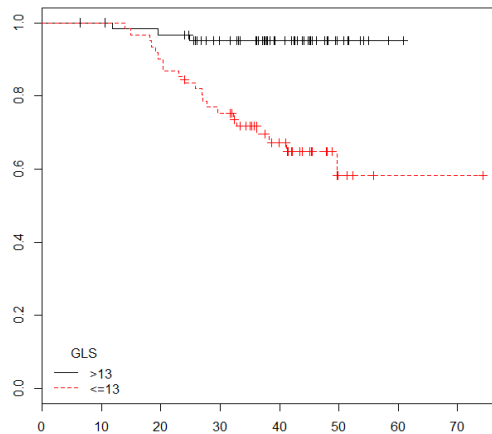


Рисунок 7. – Кумулятивная бессобытийная выживаемость пациентов с различным уровнем $GLS \leq 13\%$ и $GLS >13\%$

Методом логистической регрессии построены прогностические модели по изучаемым конечным точкам (желудочковые нарушения ритма, прогрессирование ХСН с необходимостью госпитализации).

Прогнозирование желудочковых нарушений ритма у пациентов с ГКМП.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-6,79 + 0,15 \cdot Global\ ECV - 0,014 \cdot SLS + 0,54 \cdot Risk\ ESC)}} \quad (1),$$

где p – вероятность развития неблагоприятного события;

$e = 2,7183$;

Global ECV – глобальный межклеточный объем миокарда;

SLS – региональный переднесептальный продольный стрейн;

риск ВСС по шкале ESC (Risk ESC) – оценка риска по шкале HCM Risk SCD-2014.

При оценке модели на независимой выборке пациентов ($n = 98$) верно было распознаны 81,25 % случаев при чувствительности 81 %, специфичности 81,5 % при пороге отсечения $p = 0,47$. Площадь под ROC-кривой для этой модели составила 0,86.

Прогнозирование прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с ГКМП

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-3,4 + 0,7 \cdot \text{Возраст} > 50 + 4,1 \cdot \text{ФП} + 0,11 \cdot \% \text{фибрилла MPT} - 0,25 \cdot GLS)}} \quad (2),$$

где p – вероятность развития неблагоприятного события;

e — основание натурального логарифма ($e=2,7183$),

«возраст >50» – возраст более 50 лет;

«ФП» – наличие фибрилляции предсердий;

«% фиброза МРТ» – процент объема фиброза по данным МРТ,

«GLS» – глобальная продольная деформация миокарда.

При оценке модели на независимой выборке пациентов ($n=98$) верно было распознаны 80 % случаев при чувствительности 80 %, специфичности 95 % при пороге отсечения $p=0,45$. Площадь под ROC-кривой для этой модели составила 0,96.

Для большей доступности метода прогнозирования нами разработаны оценочные шкалы стратификации групп риска неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП (таблицы 6 и 7). С помощью процедуры категориальной регрессии с оптимальным шкалированием были рассчитаны «коэффициенты важности» с помощью пакета SPSS 20, которые после умножения на 100 и округления до целых значений были применены в качестве значений баллов шкалы для соответствующих предикторов (общая сумма 100).

Таблица 6. – Шкала стратификации риска развития желудочковых тахиаритмий

Предикторы	Состояние	Балл
Risk ESC	>3,5	68
Global ECV, %	>30	23
SLS, %	<12,5	9

Оптимальное пороговое значение при ROC-анализе составило 38 баллов (87 % чувствительность и 79 % специфичность, $AUC = 0,84$). Суммарный балл выше 38 говорит о наличии желудочковых тахиаритмий.

Таблица 7. – шкала стратификации риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности

Предикторы	Состояние	Балл
GLS	<11,5	1
% фиброза	>19,5	52
ФП	есть	7
Возраст >50	да	40

Оптимальное пороговое значение при ROC-анализе составило 48 баллов (81 % чувствительность и 80 % специфичность, $AUC = 0,923$). Суммарный балл выше 48 говорит о прогрессировании хронической сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты

1. Наиболее значимым фактором у пациентов с ГКМП, ассоциированным с риском внезапной сердечной смерти, является показатель объема фиброза миокарда ≥ 15 % по данным МРТ с отсроченным контрастированием (ОР 12; 95 % ДИ 1,6 – 91, $p=0,002$) по сравнению с оценочной шкалой риска ВСС ESC (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,1 – 7,5 %). Бессобытийная выживаемость по кривой Каплана-Майера показала статистически значимые различия ($p=0,002$) в группах с объемом фиброза менее 15 % и более 15 % (log-rank $p=0,002$). 3-летняя кумулятивная выживаемость для пациентов с объемом фиброза менее 15 % составила 96 % (95 % ДИ 88,6 – 100), тогда как для пациентов с объемом фиброза ≥ 15 % – 72,4 % (95 % ДИ 60,6 – 86,4)[4, 5, 20, 21].
2. Независимым дополнительным предиктором риска развития внезапной сердечной смерти у пациентов с ГКМП является снижение глобальной продольной деформации по данным 2D Speckle tracking эхокардиографии (ОР 5,8; 95 % ДИ 2,0 – 17,0, $p=0,001$). Бессобытийная выживаемость по кривой Каплана-Майера показала статистически значимые различия ($p=0,002$) в группах с GLS менее 10,5 % и более 10,5 % (log-rank $p=0,001$). 3-летняя выживаемость для пациентов с уровнем GLS $\geq 10,5$ % составила 93,6 % (95 % ДИ 87,8 – 99,9), тогда как для пациентов с уровнем GLS $< 10,5$ % составила 65,5 % (95 % ДИ 50 – 85,7)[4, 7, 10, 22, 26, 34, 36].
3. Независимыми дополнительными предикторами риска развития желудочковых аритмий у пациентов с ГКМП являются увеличение глобального объема внеклеточного миокарда (ECV) по данным МРТ с T1-картированием (ОР 1,2; 95 % ДИ 0,97 – 1,4; $p = 0,05$) и уменьшение региональной передне-септальной продольной деформации (SLS) $< 12,75$ % по данным 2D Speckle tracking эхокардиографии (ОР 1,14; 95 % ДИ 1,04 – 1,24, $p=0,001$). Вероятность развития желудочковых аритмий увеличивается при увеличении уровня ECV $\geq 32,5$ % (чувствительность – 75 %, специфичность – 86 %) и снижении показателя SLS $< 12,75$ % (чувствительность – 77 %, специфичность – 71 %) в дополнение к шкале риска ВСС [4, 5, 9, 10, 19, 23, 25, 32].
4. Разработанная многофакторная модель позволяет выделить группы высокого риска желудочковых аритмий на основе показателей глобального объема внеклеточного миокарда (увеличение ECV $\geq 32,5$ %) и показателя региональной септальной продольной деформации (уменьшение SLS $< 12,75$ %) в дополнение к шкале риска ВСС ESC (при балле по шкале ESC $> 3,92$) [4, 5, 8, 9, 10, 13, 23, 25].
5. Независимыми предикторами риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с ГКМП являются снижение

глобальной продольной деформации по данным 2D Speckle tracking эхокардиографии (ОР 4,4; 95 % ДИ 1,3 – 15,0, $p < 0,01$) и увеличение объема фиброза миокарда (LGE) по данным МРТ с отсроченным контрастированием (ОР 23,3; 95 % ДИ 7,3 – 74,8, $p < 0,001$), возраст (ОР 5,9; 95 % ДИ 2,3 – 15,1, $p < 0,001$), развитие фибрилляции предсердий (ОР 5,6; 95 % ДИ 2,2 – 14,2, $p < 0,001$). Вероятность риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности увеличивается при снижении уровня $GLS \leq 13$ % (чувствительность – 75 %, специфичность – 86 %); при увеличении $LGE > 20$ % (чувствительность — 85 %, специфичность 75 %) [4, 6, 7, 16, 28, 30, 33].

6. Разработанная многофакторная модель позволяет выделить группы высокого риска прогрессирования ХСН на основе показателей увеличения $LGE > 20$ % и глобальной продольной деформации (уменьшение $GLS < 13$ %), возраста > 50 лет и наличия ФП [4, 6, 37].

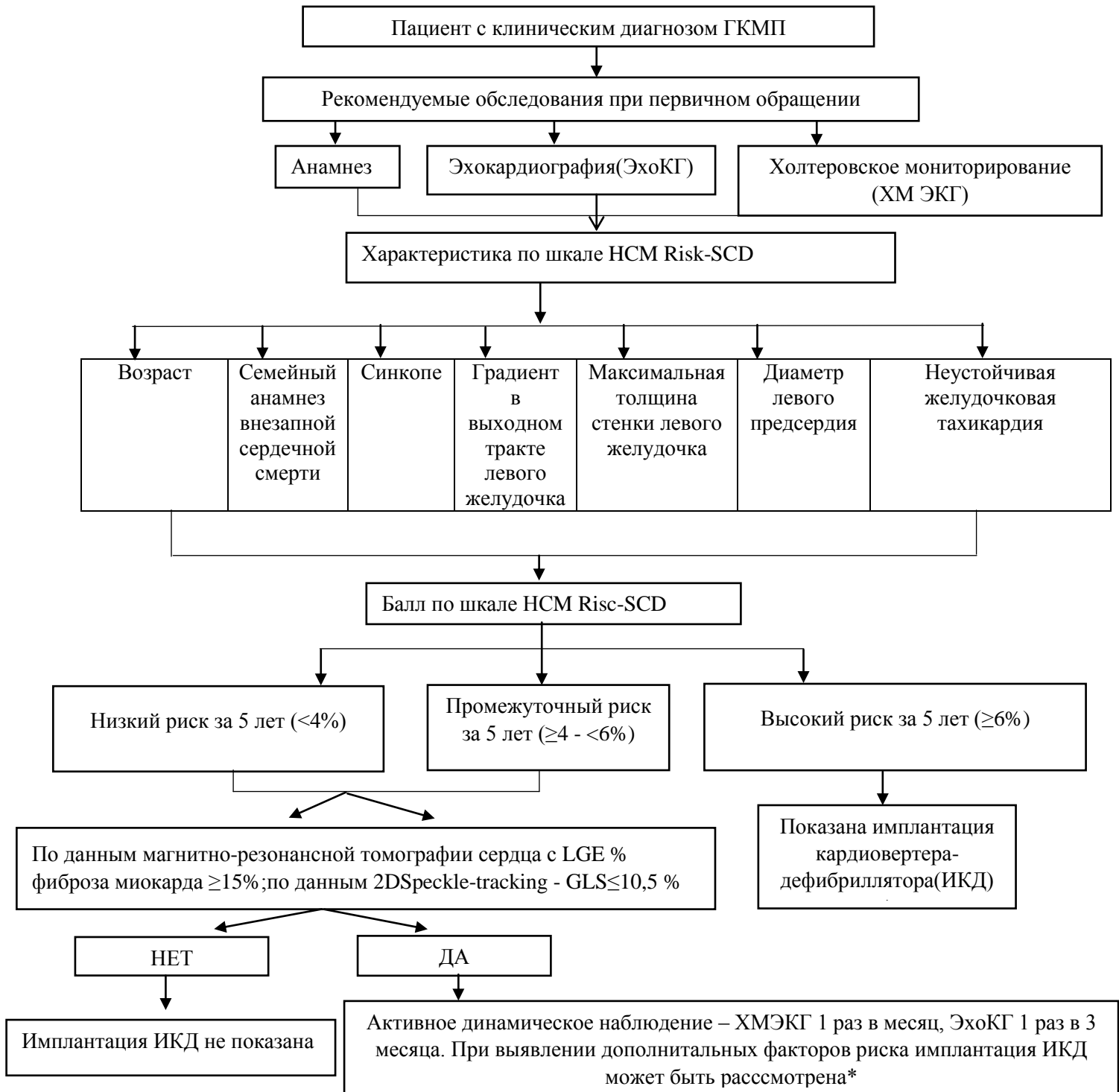
7. Предложенные оценочные шкалы для стратификации риска желудочковых аритмий и прогрессирования ХСН позволяет с высокой точностью (чувствительность 87 %, специфичность 79 %, AUC 0,84; чувствительность 81 %, специфичность 80 %, AUC 0,92, соответственно) выделять группы пациентов высокого риска и прогнозировать развитие неблагоприятных событий [6, 7, 8, 27, 37].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Пациентов с ГКМП следует относить к группе высокого риска ВСС при определении уровня глобальной продольной сократимости $< 10,5$ % , показателя объема фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием ≥ 15 % , а при снижении глобальной продольной сократимости ≤ 13 % и увеличении объема фиброза миокарда > 20 % пациенты относятся к группе высокого риска прогрессирования ХСН.

2. При установлении дополнительных предикторов у пациентов с ГКМП: внеклеточный объем миокарда по данным T1-картирования более 32,5 % и снижение региональной продольной передне-септальной сократимости $< 12,75$ %, их следует относить к группе высокого риска развития желудочковых аритмий.

3. С целью определения вероятности развития ВСС у пациентов с ГКМП разработан и применен алгоритм а также разработаны модели и шкалы для прогнозирования желудочковых аритмий и прогрессирования ХСН у пациентов с ГКМП (рисунок 8).



Примечание – *при ожидаемой продолжительности жизни не менее 1 года

Рисунок 8. – Алгоритм определения вероятности развития внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и проведения профилактических мероприятий с учетом результатов клинико-инструментального обследования

Список публикаций соискателя

Статьи в ВАК-рецензируемых журналах

1–А. Анализ структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, С. А. Новаковская, Е. В. Федорова, Е. Н. Волосач, Л. И. Арчакова // Новости мед.-биол. наук. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 213–218.

2–А. Наблюдения случаев дилатационной стадии гипертрофической кардиомиопатии / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова, О. М. Липова, Т. В. Ильина // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 4. – с. 118–128.

3–А. Прогностическая значимость тканевого доплеровского исследования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, И. Б. Устинова, Т. В. Севрук, О. В. Красько // Евраз. кардиол. журн. – 2015. – № 3. – С. 18–23.

4–А. Изучение взаимосвязи между региональной функцией миокарда и миокардиальным фиброзом у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Е. Ю. Захарова, С. М. Комиссарова, Т. В. Ильина, О. М. Липова, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова, С. Ф. Пашкевич // Воен. медицина. – 2016. – № 3. – С. 144–147.

5–А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике гипертрофической кардиомиопатии / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, А. А. Ефимова, Е. А. Ванкович, Т. В. Ильина // Мед. новости – 2017. – № 4. – С. 10–13.

6–А. Клинические варианты течения и исходы прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Ильина, Т. В. Севрук, О. В. Красько // Журн. Сердеч. недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 2. – С. 107–114.

7–А. Прогностическое значение глобальной продольной деформации у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова, О. В. Красько // Рос. кардиол. журн. – 2018. – № 2. – С. 7–12.

8–А. Захарова Е.Ю. Новые методы прогнозирования желудочковых нарушений ритма и синкопальных состояний у пациентов с гипертрофической кардиосиопатией / Е. Ю. Захарова // Мед. новости – 2018. – № 12. – С. 73–75.

Статьи в сборнике научных трудов

9–А. Оценка глобальной и региональной систолической функции миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с

использованием метода двухмерной деформации / Е. Ю. Захарова, С. М. Комиссарова, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова, Н. Д. Козик // Вперед к познаниям, молодежь : сб. ст. по результатам II-го дистанц. конкурса молодых ученых им. акад. Г. И. Сидоренко, Минск, 1 дек. 2017 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь [и др.] ; под ред. А. Г. Мрочека. – Минск, 2017. – С. 14–17.

Материалы конференций

10–А. Ассоциация желудочковой аритмии со снижением региональной миокардиальной функции по данным метода двухмерной деформации у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы : материалы 4-й Всерос. конф., Самара, 16–17 окт. 2015 г. / Рос. кардиол. о-во [и др.]. – Самара, 2015. – С. 158–159.

11–А. Влияние полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на развитие неблагоприятных событий у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова // IV Международный форум кардиологов : материалы форума, Москва, 30 марта–1 апр. 2015 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.]. – [Опубл. в журн.] Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, спец. вып. – С. 114.

12–А. Связь полиморфизма генов матриксных метталопротеиназ с клиническими проявлениями гипертрофической кардиомиопатии / Н. Н. Чакова, С. М. Комиссарова, С. С. Ниязова, Е. Ю. Захарова // Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы : материалы II Междунар. науч. конф., Минск, 13–16 окт. 2015 г. / Нац. акад. наук Беларуси [и др.] ; редкол.: А. В. Кильчевский [и др.]. – Минск, 2015. – С. 250.

13–А. Анализ ассоциаций между фиброзом миокарда, региональной сократимостью и желудочковыми аритмиями у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Е. Ю. Захарова, С. М. Комиссарова, Т. В. Ильина, О. М. Липова // Кардиология 2016: вызовы и пути решения : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов, Екатеринбург, 20–23 сент. 2016 г. / Рос. кардиол. о-во. – Екатеринбург, 2016. – С. 373–374.

14–А. Особенности развития дилатационной трансформации сердца у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук, О. М. Липова, Т. В. Ильина // Настоящее и будущее в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности : материалы конф., Минск, 19 нояб. 2015 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 303–304.

15–А. Прогностическая значимость полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ -1, -3 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова, Е. Ю. Захарова // Кардиология 2016: вызовы и пути решения : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов, Екатеринбург, 20–23 сент. 2016 г. / Рос. кардиол. о-во. – Екатеринбург, 2016. – С. 380–381.

16–А. Ремоделирование левого желудочка и фиброз миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией по данным МРТ / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Ильина, О. М. Липова // Хроническая сердечная недостаточность: современный взгляд на проблему : материалы V конф. Юга России общерос. обществ. орг. «О-во специалистов по сердеч. недостаточности», Ростов-на-Дону, 22 апр. 2016 г. / М-во здравоохранения Ростов. обл. [и др.] ; редкол.: А. И. Чесникова, М. З. Гасанов. – Ростов н/Д, 2016. – С. 59–60.

17–А. Среднежелудочковая форма гипертрофической кардиомиопатии в белорусской когорте пациентов / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, И. Б. Устинова, Т. В. Севрук, О. М. Липова, Т. В. Ильина // Российские дни сердца : материалы 4-го Междунар. образоват. форума, Санкт-Петербург, 21–23 апр. 2016 г. / Рос. кардиол. о-во. – [Опубл. в журн.] Рос. кардиол. журн. – 2016. – № 4, прил. 1. – С. 42–43.

18–А. Среднежелудочковая форма гипертрофической кардиомиопатии: диагностика, клиника и стратегия лечения / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова, О. П. Мельникова, О. М. Липова, Т. В. Ильина, В. О. Одинцов, А. П. Шкет // Кардиомиопатии: современные методы диагностики и лечения : материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 24 марта 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. Г. Мрочека, Е. Л. Трисветовой. – Минск, 2016. – С. 52–59.

19–А. Изучение взаимосвязи между глобальной продольной деформацией, миокардиальным фиброзом и желудочковыми нарушениями ритма у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Е. Ю. Захарова, С. М. Комиссарова, Е. В. Ильина, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова // VII Всерос. съезд аритмологов : материалы съезда, Москва, 1–3 июня 2017 г. / ред. А. Ш. Ревешвили, Е. В. Шляхто. – М., 2017. – С. 16–17.

20–А. Дополнительная ценность количественного определения фиброза миокарда методом МРТ с контрастированием в идентификации пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и риском внезапной сердечной смерти / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Ильина, Е. А. Ванкович // Новые технологии – в практику здравоохранения : материалы

Рос. нац. конгр. кардиологов 2018 (с междунар. участием), Москва, 25–28 сент. 2018 г. / Рос. кардиол. о-во. – М., 2018. – С. 519.

21–А. Клинический фенотип и спектр мутаций у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и риском внезапной сердечной смерти / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова // Новые технологии – в практику здравоохранения : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов 2018 (с междунар. участием), Москва, 25–28 сент. 2018 г. / Рос. кардиол. о-во. – М., 2018. – С. 754.

Тезисы

22–А. Анализ взаимосвязи желудочковых нарушений ритма у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с деформацией левого желудочка по данным метода 2D Strain и фиброзом миокарда, выявленным с помощью МРТ с отсроченным контрастированием гадолинием / Е. Ю. Захарова, С. М. Комиссарова, Т. В. Ильина, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова, Н. Д. Козик, В. В. Прибыльская // IV Евраз. конгр. кардиологов : тез. докл., Ереван, 10–11 окт. 2016 г. / Рос. кардиол. науч.-производ. комплекс. – [Опубл. в журн.] Евраз. кардиол. журн. – 2016. – № 3. – С. 48.

23–А. Ассоциация фиброза миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с данными продольной сократимости и желудочковыми нарушениями ритма / Е. Ю. Захарова, С. М. Комиссарова, Т. В. Ильина, Т. В. Севрук // VII Съезд кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь : тез. докл., Минск, 15–16 дек. 2016 г. / Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», Белорус. науч. о-во кардиологов. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 6. – С. 845.

24–А. Варианты клинического течения, осложнения и исходы в когорте белорусских пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук, Т. В. Ильина, Е. В. Ковш // VII Съезд кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь : тез. докл., Минск, 15–16 дек. 2016 г. / Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», Белорус. науч. о-во кардиологов. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 6. – С. 860.

25–А. Изменение региональной функции миокарда по данным 2D STRAIN в зависимости от наличия миокардиального фиброза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук, Т. В. Ильина // Кардиология на перекрестке наук : тез. докл. VII Междунар. конгр. совместно с XI Междунар. симп. по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегод. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии» / Федерал. агентство науч. орг. России [и др.] ; под

ред. В. А. Кузнецова, А. Ю. Рычкова. – Н. Новгород ; Тюмень, 2016. – С. 111–112.

26–А. Исследование глобальной продольной сократимости миокарда методом Speckle Tracking Imaging у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с наличием неустойчивой желудочковой тахикардии / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова, Н. Д. Козик // Кардиостим : сб. тез. XII Междунар. конгр., Санкт-Петербург, 18–20 февр. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Вестн. аритмологии. – 2016. – Прил. А. – С. 50.

27–А. Оценка выживаемости и факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами в когорте белорусских пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова // IV Евраз. конгр. кардиологов : тез. докл., Ереван, 10–11 окт. 2016 г. / Рос. кардиол. науч.-производ. комплекс. – [Опубл. в журн.] Евраз. кардиол. журн. – 2016. – № 3. – С. 122.

28–А. Оценка выживаемости и факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами в когорте белорусских пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова // Легочная гипертензия : тез. IV Всерос. конгр., Москва, 15–16 дек. 2016 г. / Рос. кардиол. науч.-производств. комплекс [и др.]. – М., 2016. – С. 23–24.

29–А. Оценка обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии в белорусской когорте пациентов / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова, Т. Т. Геворкян, О.П. Мельникова, О. М. Липова, Т. В. Ильина // Проблемы кардиологии: от первичной профилактики до высоких технологий : тез. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Ташкент, 27–28 мая 2016 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология Узбекистана. – 2016. – № 1–2. – С. 291–292.

30–А. Фиброз миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией по данным МРТ и его взаимосвязь с ремоделированием левого желудочка / Е. Ю. Захарова, С. М. Комиссарова, Т. В. Ильина, Т. В. Севрук // VII съезд кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь : тез. докл., Минск, 15–16 дек. 2016 г. / Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», Белорус. науч. о-во кардиологов. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 6. – С. 846.

31–А. Associations of modifying gene polymorphisms with clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy / S. Komissarova, D. B. Goncharik, E. Y. Zakharova, S. S. Niyazova, N. N. Chakova // ESC Congress 2016, Rome, 27–31 Aug. 2016 / Eur. Soc. of Cardiol. – [Publ.] Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, spec. ed., suppl. 1. – P. 757–758. – Abstr. P3722.

32–А. Снижение глобальной продольной сократимости миокарда левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с выявленным миокардиальным фиброзом и желудочковыми нарушениями ритма / Е. Ю. Захарова, С. М. Комиссарова, Е. В. Ильина, Т. В. Севрук, И. Б. Устинова // Кардиология на перекрестке наук : тез. докл. VIII Междунар. конгр. совместно с XII Междунар. симп. по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV ежегод. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии» / Федерал. агентство науч. орг. [и др.] ; под ред. В. А. Кузнецова, А. Ю. Рычкова. – Тюмень, 2017. – С. 104–105.

33–А. Predictors of adverse outcomes and progression of heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy / E. K. Kurlianskaya, S. M. Komissarova, E. Y. Zakharava, T. V. Ilyina, T. V. Sevruk // Abstracts of the Heart Failure 2017 and the 4th World Congress on Acute Heart Failure, Paris, 29 April–2 May 2017 / Eur. Soc. of Cardiol. – [Publ.] Eur. J. of Heart Fail. – 2017. – Vol. 19, suppl. 1. – P. 433. – Abstr. P1762.

34–А. Внезапная смерть при гипертрофической кардиомиопатии: клинический фенотип и спектр мутаций / С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова, Е. Ю. Захарова // VI Евразийский конгресса кардиологов : тез., Москва, 18–19 апр. 2018 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2018. – С. 66–67.

35–А. Захарова, Е. Ю. Сравнительная клиничко-функциональная характеристика и неблагоприятные исходы у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в зависимости от наличия обструкции выходного тракта левого желудочка / Е. Ю. Захарова, О. М. Корнелюк, С. М. Комиссарова // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы : тез. 7-й Всерос. конф., Самара, 19–20 окт. 2018 г. / Рос. кардиол. о-во [и др.]. – Самара, 2018. – С. 113–114.

36–А. Объем фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием в идентификации пациентов с риском внезапной сердечной смерти / Е. Ю. Захарова, С. М. Комиссарова, Т. В. Ильина, Е. А. Ванкович, О. П. Мельникова // VI Евразийский конгресса кардиологов : тез., Москва, 18–19 апр. 2018 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2018. – С. 46–47.

37–А. Стратификация риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Е.Ю. Захарова, С.М. Комиссарова, Е.А. Ванкович , Т.В. Севрук // Пленум Белорусского научного общества кардиологов, кардио-, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов с международным участием «Сердечная недостаточность – вызов современности: ответные меры» : тез. докл., Минск, 13–14 дек. 2018 г. / Респ. науч.-практ. центр «Кардиология»,

Белорус. науч. о-во кардиологов. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2018. – Т. 10, № 6. – С. 930.

Инструкции по применению

38–А. Метод индивидуализированного лечения антагонистом минералокортикоидных рецепторов пациентов с гипертрофической кардиомиопатией : инструкция по применению № 189-1115 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.10.2016 / ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», ГНУ «Ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси» ; С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова, Е. Ю. Захарова. – Минск, 2015. – 5 с.

39–А. Метод определения вероятности развития гипертрофической кардиомиопатии: инструкция по применению № 168-1218: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2018/ ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», ГНУ «Ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси»; С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова, Е. Ю. Захарова

40–А. Метод определения вероятности развития внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и их родственников: инструкция по применению № 193-1218: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.12.2018/ ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», ГНУ «Ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси»; С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова, Е. Ю. Захарова.

РЭЗІЮМЭ

Захарава Алена Юр'еўна

ПРАГНАЗАВАННЕ НЕСПРЫЯЛЬНЫХ САРДЭЧНА-САСУДЗІСТЫХ ПАДЗЕЙ І ЗЫХОДАЎ З ДАПАМОГАЙ СУЧАСНЫХ МЕТАДАЎ ВІЗУАЛІЗАЦЫІ СЭРЦА Ў ПАЦЫЕНТАЎ З ГІПЕРТРАФІЧНАЙ КАРДЫЯМІЯПАТЫЯЙ.

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

Мэта даследавання: прагназаванне развіцця неспрыяльных сардэчна-сасудзістых падзей і зыходаў з дапамогай сучасных метадаў візуалізацыі міякарда ў пацыентаў з гіпертрафічнай кардыяміяпатыяй.

Метады даследавання: клінічныя, інструментальныя, статыстычныя.

Вынікі. Упершыню праведзена прагназаванне развіцця неспрыяльных падзей і зыходаў у пацыентаў з гіпертрафічнай кардыяміяпатыяй з дапамогай сучасных метадаў візуалізацыі функцыі і структуры міякарда (2D-Speckle tracking, магнітна-рэзананснай тамаграфіі з адтэрмінаваным кантраставаннем). Выяўлены новыя незалежныя прэдыктары рызыку развіцця раптоўнай сардэчнай смерці ў пацыентаў з гіпертрафічнай кардыяміяпатыяй: павелічэнне аб'ёму фіброзу міякарда і памяншэнне ўзроўню глабальнай падоўжнай дэфармацыі пры ЭхаКГ, якія дазваляюць вылучыць групу высокага рызыку для правядзення прафілактычных мерапрыемстваў. Выяўлены новыя незалежныя прэдыктары рызыку развіцця жалудачкавых тахіарытмій у пацыентаў з ГКМП: павелічэнне глабальнага пазаклеткавага аб'ёму міякарда па дадзеных МРТ з адтэрмінаваным кантраставаннем і T-1 картаваннем і памяншэнне рэгіянальнай пераднесептальнай дэфармацыі па дадзеных 2D-Speckle tracking ЭхаКГ. Даказана, што незалежнымі прэдыктарамі рызыку прагрэсавання хранічнай сардэчнай недастатковасці з неабходнасцю шпіталізацыі ў пацыентаў з ГКМП з'яўляюцца: развіццё фібрыляцыі перадсэрдзяў, павелічэнне ўзроўню глабальнай падоўжнай дэфармацыі і аб'ёму фіброзу міякарда. Распрацаваныя мадэлі і прагнастычныя шкалы дазваляюць з высокай дакладнасцю прагназаваць рызыкі развіцця неспрыяльных падзей і зыходаў і ідэнтыфікаваць групы рызыку для правядзення прафілактычных мерапрыемстваў у пацыентаў з гіпертрафічнай кардыяміяпатыяй.

Вобласці прымянення: кардыялогія, тэрапія

РЕЗЮМЕ

Захарова Елена Юрьевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ И ИСХОДОВ С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

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

Цель исследования: прогнозирование развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и исходов с помощью современных методов визуализации миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

Методы исследования: клинические, инструментальные, статистические.

Результаты: Впервые проведено прогнозирование развития неблагоприятных событий и исходов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с помощью современных неинвазивных методов визуализации функции и структуры миокарда (2D-Speckle tracking, магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием). Выявлены новые независимые предикторы риска развития внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: увеличение объема фиброза миокарда и уменьшение уровня глобальной продольной деформации при ЭхоКГ, позволяющие выделить группу высокого риска для проведения профилактических мероприятий. Выявлены новые независимые предикторы риска развития желудочковых тахикардий у пациентов с ГКМП: увеличение глобального внеклеточного объема миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием и T-1 картированием и уменьшение региональной переднесептальной деформации по данным 2D-Speckle tracking эхокардиографии. Доказано, что независимыми предикторами риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности с необходимостью госпитализации у пациентов с ГКМП являются: развитие фибрилляции предсердий, увеличение уровня глобальной продольной деформации и объема фиброза миокарда. Разработанные модели и прогностические шкалы позволяют с высокой точностью прогнозировать риск развития неблагоприятных событий и исходов и идентифицировать группы риска для проведения профилактических мероприятий у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Область применения: кардиология, терапия.

RESUME

Zakharava Elena Yur'evna

PREDICTION OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS AND OUTCOMES OF USING MODERN METHODS OF HEART VISUALIZATION IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, adverse events and outcomes, sudden cardiac death, ventricular tachyarrhythmias, chronic heart failure.

Objective: prediction the development of adverse cardiovascular events and outcomes with advanced myocardial imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Investigation methods: clinical, instrumental, statistical.

Results. For the first time, the prognosis of the development of adverse events and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathies was carried out using modern non-invasive methods of visualization of myocardial function and structure (2D-Speckle tracking, magnetic resonance imaging with delayed contrast). hypertrophic cardiomyopathy: an increase in the volume of myocardial fibrosis and a decrease in the level of global longitudinal deformation during EchoCG, which allow be a high-risk group for carrying out preventive measures. New independent predictors of ventricular tachyarrhythmias in patients with HCM were revealed: an increase in global extracellular myocardial volume according to MRI data with delayed contrast and T-1 mapping and a decrease in regional anterior subseptal deformation according to 2D Speckle tracking echocardiography. It is proved that independent predictors of the risk of progression of chronic heart failure with the need for hospitalization in patients with HCM are: the development of atrial fibrillation, an increase in the level of global longitudinal deformation and the volume of myocardial fibrosis. The developed models and prognostic scales allow with high accuracy to predict the risk of adverse events and outcomes and identify risk groups for preventive measures in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Application fields: cardiology, therapy.