

Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра

О.В. Куликова^{✉1}, Р.П. Мясников¹, Е.А. Мершина², П.С. Пилюс², С.Н. Корещкий¹, А.Н. Мешков¹, А.В. Киселева¹, М.С. Харлап¹, В.Е. Сеницын², Н.А. Сдвигова³, Л.А. Гандаева³, В.И. Барский³, Ю.В. Деревнина³, О.П. Жарова³, Е.Н. Басаргина³, С.А. Бойцов⁴, О.М. Драпкина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать и продемонстрировать различные типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с семейной формой некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ).

Материалы и методы. В 2013 г. создан многоцентровый регистр пациентов с НМЛЖ, на основании которого отобраны 30 семей с подтвержденным диагнозом НМЛЖ на основании критериев магнитно-резонансной томографии.

Результаты. Из регистра выбраны 30 семей с НМЛЖ. Всего 115 человек (пробанды и родственники), у 71 (61,7%) диагностирован НМЛЖ (30 пробандов и 41 родственник с критериями некомпактного миокарда – НМ). Наиболее распространенным у наших пациентов оказался дилатационный тип (ДТ) ремоделирования ($n=30$), чуть реже встречался изолированный НМ с сохранной фракцией выброса – ИНМсФВ ($n=23$), у 8 пациентов выявлен гипертрофический тип. У 4 диагностирован изолированный НМ со сниженной фракцией выброса. По 3 пациента определены в группу с сочетанием НМ с врожденными пороками сердца и с сочетанием ДТ и гипертрофического типа. При анализе случаев отмечено сочетание различных фенотипов в одной семье. Наибольшее число семей представлено с сочетанием ДТ и ИНМсФВ. Развитие сердечно-сосудистых осложнений (сердечная недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, тромбоэмболические осложнения) ассоциировано с ДТ.

Заключение. Семейные формы НМЛЖ имеют разные типы ремоделирования миокарда и варианты клинического течения. В одной семье возможно сочетание различных типов ремоделирования ЛЖ. ДТ ассоциирован с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями. При ИНМсФВ клиническая картина наиболее благоприятна, однако в редких случаях наблюдаются серьезные клинические проявления.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, ремоделирование миокарда, фенотипы, семейная форма кардиомиопатии, сердечная недостаточность

Для цитирования: Куликова О.В., Мясников Р.П., Мершина Е.А., Пилюс П.С., Корещкий С.Н., Мешков А.Н., Киселева А.В., Харлап М.С., Сеницын В.Е., Сдвигова Н.А., Гандаева Л.А., Барский В.И., Деревнина Ю.В., Жарова О.П., Басаргина Е.Н., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 381–388. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200677

ORIGINAL ARTICLE

Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry

Olga V. Kulikova^{✉1}, Roman P. Myasnikov¹, Elena A. Merzhina², Polina S. Pilus², Sergei N. Koretskiy¹, Aleksei N. Meshkov¹, Anna V. Kiseleva¹, Mariia S. Kharlap¹, Valentin E. Sinitsyn², Nataliia A. Sdvigova³, Leila A. Gandaeva³, Vladimir I. Barskiy³, Yuliia V. Derevnina³, Olga P. Zharova³, Elena N. Basargina³, Sergey A. Boytsov⁴, Oksana M. Drapkina¹

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Куликова Ольга Викторовна – мл. науч. сотр. отд. клинической кардиологии ФГБУ НМИЦ ТПМ. Тел.: +7(499)553-67-35; e-mail: olgakulikova2014@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3138-054X

Мясников Роман Петрович – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. клинической кардиологии ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0002-9024-5364

Мершина Елена Александровна – к.м.н., зав. отд.-нием рентгенодиагностики, Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-1266-4926

Пилюс Полина Сергеевна – врач-рентгенолог отд.-ния рентгенодиагностики, Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-7802-2734

Корещкий Сергей Николаевич – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0001-6009-5775

Мешков Алексей Николаевич – к.м.н., рук. лаб. молекулярной генетики ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0001-5989-6233

Киселева Анна Витальевна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0003-4765-8021

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ. 2021; 93 (4): 381–388.

[✉]Olga V. Kulikova. E-mail: olgakulikova2014@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3138-054X

Roman P. Myasnikov. ORCID: 0000-0002-3138-054X

Elena A. Merzhina. ORCID: 0000-0002-1266-4926

Polina S. Pilus. ORCID: 0000-0001-7802-2734

Sergei N. Koretskiy. ORCID: 0000-0001-6009-5775

Aleksei N. Meshkov. ORCID: 0000-0001-5989-6233

Anna V. Kiseleva. ORCID: 0000-0003-4765-8021

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ. 2021; 93 (4): 381–388.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze and demonstrate various phenotypes in patients with familial left ventricular noncompaction (LVNC).

Materials and methods. In 2013 was created a multicenter registry of LVNC patients. On its basis 30 families with a familial LVNC were selected.

Results. 30 LVNC families were selected from the register. From a total of 115 people (proband and relatives) in 71 (61.7%) LVNC was diagnosed (30 probands and 41 relatives with non-compact myocardial criteria). The most common type of remodeling in patients was the dilated type (DT) ($n=30$), the isolated LVNC with preserved ejection fraction (EF) was slightly less common ($n=23$), and the hypertrophic type (GT) was detected in 8 patients. 4 patients were diagnosed with the isolated LVNC with a reduced EF. 3 patients were with a combination of non-compact myocardium with congenital heart disease and with a combination of DT and GT (DT+GT). During the analysis of cases a combination of different phenotypes in the same family was observed. The largest number of families was diagnosed with a combination of DT and the isolated LVNC with preserved EF. The development of cardiovascular complications was associated with DT.

Conclusion. Family cases of LVNC had different types of myocardial remodeling and variants of clinical course. In one family a combination of different types of left ventricular remodeling is possible. DT is associated with the most severe clinical manifestations. The clinical picture of the isolated LVNC with preserved EF, is the most favorable, but in rare cases, serious clinical manifestations were observed.

Keywords: familial left ventricular noncompaction, cardiomyopathy, remodeling, phenotype, familial cases, sudden cardiac death, heart failure

For citation: Kulikova OV, Myasnikov RP, Merzhina EA, Pilus PS, Koretskiy SN, Meshkov AN, Kiseleva AV, Kharlap MS, Sinitsyn VE, Sdvigova NA, Gandaeva LA, Derevnina YuV, Zharova OP, Barskiy VI, Basargina EN, Boytsov SA, Drapkina OM. Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 381–388. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200677

Введение

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) характеризуется двухслойной структурой миокарда, увеличением числа трабекул и межтрабекулярных пространств, сообщающихся с полостью левого желудочка (ЛЖ). Клиническая картина НМЛЖ крайне разнообразна: от бессимптомного течения до тяжелой сердечной недостаточности (СН), жизнеопасных нарушений ритма сердца (НРС), внезапной сердечной смерти (ВСС) и тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Выделяют семейные и спорадические случаи НМЛЖ. При этом изучение семейных форм заболевания позволяет проследить различие клинических проявлений и варианты течения заболевания в нескольких поколениях, а также в некоторых случаях дает возможность предположить прогноз заболевания. Также при изучении семейных форм

кардиомиопатии шанс найти генетический предиктор заболевания выше, чем у пациентов со спорадической формой. В настоящее время идентифицированы гены, кодирующие саркомерные или цитоскелетные белки, патогенные варианты в которых ассоциированы с развитием повышенной трабекулярности ЛЖ. Несмотря на прогресс в диагностике и лечении за последние 10 лет, понимание течения и прогноза заболевания требует уточнения. Встречаются различные варианты как течения, так и фенотипического проявления данной кардиомиопатии. Описаны различные фенотипы поражения миокарда при НМЛЖ в рамках одной семьи. Появляется все больше работ, направленных на оценку и определение исходов и стратификации рисков данной категории больных.

Цель исследования – проанализировать и продемонстрировать различные типы ремоделирования ЛЖ у пациентов с семейной формой НМЛЖ.

Харлап Мария Сергеевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. нарушений сердечного ритма и проводимости сердца ФГБУ НМИЦ ТГМ. ORCID: 0000-0002-6855-4857

Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., проф., Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-5649-2193

Сдвигова Наталия Андреевна – врач-педиатр отд-ния кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0002-5313-1237

Гандаева Лейла Ахатовна – к.м.н., ст. науч. сотр., врач – детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0003-0890-7849

Барский Владимир Ильич – к.м.н., ст. науч. сотр. врач-рентгенолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0003-1267-1517

Деревнина Юлия Владимировна – мл. науч. сотр., врач – детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0002-6394-4020

Жарова Ольга Павловна – науч. сотр., врач кардиологического отд-ния ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0003-4221-8406

Басаргина Елена Николаевна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. отд-нием кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0002-0144-2885

Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д.м.н., проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-6998-8406

Драпкина Оксана Михайловна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., дир. ФГБУ НМИЦ ТГМ. ORCID: 0000-0002-4453-8430

Mariia S. Kharlap. ORCID: 0000-0002-6855-4857

Valentin E. Sinitsyn. ORCID: 0000-0002-5649-2193

Nataliia A. Sdvigova. ORCID: 0000-0002-5313-1237

Leila A. Gandaeva. ORCID: 0000-0003-0890-7849

Vladimir I. Barskiy. ORCID: 0000-0003-1267-1517

Yuliia V. Derevnina. ORCID: 0000-0002-6394-4020

Olga P. Zharova. ORCID: 0000-0003-4221-8406

Elena N. Basargina. ORCID: 0000-0002-0144-2885

Sergey A. Boytsov. ORCID: 0000-0001-6998-8406

Oksana M. Drapkina. ORCID: 0000-0002-4453-8430

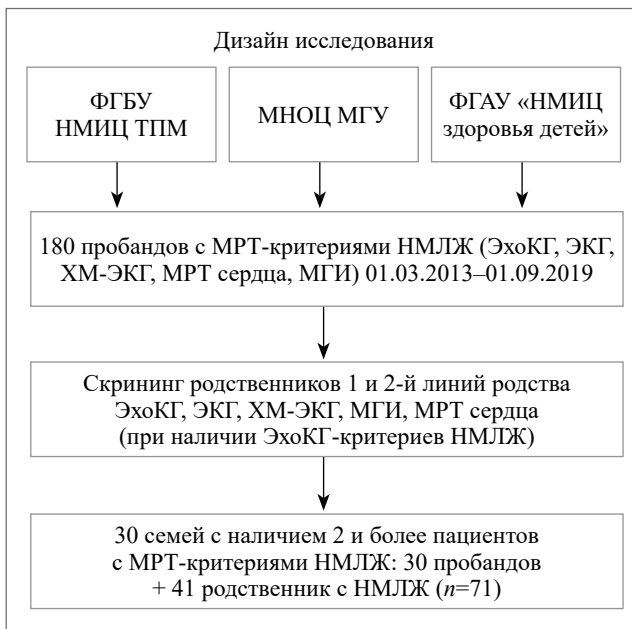


Рис. 1. Дизайн исследования.

Материалы и методы

В данной статье представлены клинические данные 30 семей с диагнозом НМЛЖ из многоцентрового регистра пациентов с НМЛЖ. Включение пациентов с критериями НМЛЖ осуществлялось непрерывно с 01.03.2013 до 01.09.2019. В рамках исследования (рис. 1) проводились одномоментное клиническое обследование, ретроспективный анализ сердечно-сосудистых событий и проспективное наблюдение. Вторым этапом проведено обследование родственников пробандов 1 и 2-й линий родства, направленное на выявление семейных случаев некомпактного миокарда (НМ). Совершеннолетние пациенты проходили обследование на базах ФГБУ НИИЦ ТПМ и МНОЦ ФГБОУ ВО МГУ, обследование несовершеннолетних пациентов проводилось на базе ФГАУ «НИИЦ здоровья детей». Всем пробандам и родственникам пробандов проведено комплексное клиническо-инструментальное обследование, включающее в себя физикальное обследование, тест с 6-минутной ходьбой, электрокардиографическое исследование (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ), трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), лабораторное исследование.

Диагноз НМЛЖ устанавливался на основании наличия ЭхоКГ-критерия НМЛЖ (Jenni) [1]. Критерий Jenni: наличие двухслойной структуры сердца, трабекул и кровотока между ними, соотношение толщины некомпактного слоя к толщине компактного $>2,0$.

В качестве «золотого стандарта» диагностики НМЛЖ всем пациентам с ЭхоКГ-критериями НМЛЖ и повышенной степени трабекулярности миокарда с целью подтверждения/исключения НМЛЖ и оценки степени фиброза миокарда проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением. Для верификации диагноза НМЛЖ мы использовали критерий Petersen (соотношение некомпактного к компактному слою $>2,3$).

По результатам МРТ сердца отобраны 30 семей с подтвержденным НМЛЖ как минимум у двух членов одной

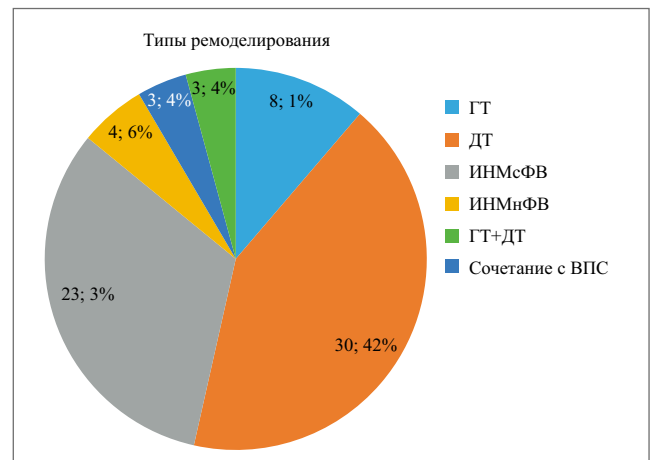


Рис. 2. Распределение типов ремоделирования миокарда при НМЛЖ.

семьи. Также ретроспективно в данном исследовании использованы более специфичные МРТ-критерии Grothoff [2]: индексированная масса НМ к поверхности тела более 15 г/м^2 ; процентное соотношение массы НМ $>25\%$; соотношение некомпактного слоя к компактному $\geq 3:1$ в одном из сегментов (1–3, 7–16), исключая верхушечный сегмент (17), и наличие трабекулярности в сегментах 4–6 $\geq 2:1$ (некомпактный/компактный слой).

Результаты

В данном регистре пациентов с НМЛЖ к настоящему времени обследованы 180 пробандов с МРТ-критериями НМЛЖ, при этом у 30 подтверждена семейная форма заболевания. У остальных пробандов – спорадический вариант заболевания либо не все родственники пробандов обследованы.

Представляем данные 30 семей с НМЛЖ: всего обследованы 30 пробандов и 85 родственников пациентов: 52 мужчины и 63 женщины, средний возраст составил $33,8 (\pm 18,5)$. В итоге из 115 человек у 71 (61,7%) диагностирован НМЛЖ. Из 71 пациента с НМЛЖ 16 пациентов – в возрасте менее 14 лет. Согласно ранее опубликованным работам единого представления о классификации и определении фенотипов в настоящее время нет. В исследовании J. Towbin и соавт. выделены следующие формы НМЛЖ: изолированный НМ, аритмическая форма НМ, дилатационный тип (ДТ), гипертрофический тип (ГТ), сочетание ДТ и ГТ (ДТ+ГТ), сочетание с врожденными пороками сердца (ВПС), бивентрикулярный тип поражения [1]. В недавнем исследовании J. Waning и соавт. пациенты с НМЛЖ разделены на группы с изолированным НМ, с ДТ и ГТ [3]. Учитывая отсутствие единой классификации, мы решили разделить пациентов на следующие фенотипы согласно данным ЭхоКГ и МРТ сердца:

- изолированный НМ без снижения сократительной способности миокарда (ИНМсФВ);
- изолированный НМ со снижением сократительной способности миокарда, но с сохраненными размерами камер сердца (ИНМнФВ);
- ГТ (при толщине межжелудочковой перегородки – ТМЖП более 1,3 см);
- ДТ (при увеличении конечного диастолического размера – КДР (более 5,6 см, снижение фракции выброса – ФВ);

Таблица 1. Клиническая характеристика и показатели ремоделирования миокарда взрослых пациентов с НМЛЖ

	ДТ (n=22)	ГТ (n=7)	ДТ+ГТ (n=3)	ВПС+НМ (n=3)	ИНМсФВ (n=17)	ИНМнФВ (n=3)
Пол, м/ж	9/13	4/3	2/1	3/0	7/10	2/1
Возраст, лет	37,2 (±14,2)	46,2 (±9,4)	35 (±2,6)	24,6 (±8,1)	34,2 (±10,2)	26,6 (±5,1)
КДР, см	6,2 (±0,7)	4,9 (±1,4)	6,2 (±0,1)	5,6 (±0,9)	4,8 (±1,1)	5,2 (±1)
КДО, инд	95,2 (33,09)	93,9 (±32,5)	105,5 (±0,7)	108 (±60,8)	69 (±9,7)	77,3 (±8,1)
ФВ, % (Simpson)	34,9 (±10,4)	55,6 (±11,3)	39 (±9,5)	59,3 (±4,1)	61,9 (±6,5)	43 (±2)
ТМЖП, мм	8,8 (±1,5)	18,7 (±5,4)	18,3 (±4,9)	9,3 (±3,05)	8,7 (±1,5)	7,5 (±0,5)
NCM mass/BSA	23,4 (±7,5)	20 (±5,6)	27,75 (±17,3)	16,5 (±4,9)	10,4 (±2,2)	18,8 (±9,2)
% NCM/ТМ Grothoff	24,08 (±5,8)	18,5 (±2,5)	23 (±4,2)	19,5 (±0,5)	16,7 (±6,1)	25,3 (±9,7)
НУНА I ФК	4	2	1	2	3	1
НУНА II ФК	13	3	0	0	0	0
НУНА III ФК	5	2	2	1	0	0
НУНА IV ФК	0	0	0	0	0	0
ТЭО	6	0	2	0	0	0
ФП	6	0	0	1	3	0
ЖТ	10	2	2	1	2	2
АВ-блокада	6	2	0	1	3	1
ПБЛНПГ	6	0	1	0	0	0
Нейромышечные заболевания	4	0	0	0	0	0
СРТ-Д	5	0	1	0	0	0
ИКД	3	2	0	1	0	0
ЭКС	0	0	0	0	1	0
Трансплантация сердца	2	0	0	0	0	0
ВСС (успешная реанимация)	1	0	0	1	0	0
ВСС	1	0	0	0	0	0
Смерть (СН)	2	0	0	0	0	0
Смерть	0	1	0	0	0	0

Примечание. ВПС+НМ – сочетание НМ с ВПС, NCM mass/BSA – индексированная масса НМ, % NCM/ТМ Grothoff – соотношение массы НМ к индексированной массе.

- сочетание ГТ и ДТ;
- сочетание с ВПС.

Используя данную классификацию, мы получили следующие результаты (**рис. 2**). Наиболее распространенным у наших пациентов оказался ДТ ($n=30$), у 23 пациентов диагностирован ИНМсФВ, у 8 пациентов выявлен ГТ. Значительно меньше пациентов с ИНМнФВ, но с сохраненными размерами камер сердца ($n=4$), а также сочетанием ДТ+ГТ ($n=3$) и с сочетанием с ВПС ($n=3$).

При детальном анализе типов ремоделирования в семьях верифицированы различные сочетания фенотипов в каждой семье (**рис. 3**). Наибольшее число семей представлено сочетанием ДТ и ИНМсФВ. В 2 семьях отмечалось сочетание ДТ и ИНМнФВ. Также в 7 семьях встречался только ДТ ремоделирования. В 1 семье представлено 3 типа ремоделирования миокарда: у мамы пациентки отмечается ГТ НМ, у пробанда – ИНМнФВ, а у дочери пробанда – ранний дебют заболевания с ДТ. Все остальные сочетания представлены в единичном варианте.

Клинические проявления заболевания крайне разнообразны даже у пациентов с одним фенотипом. Встречаются как малосимптомные пациенты с ДТ, так и симптомные пациенты с ИНМсФВ. Однако при сравнении всех пациентов с различными фенотипами наиболее тяжелое клиническое течение наблюдается у пациентов с ДТ и сочетанием ДТ+ГТ и НМЛЖ (**табл. 1**). Учитывая необходимость использования относительных величин (Z-score) для оценки размеров камер сердца с учетом массо-ростовых показателей в педиатрической практике, а также особенности клинического течения заболевания у детей, клинические данные пациентов младше 14 лет приводим в отдельной таблице (**табл. 2**). Предлагаем подробный анализ клинических данных каждого из типов ремоделирования.

ДТ ремоделирования

Наиболее распространенным типом ремоделирования НМЛЖ среди представленных пациентов является ДТ: у 30 (42,2%) из 71 пациента; при этом 22 пациента – взрослые, а у детей данный тип ремоделирования – подавляющий (8 из 16).

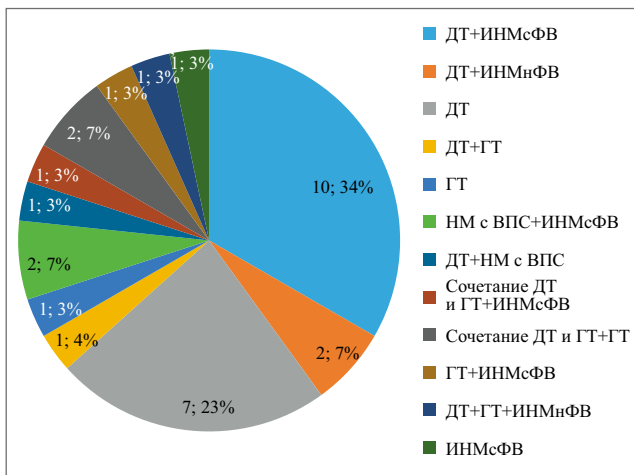


Рис. 3. Сочетание типов ремоделирования миокарда по семьям.

Касательно индексированных показателей степени выраженности некомпактного слоя, в данной группе они также наиболее выражены, что подтверждают данные расчетов по критериям Grothoff. Среднее значение индексированной массы НМ к поверхности тела у взрослых пациентов составляет $23,4 (\pm 7,5) \text{ г/м}^2$ при пограничном значении 15 г/м^2 . В подавляющем числе случаев процентное соотношение массы НМ к общей массе миокарда более 25%, при этом средний показатель $24,08 (\pm 5,8)$.

Значимая степень выраженности и распространенности некомпактного слоя миокарда в ЛЖ обуславливает серьезные нарушения архитектоники и функционирования сердечной мышцы, что в итоге привело к большому количеству сердечно-сосудистых осложнений и тяжелому клиническому течению в данной группе больных. Именно в группе DT ремоделирования большее количество ТЭО, тяжелой СН, трансплантаций сердца, ВСС, смертей от декомпенсаций СН.

Также стоит отметить наличие 4 пациентов с нейромышечными заболеваниями (2 семьи с десмин-зависимой миофibrиллярной миопатией [4], 2 пробанда – носители патогенных вариантов в гене *DMD*).

В качестве демонстрации случая DT приводим клинический пример пациентки 38 лет. По данным МРТ сердца с гадолинием (рис. 4) отмечается двухслойное строение миокарда ЛЖ в области нижних, передних, переднебоковых, нижнебоковых сегментов, соответствующее критериям некомпактной кардиомиопатии (более чем в 6 сегментах). Толщина компактного слоя в этих сегментах составляет 1,8–3,4 мм, некомпактного – 10–17 мм. Некомпактный слой представлен губчатым миокардом. Индексированная масса НМ составляет 41 г/м^2 (при норме до 15 г/м^2), что составляет 37,7% от массы миокарда ЛЖ (при норме до 25%), ФВ 31%.

ГТ ремоделирования

Несмотря на то, что пациентов с гипертрофическим вариантом ремоделирования НМ меньше в нашей группе семейных случаев НМЛЖ, данные пациенты не менее интересны как с точки зрения морфологии, так и со стороны клинических проявлений. В эту группу вошли пациенты с признаками гипертрофии миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) или одной из стенок ЛЖ в сочетании с НМЛЖ. У подавляющего большинства пациентов изна-

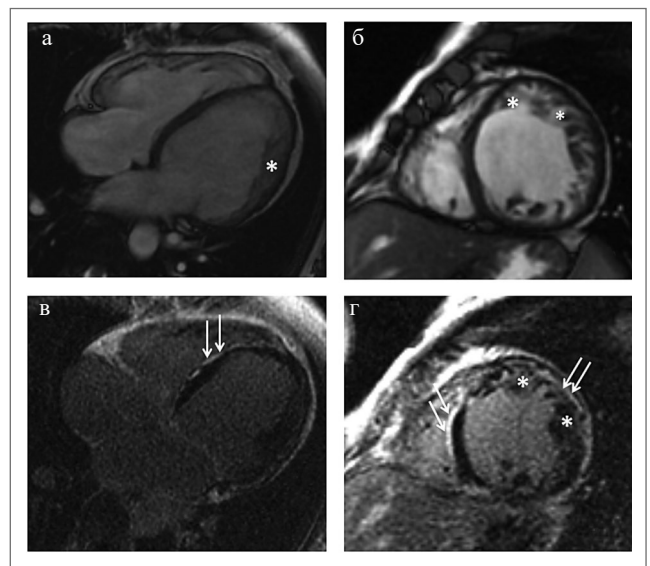


Рис. 4, а–б – МРТ сердца в кино-режиме, SSFP-последовательность: а – длинная ось, четырехкамерная проекция; б – короткая ось; *слой НМ толщиной до 18 мм; в–г – отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Стрелки указывают на протяженные участки субэпикардального контрастирования (некоронарогенной природы) в перегородочных и переднебоковых сегментах.

чально по данным ЭхоКГ выявлены признаки гипертрофии миокарда, на ЭКГ регистрировались амплитудные признаки гипертрофии ЛЖ, и эти пациенты долгое время наблюдались как лица с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Проведение МРТ сердца позволило дифференцировать данных пациентов от группы пациентов с повышенной трабекулярностью.

Среднее значение индексированной массы НМ к поверхности тела у взрослых пациентов с ГТ составило $20 (\pm 5,6) \text{ г/м}^2$ при пограничном значении 15 г/м^2 . Количество сегментов с НМЛЖ удовлетворяло критериям Grothoff у всех пациентов. Процентное соотношение массы НМ к общей массе миокарда в данной группе $18,5 (\pm 2,5)$, что несколько меньше порогового значения (более 25%). Такая ситуация объясняется как раз тем, что у пациентов имелась значимая гипертрофия миокарда ЛЖ: ТМЖП $18,7 (\pm 5,4) \text{ мм}$.

При общей схожести МРТ-картины миокарда клинические проявления у пациентов различались: от бессимптомного течения до тяжелой СН и желудочковых НРС.

Сочетание дилатации и гипертрофии миокарда

Данный тип ремоделирования миокарда также ассоциирован с неблагоприятным прогнозом заболевания [1] и у наших пациентов приводил к развитию всех возможных осложнений. В данную группу вошли 3 пациента: 2 мужчин и 1 женщина. Если у одного пациента отмечалось лишь наличие незначительного снижения ФВ, отсутствие нарушений ритма и проводимости сердца, а также жизнеугрожающих НРС, то у двух других пациентов в клинической картине преобладали явления выраженной СН, выявлены тромботические осложнения, а также жизнеугрожающие НРС. Кроме того, данные пациенты длительное время велись как больные с ГКМП, однако в дальнейшем стала отмечаться прогрессирующая дилатация полости ЛЖ со снижением

Таблица 2. Клиническая характеристика и показатели ремоделирования миокарда у детей с НМЛЖ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Пол	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж	м	м	м	м	м	м	м	ж
Возраст	3 мес/1 год	1 год/5 лет	5 мес/3 года	5 лет/10 лет	5 лет/10 лет	1 год/5 лет	1 год/5 лет	2 года/7 лет	1 год/3 года	3 мес/1 год	6 мес/2 года	12 лет/16 лет	10 лет	13 лет	6 лет	10 лет
Тип ремоделирования миокарда	ДТ	ДТ	ДТ	ДТ	ИНМсФВ	ИНМсФВ	ИНМсФВ	ДТ	ДТ	ИНМсФВ	ДТ	ДТ	ГТ	ИИНМсФВ	ИНМсФВ	ИНМсФВ
Z=score КДР/Z-score КДП в динамике	5,7/2,7	5/0,5	5,4/1,7	2,04/1,1	-0,12/0,1	1,8/-0,3	1,6/-0,4	3,8/2,6	7,5/3,6	1,3/0,2	2,8/3,2	3,2/2,9	0,4	1,2	0,7	0,8
КДО инд/КДО инд в динамике, мл/м ²	166/82,5	176/55	184/61	100/74	42/51	98/69	83/59	192/131	183/116	73/74	122/130	127/106	40	86	60	62
ФВ (Simpson), %	21/32	31/46/56	36/44/62	42/49	61/53	50/50	52/53	33/32	21/33	54/70	8/27	38/26	78	49	76	55
ТМЖП, мм	4,9/6,2	5/5/5,5	4/5/4,5	5/6	7/6	5/6	5/6	5/5	4/4	4/4	4/4	7/8	17	7	6	6
Класс СН по ROSS	III/II	III/I	III/I	-	-	II/I	II/I	III/II	III/II	I/I	III-IV/II	-	-	-	-	-
Класс СН по NYHA	-	-	-	II/I	I/II	-	-	-	-	-	-	II/II	II	I	I	I
НРС	ЖЭС	-	-	-	-	-	-	НЖТ	-	-	-	ЖЭС	Предсердная тахикардия	Феномен укороченного интервала PQ	Феномен укороченного интервала PQ	-

сократительной способности миокарда, а по данным МРТ сердца зарегистрированы признаки выраженного интрамиокардиального фиброза.

В качестве клинического примера мы представляем пациента 36 лет с тяжелым течением заболевания. По данным МРТ сердца с контрастированием: отмечаются выраженная дилатация левых отделов сердца, двухслойное строение миокарда ЛЖ в верхушке, апикальных сегментах, среднем сегменте боковой стенки, соответствующие критериям некомпактной кардиомиопатии (более чем в 6 сегментах). Толщина компактного слоя в этих сегментах составляет 3–7 мм, некомпактного – 18–22 мм. Некомпактный слой представлен губчатым миокардом. Индексированная масса НМ 40 г/м², что составляет 26,8% от массы миокарда ЛЖ (при норме до 25%), ФВ 27%. Повышена трабекулярность ПЖ. В области МЖП отмечается гипертрофия миокарда до 15 мм. Также отмечается выраженные фиброзные изменения в миокарде ЛЖ (рис. 5).

Изолированный НМ с сохранной ФВ

Около 1/3 всех пациентов ($n=23$; 32,3%) – с данным фенотипом заболевания. Клиническая картина у взрослых в своем большинстве ($n=14$) представлена бессимптомным течением, только у 3 больных имелись клинические проявления (2 с НРС и проводимости и 1 пациентка с хронической СН). При этом 15 взрослых и 2 детей с ИНМсФВ – родственники пробандов, у которых в свою очередь наблюдалось тяжелое клиническое течение, а также ДТ, ГТ НМЛЖ. Важно отметить, что среди пациентов с ИНМсФВ, характеризующимся в целом доброкачественным течением, встречаются случаи с прогрессирующим течением и клинически значимыми событиями. Кроме того, как сказано выше, большинство пациентов с ИНМсФВ – родственники пробандов с ДТ, ГТ и тяжелыми клиническими проявлениями. Все это делает необходимым проведение обязательного ежегодного обследования данной группы пациентов.

Изолированный НМ со сниженной ФВ

Данная группа пациентов ($n=4$; 6%) вынесена в отдельную подгруппу, так как эти больные находятся в «серой зоне» и требуют детального обследования и подбора медикаментозной терапии с последующим динамическим наблюдением.

Сочетание с ВПС

Данная группа пациентов немногочисленная ($n=3$), у 2 пациентов НМЛЖ сочетался с дефектом МЖП, у 1 – с двухстворчатым аортальным клапаном. Интерес к пациентам данной группы в первую очередь – со стороны молекулярно-генетических исследований (МГИ).

Обсуждение

Генетическая и фенотипическая гетерогенность НМЛЖ, развитие повышенной трабекулярности у беременных, атлетов, при гемохроматозе и хронических анемиях [5–7], дискутабельность относительно генеза кардиомиопатии делают актуальными исследования, посвященные изучению НМЛЖ. В то же время совершенствование визуализирующих методик, позволяющих оценивать морфологическую структуру миокарда, появление жестких диагностических критериев НМ [2] помогают нам провести дифференциацию кардиомиопатии от физиологической гипертрабекулярности и более подробно разграничить различные типы ремоделирования миокарда. Однако исследований семейных случаев НМ, где бы освещалась тема различных фенотипов и клинических проявлений, описано не так много.

Так, в исследовании С. Stöllberger и соавт. изучены спорадические случаи и диагноз НМЛЖ поставлен 273 больным. У 46% выявлен ДТ, ГТ – у 8%, промежуточный – у 17% и изолированный НМ – у 29% пациентов. За период в 7,4 года ($\pm 5,7$) умерли 84 пациента, а 6 – проведена трансплантация сердца. Самый высокий уровень смертности наблюдался в группах с ДТ и самый низкий – в группах с ГТ [8].

В исследование J. Waning и соавт. включены 143 пробанда и помимо распределения по фенотипам также проведен семейный скрининг, который выявил 73 родственников с изолированным НМ и 34 – дилатационной кардиомиопатией или ГКМП без НМЛЖ. Интересно, что НМЛЖ с ДТ ассоциировался с систолической дисфункцией ЛЖ, повышенным риском серьезных неблагоприятных сердечных событий, а также с наличием ДТ у родственников. Выявление изолированного НМЛЖ у пробандов связано с более мягким клиническим течением и наличием изолированного НМЛЖ у родственников. Исследователи пришли к выводу, что фенотипы НМЛЖ связаны с исходом заболевания, а также что фенотип родственников может быть предсказан фенотипом НМЛЖ и мутацией пробандов. Это подчеркивает важность обследования родственников для оценки фенотипа и проведения стратификации рисков.

При оценке полученных нами результатов наиболее тяжелое клиническое течение также выявлено в группе с ДТ. Однако в отличие от коллег предсказать фенотип на основании фенотипа пробанда по нашим данным сложнее, поскольку мы получили различные сочетания фенотипов в семьях. В любом случае проведение семейного скрининга является неотъемлемой частью обследования пациентов с НМЛЖ. При выявлении родственника с любым фенотипом заболевания, даже с изолированным НМ, рекомендовано

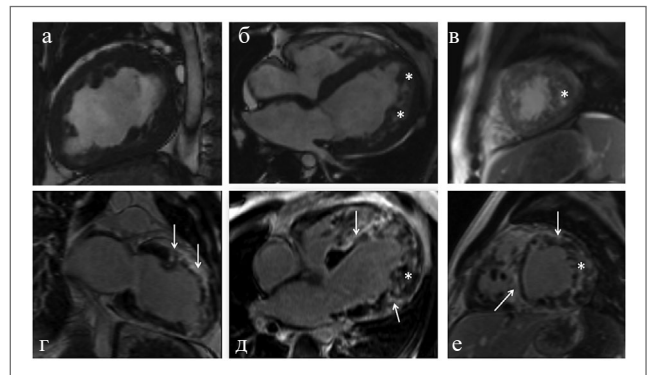


Рис. 5, а–в – МРТ сердца в кино-режиме, SSFP-последовательность: а – длинная ось, двухкамерная проекция; б – длинная ось, четырехкамерная проекция; в – короткая ось; *слой НМ толщиной до 20–22 мм; г–е – отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Стрелки указывают на обширные зоны контрастирования некоронарогенной природы, расположенные субэпикардially в миокарде передней и боковой стенок ЛЖ, в МЖП со стороны правого желудочка, а также затеки контрастного препарата между трабекулами НМ.

динамическое наблюдение, поскольку прогрессирование заболевания или появление новых клинических симптомов может возникать с течением времени, что представлено в клинических примерах.

Хочется отметить, что, используя более специфичные критерии НМЛЖ, мы попытались разделить пациентов с благоприятным течением заболевания и потенциально с неблагоприятным прогнозом. К сожалению, в настоящий момент трудно оценить достоверность полученных данных, учитывая небольшую выборку пациентов. Это, в свою очередь, может быть перспективой дальнейшего развития нашего исследования.

Заключение

Семейные формы НМЛЖ имеют разные типы ремоделирования миокарда и варианты клинического течения. В одной семье возможно сочетание различных типов ремоделирования ЛЖ. ДТ ассоциирован с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями. При ИНМсФВ клиническая картина наиболее благоприятна, однако в редких случаях наблюдаются серьезные клинические проявления.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. О.В. Куликова: анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Р.П. Мясников: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Е.А. Мершина: обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; П.С. Пилюс: сбор, анализ и интерпретация данных; С.Н. Корецкий: проверка критически важного интеллектуального содержания, А.Н. Мешков: анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации

рукописи; А.В. Киселева: анализ и интерпретация данных; М.С. Харлап: проверка критически важного интеллектуального содержания; В.Е. Сеницын: обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Н.А. Сдвигова: анализ и интерпретация данных; Л.А. Гандаева: анализ и интерпретация данных; В.И. Барский: анализ и интерпретация данных; Ю.В. Деревнина: анализ и интерпретация данных; О.П. Жарова: анализ и интерпретация данных; Е.Н. Басаргина: анализ и интерпре-

тация данных; С.А. Бойцов: проверка критически важного интеллектуального содержания; О.М. Драпкина: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

Список сокращений

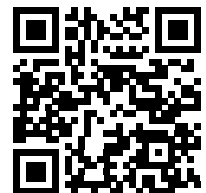
ВПС – врожденный порок сердца
 ВСС – внезапная сердечная смерть
 ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
 ГТ – гипертрофический тип
 ДТ – дилатационный тип
 ДТ+ГТ – сочетание дилатационного и гипертрофического типа
 ЖТ – желудочковая тахикардия
 ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
 ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
 ИНМнФВ – изолированный некомпактный миокард со сниженной фракцией выброса
 ИНМсФВ – изолированный некомпактный миокард с сохраненной фракцией выброса
 КДО – конечный диастолический объем
 КДР – конечный диастолический размер
 ЛЖ – левый желудочек
 МГИ – молекулярно-генетические исследования

МЖП – межжелудочковая перегородка
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НЖТ – наджелудочковая тахикардия
 НМ – некомпактный миокард
 НМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка
 НРС – нарушения ритма сердца
 ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса
 СН – сердечная недостаточность
 СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия-дефибриллятор
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
 ТЭО – тромбоэмболические осложнения
 ФВ – фракция выброса
 ФК – функциональный класс
 ХМ-ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61282-4
2. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol*. 2012;22(12):2699-709. doi: 10.1007/s00330-012-2554-7
3. van Waning JI, Moesker J, Heijmans D, et al. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e012993. doi: 10.1161/JAHA.119.012993
4. Мясников Р.П., Щербак Н.В., Куликова О.В., и др. Мутация гена DES в семье пробанд с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Рос. кардиол. журн*. 2017;10:9-16 [Myasnikov RP, Shcherbakova NV, Kulikova OV, et al. Des gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;10:9-16 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-9-16
5. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, et al. Reversible De Novo Left Ventricular Trabeculations in Pregnant Women. *Circulation*. 2014;130(6):475-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554
6. Gati S, Papadakis M, Van Niekerk N, et al. Increased left ventricular trabeculation in individuals with sickle cell anaemia: Physiology or pathology? *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1658-60. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.039
7. Gati S, Chandra N, Bennett RL, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart*. 2013;99(6):401-8. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303418
8. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction, cardiac phenotype, and neuromuscular disorders. *Herz*. 2019;44(7):659-65. doi: 10.1007/s00059-018-4695-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2020



OMNIDOCTOR.RU