Комиссарова С. М.[1], Ринейская Н. М.[1], Чакова Н. Н.[2], Ниязова С. С.[2]

[1] ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

[2] ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Смешанный фенотип: некомпактный миокард левого желудочка и гипертрофическая кардиомиопатия

Цель	Изучить особенности клинического течения смешанного фенотипа (гипертрофическая кардиомиопатия – ГКМП и некомпактный миокард левого желудочка – НКМЛЖ), определить генетические причины и оценить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) за период наблюдения.
Материал и методы	При скрининговом обследовании 286 пациентов с ГКМП у 8 (2,8%; медиана возраста 41,5 года, 4 мужчины и 4 женщины) из неродственных семей выявлен смешанный фенотип (сочетание ГКМП и НКМЛЖ). У их 10 родственников I степени родства наиболее частым фенотипом был ГКМП без НКМЛЖ, однако также наблюдались и фенотип изолированного варианта НКМЛЖ, и смешанный фенотип. Критерии НКМЛЖ и ГКМП были подтверждены с помощью эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца. Генотипирование проводили методом высокопроизводительного секвенирования NGS с использованием набора TruSight Cardio Sequencing Panel.
Результаты	Пробанды с сочетанием ГКМП и НКМЛЖ в сравнении с родственниками I степени родства с изолированными ГКМП и НКМЛЖ характеризовались более выраженной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса 43,57±7,6 и 53,64±6,51% соответственно; $p<0,001$) и увеличенным риском развития ССО: большей частотой желудочковых тахиаритмий (7,9 и 2,2% соответственно; $p<0,01$). При смешанном фенотипе выявлено 11 мутаций в 5 генах у 8 пациентов, при этом 72,7% мутаций находились в генах MYH7 и MYBPC3, кодирующих тяжелую цепь β-миозина и миозинсвязывающий белок С соответственно, однако в некоторых случаях дополнительно обнаружены замены и в других генах (DTNA, TGFB2).
Заключение	Смешанный фенотип (ГКМП и НКМЛЖ) связан с более тяжелым клиническим течением заболевания и неблагоприятными ССО.

Ключевые слова	Смешанный фенотип; гипертрофическая кардиомиопатия; некомпактный миокард левого желудочка; семейный скрининг; мутации; саркомерные гены
Для цитирования	Komissarova S. M., Rineiska N. M., Chakova N.N., Niyazova S. S. Overlapping Phenotype: Left Ventricular non-Compaction and Hypertrophic Cardiomyopathy. Kardiologiia. 2020;60(4):137–145. [Russian: Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Чакова Н. Н., Ниязова С. С. Смешанный фенотип: некомпактный миокард левого желудочка и гипертрофическая кардиомиопатия. Кардиология. 2020;60(4):137–145.]

Автор для переписки	Ринейская Надежда Михайловна. E-mail: nadya.rin@gmail.com

В последние годы в литературе обсуждается вопрос о вариабельности фенотипов различных генетически детерминированных кардиомиопатий (КМП), к которым относятся гипертрофическая (ГКМП), дилатационная (ДКМП), рестриктивная (РКМП), некомпактный миокард левого желудочка (НКМЛЖ) и аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ). НКМЛЖ характеризуется уникальной морфологией миокарда, в основе которой лежит двуслойное строение миокарда: один слой образован компактным миокардом, другой представляет собой некомпактную структуру с множественными трабекулами и межтрабекулярными лакунами, сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ) [1]. НКМЛЖ был признан Американской ассоциацией кардиологов как особый вид первичной КМП с генетической этиологией [2], хотя по данным Европейского общества кардиологов (ЕОК), он по-прежнему считается неклассифицированной КМП [3]. Эксперты ЕОК и ряд исследователей высказывают точку зрения о том, что пока неясно, является ли НКМЛЖ самостоятельной КМП или независимым морфологическим признаком либо фенотипом, присущим и другим КМП [4]. Ряд ведущих европейских экспертов предприняли попытку выделить отдельные подтипы НКМЛЖ в зависимости от его сочетания с другими морфоструктурными изменениями сердца: изолированный синдром НКМЛЖ у лиц с нормальными размерами и толщиной стенок ЛЖ; синдром НКМЛЖ при наличии диагностических критериев других форм КМП (ДКМП, ГКМП, РКМП и АДПЖ) [5]. В этих случаях только исследование семейной родословной и сегрегационный анализ помогут распознать сложные взаимосвязи, определить доминирующую роль фе-

нотипа и решить важный вопрос, существуют ли эти фенотипы как две независимые КМП или являются частью одного фенотипа у всех или некоторых членов семьи [6].

У 50% пациентов с НКМЛЖ имеются доказательства генетической природы заболевания, поскольку выявлены мутации в генах LMNA, ZASP, TAZ, DTNA, ассоциированных с НКМЛЖ [7]. Кроме того, у почти 30% пациентов с НКМЛЖ найдены аллельные варианты в генах MYH7, MYBPC3, TTN и др., кодирующих саркомерные белки [4]. Мутации в этих генах часто определяются и при ГКМП [5, 7].

Так, в исследовании Y. Hoedemaekers и соавт. [8] у взрослых пациентов с НКМЛЖ в 17% случаев были выявлены мутации в генах MYH7, MYBPC3, ACTC1, TNNT2 и TMP1. В исследовании S. Probst и соавт. [9] при обследовании 63 неродственных пациентов с НКМЛЖ по результатам генотипирования было выявлено 18 мутаций в 5 саркомерных генах у 29% взрослых пациентов с НКМЛЖ. Наиболее распространенным типом мутаций были миссенс-мутации в гене MYH7 (13%), за которым следовали мутации в гене MYBPC3 (8%); мутации в генах TNNT2, ACTC1 и TPM1 были редкими (1%). У 15% пациентов с НКМЛЖ не выявляются мутации, что, скорее всего, свидетельствует о существовании неизвестных в настоящее время генетических причин этого заболевания.

В исследовании J. Jefferies [10] показано, что наличие фенотипа НКМЛЖ является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Раннее выявление смешанного фенотипа имеет большое значение с точки зрения прогнозирования риска развития ССО при проведении семейного скрининга и наблюдения за родственниками в соответствии с оцененным риском.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения смешанного фенотипа (ГКМП и НКМЛЖ), определить генетические причины данной патологии и оценить частоту развития ССО за период наблюдения.

Материал и методы

Среди 286 пациентов с ГКМП (медиана возраста 46 лет, 120 женщин и 166 мужчин), наблюдаемых в РНПЦ «Кардиология» в течение 10 лет, у 8 (2,8%; средний возраст 38,5±9,35 года, 4 мужчины и 4 женщины) из неродственных семей был выявлен смешанный фенотип (сочетание ГКМП и НКМЛЖ). Проведен клинический скрининг родственников I степени родства в 6 неродственных семьях пробандов со смешанным фенотипом.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое и инструментальное обследование. Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на сканере экспертного класса IE-33. ЭхоКГ проводили согласно объединенным рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии по количественной оценке структуры и функции камер сердца и определяли показатели, стандартно используемые при оценке структурных изменений при ГКМП: толщину миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда (ИММ), конечный систолический и диастолический размер ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП), наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Состояние диастолической функции ЛЖ определяли с помощью импульсного допплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого допплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца выполняли на томографе Magnetom Aera 1,5 T с использованием катушек Body 18 и синхронизацией с электрокардиограммой (ЭКГ). Протокол сканирования включал градиент-эхо-последовательности с яркой кровью в кинорежиме (True Fast Imaging with Steady-state Precession) для морфологической и функциональной оценки, градиент-эхо-последовательности инверсия–восстановление (Phase-Sensitive Inversion Recovery) с отсроченным контрастированием через 10 мин после введения контрастного вещества для тканевой характеристики. При контрастировании внутривенно вводили парамагнитное контрастное вещество на основе гадолиния Gd DTPA-BMA в расчете 0,1 ммоль/кг. Анализ изображений осуществляли на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ сердца.

Критерии НКМЛЖ были подтверждены с помощью двух визуализирующих методов исследования:

1) согласно эхокардиографическим критериям R. Jenni и соавт. [11], включающим наличие соотношения некомпактного (NC) и компактного (C) слоев NC/C >2,0 в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличие более 2 трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью по данным цветового допплеровского исследования;
2) согласно критериям МРТ (S. Petersen и соавт. [12], включающим конечное диастолическое соотношение NC/C ≥2,3 в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям изображения МРТ и критериям, описанным A. Jaquier и соавт. [13], при доле некомпактного миокарда >20%.

При суточном мониторировании ЭКГ (СМ ЭКГ) оценивали количество желудочковых экстрасистол, наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции предсердий (ФП) и другие нарушения ритма и проводимости.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n728

Обнаружение мутаций в кодирующих последовательностях 174 генов, ассоциированных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием набора «TruSight Cardio Sequencing Panel». Направленный поиск выявленных методом NGS генетических дефектов у родственников осуществляли методом автоматического секвенирования по Сенгеру. Оценку патогенности обнаруженных генетических вариантов выполняли в соответствии с Руководством по интерпретации данных, полученных методом массового параллельного секвенирования (MPS) от 2017 г. [14]. Аннотирование результатов секвенирования осуществляли с помощью специального программного обеспечения ANNOVAR.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ R, версия 3.1.3. Количественные показатели исследования представлены в виде медианы и разброса максимального и минимального значений. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика 8 пробандов с сочетанием НКМЛЖ и ГКМП при исходном обследовании представлена в табл. 1. Возраст 8 пациентов (4 мужчины и 4 женщины) составлял от 26 до 51 года (медиана 41,5 года). Возраст манифестации первых симптомов заболевания изменялся от 14 до 48 лет (медиана 26,5 года).

Семейный анамнез, отягощенный внезапной сердечной смертью (ВСС), определен у одной пациентки, у остальных пациентов была семейная форма заболевания без случаев ВСС. При первом визите у 4 (50%) пациентов определяли симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) III функционального класса (ФК) по классификации NYHA с наличием систолической дисфункции (ФВ ЛЖ от 42 до 48%, медиана 47%), сопровождающиеся персистирующей формой ФП и частыми эпизодами неустойчивой ЖТ. У остальных 4 пациентов с сохраненной систолической функцией (ФВ ЛЖ от 53 до 80%, медиана 58%) регистрировали частые желудочковые тахиаритмии (у 3 пациентов) и пароксизмальную форму ФП (у 1 пациента). Среди 6 пациентов с не-

Таблица 1. Клинические проявления, спектр мутаций у пациентов с ГКМП в сочетании с НКМЛЖ

№ п/п	Пол, возраст	Возраст манифестации симптомов, годы	НЖТ	ФП	ЛП, мм	Параметры ЭхоКГ			Ген: замена в нуклеотидной (аминокислотной) последовательности	События / исходы
						ФВ ЛЖ, %	ТМЖП, мм	ГД ВТЛЖ, мм рт. ст.		
1.	М., 28	25	+	+	48	46	22	11	MYH7: c.2791-2793delGAG (p.Clu931del); DM	Персистирующая ФП
2.	М., 39	17	+	+	45	80	27	10	MYH7: c.1988G>A (p.Arg663His); DM	Пароксизмальная ФП, ТИА
3.	Ж., 51	48	+	–	38	58	18	25	MYBPC3: c.3697C>T (p.Gln1233*); DM DTNA: c.1663A>G (p.Asn555Asp); VUS	ФЖ, успешная реанимация, ИКД
4.	М., 44	44	+	+	45	42	21	4	MYBPC3: c.1037G>A (p.Arg346His); VUS TGFB2: c.52G>T (p.Ala18Ser); VUS**	ХСН III–IV ФК, летальный исход
5.	Ж., 30	18	+	–	38		18	55	MYBPC3: c.15056G>A (pArg502Gln); DM MYH7: c. 5134C>T (p.Arg1712Trp); DM	Частая ЖЭ, НЖТ, медикаментозная поддержка
6.	Ж., 44	28	+	+	48	48	18	2	MYBPC3: c.3763 >A (p.Ala1255Thr); VUS	ХСН III–IV ФК, ФП, СРТ, ОНМК, летальный исход
7.	Ж., 46	40	–	–	41	48	19	5	ACTC1: c. 701C>A (p.Ser234Tyr) VUS**	СВТ, синусовая брадикардия, СА блокада II ст.
8.	М., 26	14	+	–	38	53	27	73	MYBPC3: c. 3640T>C (p.Trp1214Arg); DM	Миосептэктомия, систолическая дисфункция (ФВ ЛЖ 42%)

* – стоп-кодон; ** – новая мутация; DM – диагностически значимая мутация (IV–V класс), VUS – замена с неопределенной клинической значимостью (III класс). ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НКМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография; НЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ГД ВТЛЖ – градиент давления выносящего тракта левого желудочка; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СВТ – суправентрикулярная тахикардия; СА – синоатриальная.

обструктивной формой ГКМП в сочетании с НКМЛЖ наблюдалась асимметричная гипертрофия ЛЖ с максимальной толщиной в базальном отделе МЖП от 18 до 27 мм (медиана 20 мм). У одного 17-летнего пациента была диагностирована обструктивная форма ГКМП с систолическим градиентом ВТЛЖ 73 мм рт. ст. и максимальной толщиной в базальном отделе МЖП 27 мм. При выполнении МРТ сердца у всех пациентов были обнаружены зоны некомпактного миокарда преимущественно переднебоковой локализации на уровне апикальных и средних сегментов в соотношении NC/C более 2,3 и с массой некомпактного миокарда более 20%.

За период наблюдения (медиана наблюдения 5,8 года) 1 (12,5%) пациенту в связи с развитием устойчивой ЖТ был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (КД). Следует отметить, что у одной 51-летней пациентки отмечались неоднократные срабатывания КД в связи с развитием рецидивирующей фибрилляции желудочков (ФЖ), потребовавшие коррекции медикаментозной терапии с назначением амиодарона.

Одной 44-летней пациентке с персистирующей формой ФП и систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ 44%) было имплантировано ресинхронизирующее устройство с функцией электрокардиостимулятора (CRT-P), однако через 3 года на фоне прогрессирования ХСН и развития тромбоэмболических осложнений произошел летальный исход. Пациенту 17 лет с обструкцией ВТЛЖ с систолическим градиентом 73 мм рт. ст. была выполнена миосептэктомия, и желудочковые нарушения ритма корректировались медикаментозно.

В результате генетического исследования выявлено 11 вариантов нуклеотидной последовательности в 5 генах у 8 пациентов, при этом 72,7% от всех мутаций находились в генах MYH7 и MYBPC3, кодирующих тяжелую цепь бета-миозина и миозинсвязывающий белок С соответственно. Из числа обнаруженных мутаций 6 относились к IV–V классу патогенности: 5 вариантов – к III классу патогенности, 2 из них были обнаружены впервые. Из выявленных генетических нарушений 9 были причиной замены одной аминокислоты на другую и являлись миссенс-мутациями; один вариант был представлен делецией, в результате которой происходило выпадение аминокислоты. Еще одна мутация была терминальной и приводила к образованию преждевременного стоп-кодона. У 3 пробандов (№ 3, 4, 5) обнаружено по 2 нуклеотидных замены, одна из которых была локализована в гене MYBPC3. У пробанда № 5, у которого наряду с НКМЛЖ наблюдалась необструктивная ГКМП, была дополнительно выявлена патогенная мутация в гене MYH7. У 51-летней пациентки № 3, у которой наблюдалось неоднократное срабатывание КД, наряду с мутацией p.Gln1233* в гене MYBPC3 имелась редкая замена rs779045040 с невыясненной функциональной значимостью в гене DTNA, кодирующем альфа-дистробревин и ассоциированном с формированием некомпактного миокарда. У пациента № 4 дополнительно к замене в гене MYBPC3 обнаружена замена с невыясненной функциональной значимостью в гене TGFB2, кодирующем трансформирующий фактор роста бета2 (TGF-бета2), который регулирует разнообразные клеточные функции и участвует в процессе ремоделирования миокарда. Замена с невыясненной функциональной значимостью в гене ACTC1 была обнаружена у пробанда № 7, у которого наряду с НКМЛЖ была диагностирована апикальная форма ГКМП.

Поскольку семейный скрининг позволяет выявить особенности фенотипических проявлений заболевания более четко, чем выборка неродственных пациентов, были проведены обследование и генотипирование членов семей пробандов со смешанным фенотипом.

Всего обследованы 10 родственников I степени родства из 6 семей (№ 1–5, № 8) и выявлено, что у 7 родственников были обнаружены различные формы КМП (ГКМП или обструктивная ГКМП у 5 человек (№ 1, 2, 4, 8), изолированный НКМЛЖ у 1 человека из семьи № 1 и смешанный фенотип у 1 человека из семьи № 3, тогда как у 3 (16,7%) родственников из семей № 3 и 5 фенотипических проявлений заболевания выявлено не было. Мутации были выявлены у всех 10 родственников. В 2 семьях (№ 6, 7) родственники отказались от обследования (табл. 2).

Таблица 2. Клинико-генетическая характеристика пробандов и родственников с фенотипом НКМЛЖ и ГКМП

Показатель	Пробанд (n=8)	Родственники (n=7)
Возраст манифестации симптомов, годы	26,5 (14; 48)	43 (17; 64)
Пол		
Мужчины	4 (50%)	1 (14%)
Женщины	4 (50%)	6 (86%)
ХСН III–IV ФК	4 (50%)	2 (28,5%)
Число пациентов с НЖТ	7 (87,5%)	4 (57%)
Число пациентов с ФП	4 (50%)	2 (28,5%)
ЛП ≥45 мм	4 (50%)	2 (28,5%)
ФВ ЛЖ ≤50%	4 (50%)	2 (28,5%
MYH7	2 (25%)	4 (57%)
MYBPC3	2 (25%)	2 (28,5%)
MYBPC3+MYH7	1 (12,5%)	1 (10%)
ACTC	1 (12,5%)	–
Две мутации	2 (25%)	–

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НКМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; НЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

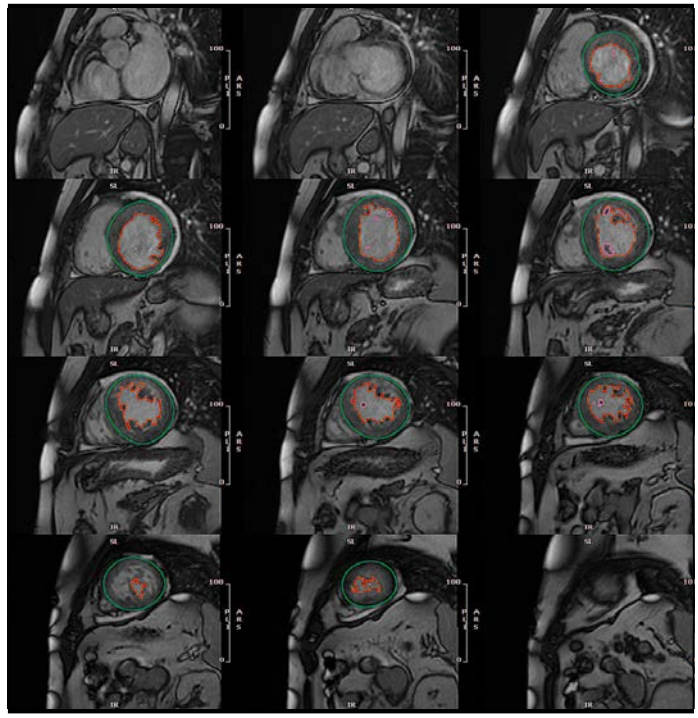
ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n728

Таблица 3. Клиническая характеристика членов семьи № 1 с мутацией p. Glu931del в гене MYH7

Показатель	Пробанд	Сестра	Мать
Диагноз	ГКМП+НКМЛЖ	ГКМП	НКМЛЖ
Пол	М	Ж	Ж
Возраст, годы	28	18	52
Возраст манифестации симптомов, годы	25	16	42
Синкопе	+	–	–
Наличие НЖТ	+	–	–
Наличие ФП	+	–	–
ФК ХСН	II	I	I
ФВ ЛЖ, %	46	67	54
ТМЖП, мм	22	30	14
ТЗСЛЖ, мм	11	12	11
ЛП, мм	48	38	40
Градиент давления ВТЛЖ, мм рт. ст.	11	57	8

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НКМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка; НЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия; ФП – фибрилляция предсердий; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка.

Рисунок 1. Магнитно-резонансные томограммы сердца в проекции короткой оси левого желудочка на уровне базальных, средних и апикальных сегментов (эндокардиальный контур расположен на внешних краях трабекуляционной сетки)



Выраженная трабекулярность верхушечного сегмента левого желудочка. Расширение верхушки левого желудочка. Гипертрофия папиллярных мышц

Приводим результаты обследования двух семей.

В семье пробанда № 1 у 3 членов наблюдались различные варианты КМП, включая ГКМП, НКМЛЖ и их сочетание. У пробанда, 28-летнего мужчины, диагностирована необструктивная ГКМП в сочетании с НКМЛЖ. Симптомы заболевания манифестировали в течение последних 5 лет, когда появились одышка при умеренной физической нагрузке и перебои в сердце (табл. 3). При физическом обследовании выявлены увеличение верхушечного толчка, расширение границ сердечной тупости, систолический шум во втором межреберье справа и по левому краю грудины. На ЭКГ зарегистрирована ФП с частотой 88 уд/мин, признаки гипертрофии ЛЖ с нарушением процесса реполяризации. По данным ЭхоКГ выявлены признаки необструктивной формы ГКМП, асимметричная гипертрофия ЛЖ без обструкции ВТЛЖ. Зарегистрированы дилатация ЛП, систолическая дисфункция ЛЖ, митральная регургитация II степени, в верхушечной области ЛЖ была выявлена зона некомпактного миокарда.

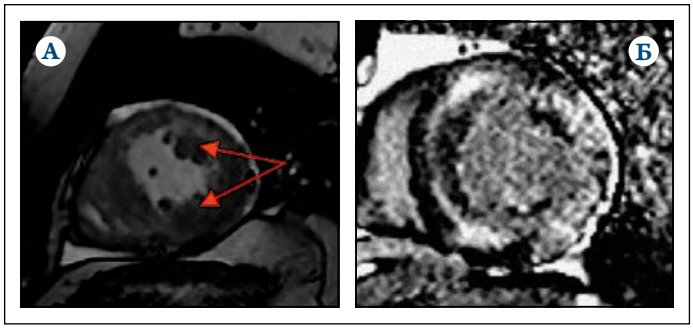
При СМ ЭКГ зарегистрирована ФП с частой желудочковой экстрасистолией и эпизодами неустойчивой ЖТ. Пациенту был восстановлен синусовый ритм с помощью электроимпульсной терапии и откорректирована медикаментозная терапия.

Была выполнена МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Быстрая визуализация с использованием стационарных изображений показала наличие необструктивной ГКМП (толщина межжелудочковой перегородки – ТМЖП в конце диастолы 22 мм), двухслойный миокард в верхушке ЛЖ с глубокими межтрабекулярными углублениями, сообщающимися с полостью ЛЖ и максимальным отношением некомпактного слоя к компактному (NC/C) 2,5/1 в конце диастолы (рис. 1). Отсроченное контрастирование показало наличие зон очагового и интрамурального накопления контрастного вещества в пораженных сегментах миокарда ЛЖ и точках соединения с миокардом правого желудочка. Объем фиброза миокарда по отношению к ММЛЖ составил 5,6% (рис. 2).

За 5-летний период наблюдения у пациента зарегистрирована персистирующая ФП, требующая электрической кардиоверсии ритма в среднем 2 раза в течение года. По данным ЭхоКГ отмечены значительная дилатация полости ЛП с 48 до 58 мм, снижение ФВ ЛЖ с 46 до 43%, что косвенно свидетельствует о низком прогностическом ответе при выполнении радиочастотной абляции устьев легочных вен. Пациенту было рекомендовано продолжать антиаритмическую терапию соталолом.

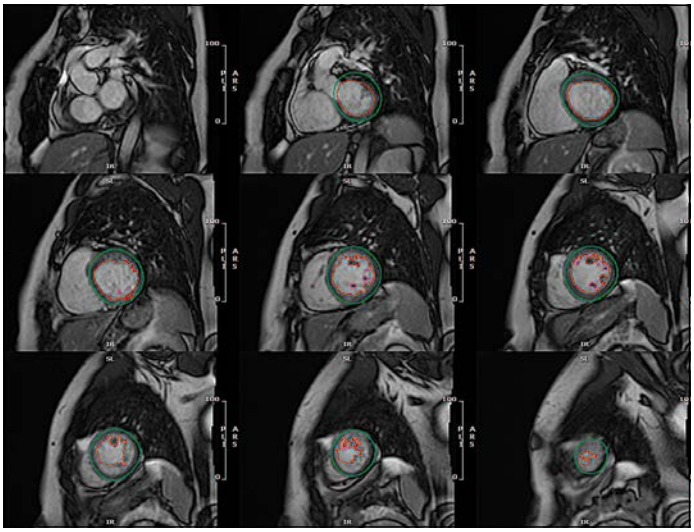
У сестры пациента первые симптомы заболевания появились в 16 лет, диагностирована необструктивная форма ГКМП (градиент давления ВТЛЖ 8 мм рт. ст.) с выраженной гипертрофией ЛЖ (ТМЖП 23 мм, ИММ

Рисунок 2. Магнитно-резонансные томограммы сердца



А – проекция по короткой оси на уровне верхушечных сегментов; Б – в отсроченную фазу сканирования определяются зоны очагового и интрамурального накопления контрастного вещества (зоны фиброза) в пораженных сегментах миокарда левого желудочка и точках соединения с миокардом правого желудочка, также участки накопления контрастного вещества в папиллярных мышцах.

Рисунок 3. Магнитно-резонансные томограммы сердца в проекции короткой оси левого желудочка на уровне базальных, средних и апикальных сегментов (эндокардиальный контур расположен на внешних краях трабекуляционной сетки)

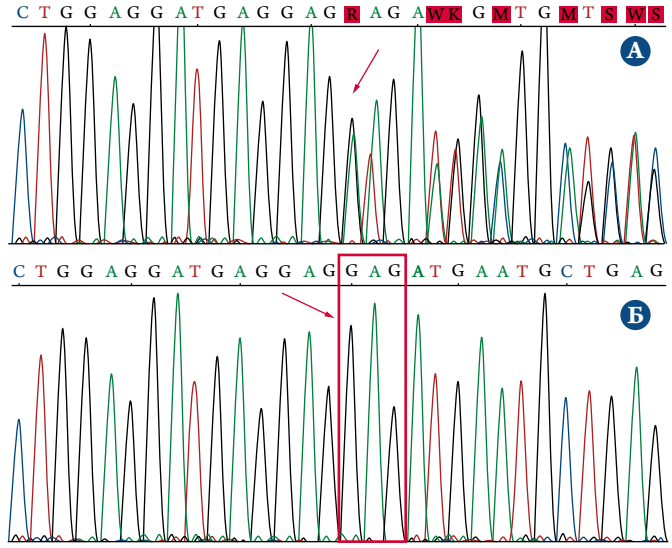


Выраженная трабекулярность верхушечных сегментов левого желудочка

148 г/м^2) без значимых нарушений ритма сердца. В динамике наблюдения в возрасте 18 лет отмечалось прогрессирование симптомов заболевания: увеличилась степень обструкции ВТЛЖ (градиент давления ВТЛЖ 57 мм рт. ст.) и степень гипертрофии базального отдела МЖП (см. табл. 3). Пациентке предложено хирургическое вмешательство – миосептэктомия.

У матери, 52-летней женщины, по данным ЭхоКГ диагностирована зона некомпактного миокарда в среднем и верхушечном сегментах боковой и передней стенок ЛЖ без признаков ГКМП, дилатации полостей сердца при сохраненной ФВ ЛЖ (см. табл. 3). При выполнении МРТ сердца обнаружены 5 сегментов в боковой и передней

Рисунок 4. Фрагмент нуклеотидной последовательности 23-го экзона гена MYH7



А – с мутацией Glu931del;
В – без мутации (стрелкой отмечено положение делеции).

стенках ЛЖ с соотношением NC/C >2,3/1 с межтрабекулярными карманами, сообщающимися с полостью ЛЖ (рис. 3). При отсроченном контрастировании зон фиброза в сегментах миокарда ЛЖ не выявлено. У пациентки также отсутствовали значимые нарушения ритма сердца.

При генотипировании была обнаружена делеция p.Glu931del (rs397516172) в 23-м экзоне гена MYH7 у всех 3 членов этой семьи. Обнаруженный генетический дефект (рис. 4) представляет собой делецию нуклеотидов GAG, которая приводит к потере глутаминовой кислоты Glu в положении 931 последовательности белка. Данная мутация была впервые описана F. Tesson и соавт. при исследовании семейных случаев ГКМП во французской популяции и ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом заболевания [15].

Таким образом, у обследованных членов семьи пробанда №1 (рис. 5) наблюдаются различные клинические фенотипы заболевания. У матери диагностирован изолированный некомпактный миокард, у сына – смешанный фенотип НКМЛЖ и необструктивной ГКМП с быстрым развитием систолической дисфункции и возникновением потенциально жизнеугрожающих аритмий (персистирующая ФП и неустойчивая ЖТ), у дочери – обструктивная форма ГКМП с обструкцией ВТЛЖ и отсутствием зон некомпактного миокарда.

Семья пробанда №3. У 51-летней пациентки была диагностирована среднежелудочковая форма ГКМП с максимальной толщиной МЖП 18 мм в среднем отделе ЛЖ и наличием внутрижелудочковой обструкции до 25 мм рт. ст. По данным ЭхоКГ была также выявлена зона некомпактного миокарда в нижнебоковой области

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n728

Рисунок 5. Родословная семьи № 1

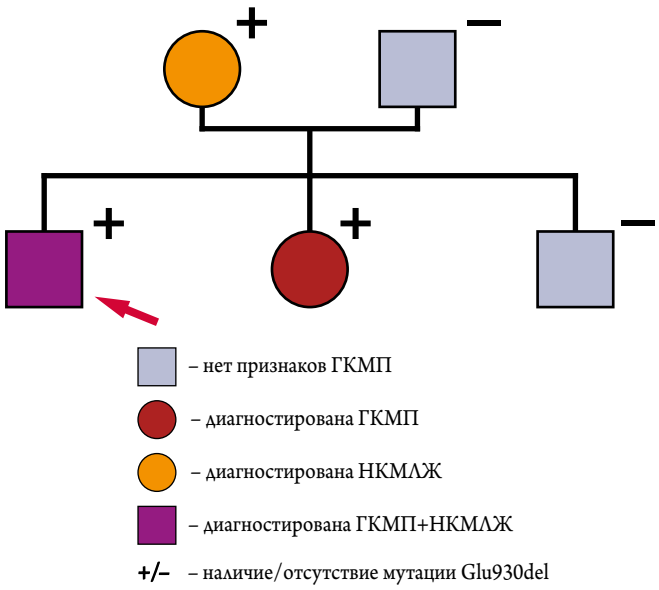
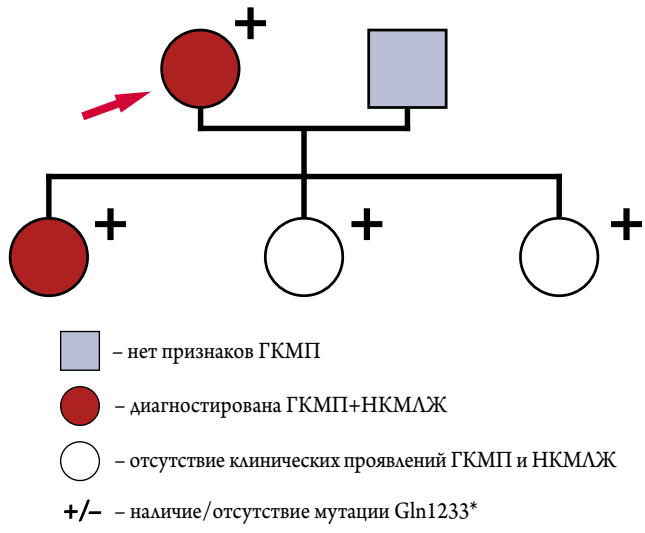


Рисунок 7. Родословная семьи № 3



ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия;
НКМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка.

ЛЖ. При СМ ЭКГ были зарегистрированы частые эпизоды неустойчивой ЖТ. В возрасте 54 лет внезапно возникла фибрилляция желудочков с последующей успешной сердечно-легочной реанимацией и имплантацией КД. Периодически в течение 3 лет регистрировались срабатывания КД в связи с развитием коротких пароксизмов ФЖ.

При генотипировании выявлены нонсенс-мутация p.Gln1233* (rs397516037) в гене MYBPC3 (рис. 6) и патогенная по предикторам in silico мутация с неизвестной клинической значимостью p.Asn555Asp (rs779045040) в гене DTNA, ассоциированном с некомпактным миокардом. Нонсенс-мутация p.Gln1233* в гене MYBPC3 – наиболее часто обнаруживаемая в когорте белорусских пациентов с ГКМП (выявлена у 18 неродственных пациентов из 338), ассоциируется с разными клиническими проявлениями заболевания, однако НКМЛЖ обнаружен только у 1 пациентки. У ее 3 дочерей (34, 38 и 39 лет) выявлена та же мутация, но фенотипические проявления заболевания (среднежелудочковая форма ГКМП, зона некомпактного миокарда в боковой области ЛЖ) были диагностированы лишь у старшей из дочерей (табл. 4). У остальных членов семьи фенотип заболевания на данный момент не проявился (рис. 7). Возможно, развитие НКМЛЖ в данном случае детерминировано дополнительной мутацией в гене DTNA. Генотипирование этой замены дочерям не выполнялось.

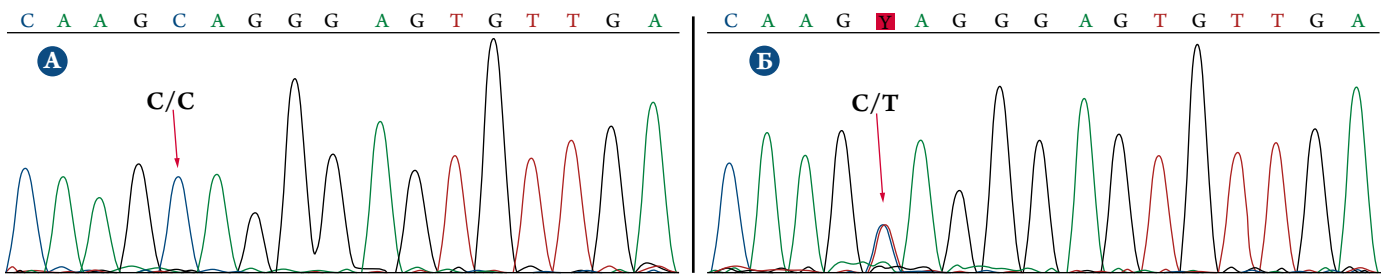
Таким образом, результаты исследования показали, что все обнаруженные мутации в генах MYH7 и MYBPC3 проявили внутри- и межсемейную фенотипическую вариабельность. Степень выраженности гипертрофии ЛЖ и возраст манифестации заболевания различаются даже между родственниками, у некоторых из них выявлен смешанный фенотип (сочетание ГКМП и НКМЛЖ).

В процессе 5-летнего наблюдения были зарегистрированы неблагоприятные исходы у 6 из 8 наблюдаемых пробандов с сочетанным фенотипом (табл. 5), тогда как у их родственников с изолированной ГКМП или НКМЛЖ неблагоприятные исходы зарегистрированы лишь у 2.

Обсуждение

В данном исследовании показано, что сочетания ГКМП и НКМЛЖ, являясь генетически детерминированными заболеваниями, имели различные фенотипы и выраженную внутрисемейную вариабельность. Смешанные фенотипы часто сопровождались систоличе-

Рисунок 6. Фрагмент нуклеотидной последовательности 33-го экзона гена MYBPC3



А – без мутации; Б – с мутацией Gln1233* (стрелкой отмечено положение мутации).

Таблица 4. Клиническая характеристика членов семьи № 3, имеющих нонсенс-мутацию p.Gln1233* (rs397516037) в гене MYBPC3

Показатель	Пробанд	Старшая дочь
Диагноз	ГКМП+НКМЛЖ	ГКМП+ НКМЛЖ
Пол	Ж	Ж
Возраст, годы	51	39
Возраст манифестации симптомов, годы	48	38
Синкопе	+	–
Наличие НЖТ	+	+
ФК ХСН	II	I
ФВ ЛЖ, %	58	59
ТМЖП, мм	18	17
ТЗСЛЖ макс., мм	12	10
ЛП, мм	38	30
Градиент давления ВТЛЖ, мм рт. ст.	25	5

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; НКМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка; НЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – максимальная толщина задней стенки левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка.

Таблица 5. Частота развития исходов у пробандов и родственников за период наблюдения

Исход	Пробанды (n=8)	Родственники (n=7)
ОНМК	2 (25%)	–
Пароксизмальная ФП	4 (50%)	–
ЖТ/ФЖ	1 (12,5%)	–
Имплантация КД	1 (12,5%)	–
Оправданные срабатывания КД	1 (12,5%)	–
Госпитализация в связи с прогрессированием ХСН до III–IV ФК	3 (37,5%)	2 (28,6%)
Имплантация СРТ	1 (12,5%)	–
Смерть	2 (25%)	–

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФП – фибрилляция предсердий; ЖТ/ФЖ – желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков; КД – кардиовертер-дефибриллятор; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; СРТ – ресинхронизирующее устройство с функцией электрокардиостимулятора.

ской дисфункцией, угрожающими жизни аритмиями. У пациентов со смешанными фенотипами чаще развивались неблагоприятные исходы (устойчивые пароксизмы ЖТ/ФЖ, оправданные срабатывания КД) по сравнению с таковыми у пациентов с изолированным фенотипом ГКМП или НКМЛЖ. Следовательно, пациенты с такой патологией нуждаются в своевременном назначении лечебно-профилактических мероприятий. Выбор времени для имплантации КД и уточнение показаний к этому вмешательству – важный вопрос лечения. Вероятно, что в большинстве случаев оправдана ранняя имплантация устройства у пациентов с желудочковыми тахиаритмиями, поскольку сочетание ГКМП с НКМЛЖ может закончиться трагически до получения эффекта от медикаментозной терапии.

Предыдущие исследования доказали, что у многих пациентов с НКМЛЖ выявлены мутации в генах, кодирующих саркомерные белки [7]. В 7 из 8 неродственных семей, представленных в данной работе, обнаруженные дефекты в генах MYH7 и MYBPC3 вызвали у одних членов семьи ГКМП, у других – ее сочетание с НКМЛЖ, а также в одном случае изолированную форму НКМЛЖ. В одной семье выявлены две гетерозиготные мутации – в генах MYBPC3 и MYH7. Все выявленные мутации в генах саркомерных белков относятся к генетическим причинам формирования, прежде всего, ГКМП и не являются уникальными маркерами сочетанного фенотипа. Следует также отметить, что наряду с этими мутациями у некоторых пациентов обнаружены замены и в других генах. Так, у пациентки со смешанным фенотипом ГКМП с НКМЛЖ и наличием мутации p.Gln1233* в гене MYBPC3 дополнительно обнаружена редкая замена rs779045040 с невыясненной функциональной значимостью в гене DTNA.

Причина фенотипического разнообразия одних и тех же мутаций в генах саркомерных белков остается до конца не выясненной, но можно предположить, что в ее реализации задействованы дополнительные факторы генетической и негенетической природы: гены-модификаторы, эпигенетические факторы и факторы окружающей среды. Немаловажную роль могут играть мутации в других генах, ассоциированных непосредственно с развитием НКМЛЖ.

В одном из последних исследований [6] при скрининговых обследованиях в 9 семьях с сочетанным фенотипом НКМЛЖ и ГКМП были обнаружены наличие ГКМП без НКМЛЖ у родственников, более благоприятное бессимптомное течение заболевания и наибольшая распространенность мутаций в гене MYBPC3 ($p<0,001$). В исследованной нами когорте пациентов в семьях с сочетанием НКМЛЖ и ГКМП среди родственников встречались фенотипы не только ГКМП без НКМЛЖ (50%), но и смешанные фенотипы (ГКМП + НКМЛЖ; 10%), а также изолированный фенотип НКМЛЖ (10%). Семейные скрининговые обследования родственников также показали, что у родственников с изолированной формой ГКМП ССО и неблагоприятные исходы заболевания наблюдались реже, чем у пробандов.

Заключение

Результаты данного исследования расширяют представления о клинической и генетической гетерогенности смешанных фенотипов некомпактного миокарда лево-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n728

го желудочка. Идентификация дефектов в саркомерных генах при сочетании гипертрофической кардиомиопатии и некомпактного миокарда левого желудочка предполагает, что некомпактный миокард может быть частью спектра кардиомиопатии, включая гипертрофическую кардиомиопатию. Результаты генотипирования пробандов с изолированным некомпактным миокардом левого желудочка позволяют осуществлять долгосрочное прогнозирование развития заболевания по определенному типу кардиомиопатии. Так, у пациентов с мутациями в генах саркомерных белков наиболее вероятен вариант развития изолированной гипертрофической кардиомиопатии или гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с некомпактным миокардом левого желудочка. Генотипирование родственников при бессимптомных семейных кардиомиопатиях обеспечивает доклиническую диагностику заболевания. Показано, что наличие некомпактного миокарда левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией является независимым неблагоприятным фактором течения заболевания. Все это крайне важно для рекомендации оптимального образа жизни, подбора терапии и снижения риска неблагоприятных исходов заболевания среди этой когорты пациентов.

Конфликт интересов не заявляется.

Статья поступила 10.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF 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
2. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006;113(14):1807–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
3. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. European Heart Journal. 2007;29(2):270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
4. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Gi W-T, Tugrul OF, Amr A, Haas J et al. Clinical and genetic insights into non-compaction: a meta-analysis and systematic review on 7598 individuals. Clinical Research in Cardiology. 2019;108(11):1297–308. DOI: 10.1007/s00392-019-01465-3
5. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(17):1840–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.030
6. van Waning JI, Caliskan K, Michels M, Schinkel AFL, Hirsch A, Dalinghaus M et al. Cardiac Phenotypes, Genetics, and Risks in Familial Noncompaction Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(13):1601–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.085
7. Richard P, Ader F, Roux M, Donal E, Eicher J, Aoutil N et al. Targeted panel sequencing in adult patients with left ventricular noncompaction reveals a large genetic heterogeneity. Clinical Genetics. 2019;95(3):356–67. DOI: 10.1111/cge.13484
8. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Phefferkorn JE et al. The Importance of Genetic Counseling, DNA Diagnostics, and Cardiologic Family Screening in Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2010;3(3):232–9. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.903898
9. Probst S, Oechslin E, Schuler P, Greutmann M, Boyé P, Knirsch W et al. Sarcomere Gene Mutations in Isolated Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy Do Not Predict Clinical Phenotype. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2011;4(4):367–74. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.959270
10. Jefferies JL. Are We Getting Closer to Risk Stratification in Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy? Journal of the American Heart Association. 2018;7(20):e010608. DOI: 10.1161/JAHA.118.010608
11. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart (British Cardiac Society). 2001;86(6):666–71. PMID: 11711464
12. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(1):101–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045
13. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. European Heart Journal. 2010;31(9):1098–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp595
14. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants. Medical genetics. 2017;16(7):4–17. [Russian: Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика. 2017;16(7):4-17]
15. Tesson F, Richard P, Charron P, Mathieu B, Cruaud C, Carrier L et al. Genotype-phenotype analysis in four families with mutations in beta-myosin heavy chain gene responsible for familial hypertrophic cardiomyopathy. Human Mutation. 1998;12(6):385–92. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:6<385::AID-HUMU4>3.0.CO;2-E