



reva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Gudkova A. Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821.

\*Corresponding author: andreeva.sofi2012@yandex.ru

Received: 09.09.2020 Revision Received: 23.09.2020 Accepted: 28.09.2020

**For citation:** Shlyk I. V., Streltsova A. A., Teplov V. M., Gavrilova E. G., Kulikov A. N., Krutikov A. N., Rybakova M. G., Kuznetsova I. A., Andreeva S. E., Bezhanishvili T. G., Khudyakov A. A., Kostareva A. A., Gudkova A. Ya. Mixed cardiomyopathy associated with a DSP gene variant: a case report and literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4102. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4102

Одной из ведущих причин смертности в развитых странах является внезапная сердечная смерть (ВСС). ВСС у молодых людей — критически важный аспект общественного здравоохранения, ее частота (не включая младенцев) варьирует от 0,6 до 6,2 на 100 тыс. [1]. В подавляющем большинстве случаев (85%) механизмом развития ВСС является электрическая нестабильность миокарда, приводящая к желудочковым тахикардиям — желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков (ФЖ) — с последующим развитием асистолии [2]. Согласно последним данным к основным причинам ВСС людей моложе 35 лет относят аритмогенную кардиомиопатию (АКМП), ионные каналопатии, гипертрофическую кардиомиопатию, некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ), аномалии коронарных артерий и миокардиты [3-5].

Согласно последнему заключению Heart Rhythm Society 2019г, АКМП представляет собой наследственное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением миокарда с вовлечением не только правого желудочка (аритмогенная дисплазия правого желудочка, АДПЖ), но и левого желудочка (ЛЖ), может иметь бивентрикулярные формы и клинически манифестирует желудочковыми нарушениями ритма с высоким риском ВСС. Менее изучены в настоящее время левожелудочковые АКМП [5-7].

Распространенность заболевания (в зависимости от региона) составляет 1:2000-1:5000 [8]. Дебют чаще всего приходится на вторую и третью декады жизни [6]. По данным молекулярно-генетических исследований, АКМП чаще всего связана с мутациями в генах, кодирующих белки межклеточных соединений: десмоплакин (*DSP*), десмоглеин-2 (*DSG2*), дес-

моколлин-2 (*DSC2*), плакофиллин-2 (*PKP2*), плакоглобин (*JUP*), десмин (*DES*) и ряд других белков [9, 10]. Экспрессивность и пенетрантность клинических и морфологических признаков при АКМП крайне вариабельны, даже если речь идет о конкретной мутации, выявленной у различных членов одной семьи. Важную роль в формировании фенотипа играют такие факторы, как пол, возраст, физическая нагрузка, хронические интоксикации [11]. Приблизительно у 3-6% пациентов причиной заболевания является наличие более одного патогенного или вероятно патогенного генетического варианта, способствующих развитию фенотипа заболевания [6]. Пациенты с АКМП, ассоциированной с носительством двух и более патогенных вариантов как правило имеют более ранний возраст манифестации заболевания и прогрессирующий вариант течения, в т.ч. с высоким риском ВСС [6]. При аутопсии у 20% умерших внезапно в возрасте до 35 лет обнаруживают признаки АДПЖ (АКМП) [12]. В Санкт-Петербурге, по данным Гордеевой М. В. и др. (2012), АДПЖ является частой (14,1%) причиной ВСС молодых людей [13].

В работе Лутохиной Ю. А. и др. (2018), на основании анализа клинических данных и характера течения заболевания при среднем сроке наблюдения 13,5 [4; 34] мес., выделены 4 стабильные во времени клинические формы АКМП: латентная аритмическая (50% больных), развернутая аритмическая (20%), АДПЖ с преобладанием бивентрикулярной хронической сердечной недостаточности (16%) и АДПЖ в сочетании с НМЛЖ (14%) [11].

Интерес представляет сочетание АКМП и НМЛЖ, также являющееся самостоятельным морфофункциональным фенотипом НМЛЖ (табл. 1).

В классификации, предложенной Американской Ассоциацией сердца в 2006г, и АКМП, и НМЛЖ определены как первичные генетические кардиомиопатии (КМП) [4]. Предложенные Fontaine G классификации клинического течения АКМП в 1995г, 1998г, так и не нашли широкого практического применения для выбора тактики ведения, лечения и профилактики ВСС [14, 15]. Согласно действующей по настоящее время классификации Европейского общества кардиологов от 2008г, АКМП выделена в отдельный вид КМП, в то время как НМЛЖ относится к неклассифицируемой КМП [5]. Вместе с тем, выделение смешанных морфофункциональных фенотипов КМП является предметом активного изучения, ввиду крайней востребованности в клинической практике. Дан-

Таблица 1

**Морфофункциональные фенотипы НКМП [6]**

1. НКМП с преимущественным поражением ЛЖ	7. Смешанная форма:
2. НКМП с преимущественным поражением ПЖ	— НКМП+ГКМП+ДКМП
3. Бивентрикулярная форма	или
4. НКМП+ДКМП	— НКМП+ДКМП+РКМП
5. НКМП+ГКМП	8. НКМП+ВПС
6. НКМП+РКМП	9. НКМП+АКМП

**Сокращения:** АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ВПС — врожденный порок сердца, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ПЖ — правый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия.



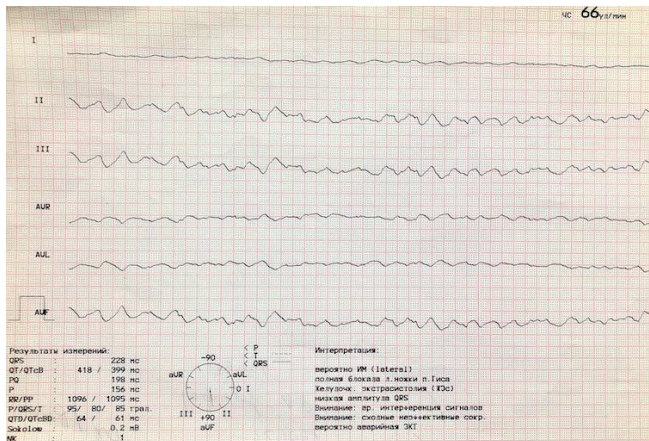


Рис. 1. Остановка сердечной деятельности по типу ФЖ. Скорость 50 мм/сек.

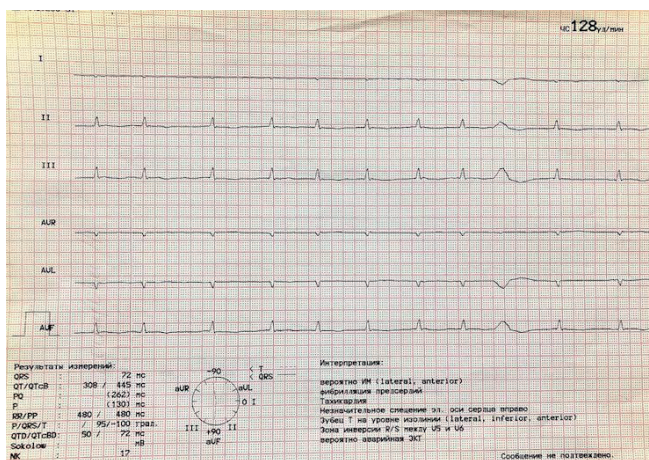


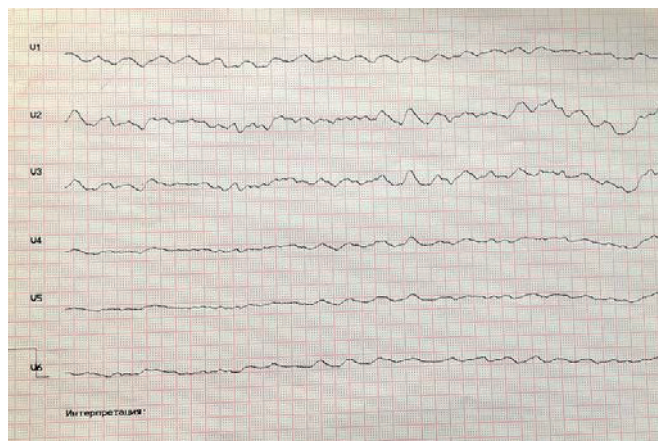
Рис. 2. ЭКГ пациентки 21 года со смешанной КМП: НКМП и аритмогенной дисплазией, ассоциированных с генетическими *DSP* и *KCNH2* вариантами. Скорость 50 мм/сек.

ный подход является преимуществом классификационного подхода MOGE(s) от 2013г [16-18].

Многообразие генов, ассоциированных с развитием некомпактной КМП (НКМП), предполагает чрезвычайную ее фенотипическую гетерогенность. К настоящему времени расширились представления о генетических основах феномена некомпактного миокарда, не только как сопутствующего фенотипа при генетических формах КМП, но и как составного компонента, сопутствующего другим заболеваниям сердца — врожденным порокам сердца и некоторым орфанным болезням [4, 19]. Фенотип некомпактного миокарда может быть сформирован под влиянием сосуществующих множественных генетических вариантов, взаимодействующих эпистатически [20], определяться эпигенными факторами и факторами среды обитания [21].

Выделяют 9 различных морфофункциональных фенотипов (табл. 1) [6].

Дифференциальный диагноз при НКМП в ряде случаев чрезвычайно сложен ввиду ее фенотипической неоднородности.



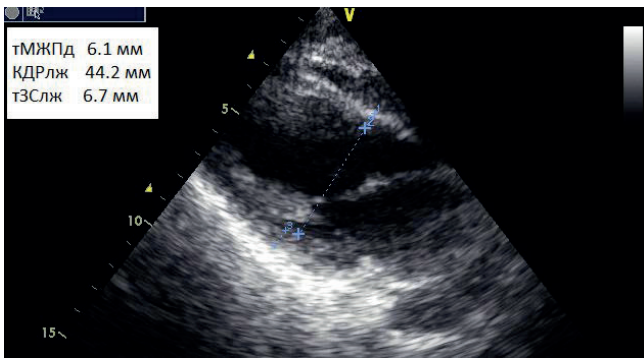
В данной статье представлен клинический случай ВСС 21-летней женщины со смешанной КМП (НКМП+АКМП), осложнившейся ФЖ и инфарктом миокарда (ИМ) эмболического генеза.

### Клинический случай

Больная Р., 21 год, на фоне полного благополучия внезапно потеряла сознание. Сбор анамнеза осуществлялся со слов с родственников. До этого случая пациентка за медицинской помощью не обращалась, считала себя здоровой. Химико-токсикологический анализ позволил исключить прием препаратов, наркотических веществ, алкоголя.

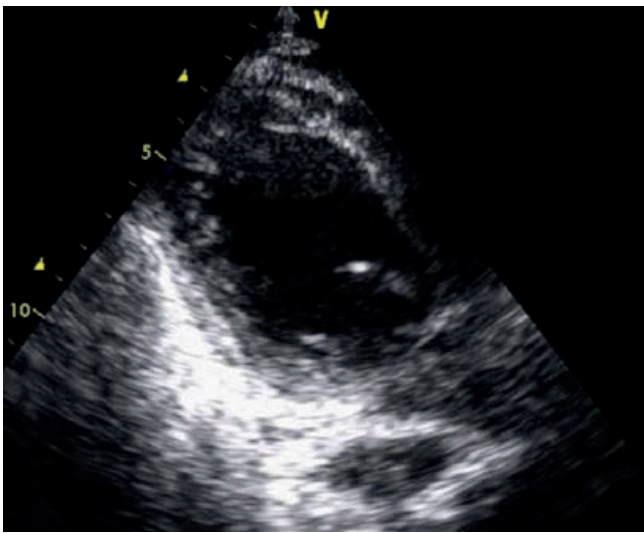
При сборе генеалогического анамнеза со слов матери пациентки и построении родословных стало известно, что отец внезапно умер в возрасте до 35 лет (медицинская и другая информация отсутствует).

На момент прибытия реанимационной бригады скорой медицинской помощи состояние пациентки определялось как крайне тяжёлое — терминальное, сознание отсутствовало, кома II-III, арефлексия. Спонтанное дыхание, пульсация на магистральных арте-



**Рис. 3А.** ЭхоКГ пациентки Р. 21 года в момент поступления. Парастеральный доступ, длинная ось ЛЖ.

**Сокращения:** КДРлж — конечный диастолический размер левого желудочка, тЗСлж — толщина задней стенки левого желудочка, тМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.



**Рис. 3Б.** ЭхоКГ, апикальная двухкамерная (скошенная) позиция. В области верхушки ЛЖ и срединных сегментах нижней стенки добавочные трабекулы.

риях, артериальное давление не определялись. Был незамедлительно начат комплекс расширенной сердечно-легочной реанимации.

На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировался ритм ФЖ (рис. 1), в связи с чем проводились дефибрилляции, в/в инфузии амиодарона, также параллельная интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких системой “Drager Oxylog”, наложение аппарата “Lucas II” для осуществления непрерывного непрямого массажа сердца.

Была выполнена экстренная имплантация системы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). На фоне проводимой интенсивной терапии на ЭКГ зарегистрирована фибрилляция предсердий (ФП) с частотой сокращений желудочков 83 уд./мин, RR: 0,72 сек; QRS: 0,07 сек. Отклонение электрической оси сердца вправо, переходная зона между V4 и V5, ненарастание зубца “r” с V1 по V4 (rS). Диффузные изменения процессов реполяризации по типу

слабо отрицательных и слабо положительных зубцов Т. Обращало внимание снижение вольтажа комплекса QRS (рис. 2).

При кардиомониторировании зарегистрировано преходящее удлинение интервала QT до 0,440 сек. При пересчете по формуле Базетта ( $QT/\sqrt{RR}$ )  $QT_{корр}$  составил 0,518 сек.

Качественное изображение при эхокардиографии (ЭхоКГ) получить не удалось из-за технических трудностей (экстракорпоральная мембранная оксигенация). В момент поступления значимых структурных изменений сердца выявлено не было (рис. 3А), была отмечена повышенная трабекулярность ЛЖ (рис. 3Б). При повторном исследовании, выполненном в терминальном периоде, зарегистрировано значительное снижение глобальной сократимости ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 20%) за счет выраженной диффузной гипокинезии, асинхронное сокращение ЛЖ. Тяжесть состояния не позволила провести магнитно-резонансное исследование сердца.

По данным лабораторных исследований, обращало на себя внимание значимое повышение уровня тропонина I в венозной крови (33,9 нг/мл и выше) [22]. Это послужило основанием для предположения об ИМ. Проведенная коронарная ангиография (КАГ) не выявила значимой патологии. Ангиография легочной артерии и ее ветвей также не выявила структурных изменений со стороны легочного ствола, обеих легочных артерий. Давление в стволе легочной артерии — в пределах нормальных значений (13–15/1–3 мм рт.ст.). При ангиографии сонных и мозговых артерий: сонные, позвоночные артерии и их интракраниальные ветви проходимы на всем протяжении, без анатомических особенностей.

Отсутствие значимого атеросклеротического поражения эпикардальных коронарных артерий по данным КАГ не противоречило предположению о наличии у пациентки ИМ 2 типа в рамках КМП неясного генеза [23–25].

Тяжесть состояния пациентки определялась развитием постреанимационной болезни, нарастанием полиорганной недостаточности: печеночной, почечной, дыхательной, церебральной (аноксическое повреждение головного мозга), острой сердечной недостаточности по Killip IV ст. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, спустя 4 дня пациентка скончалась не приходя в сознание.

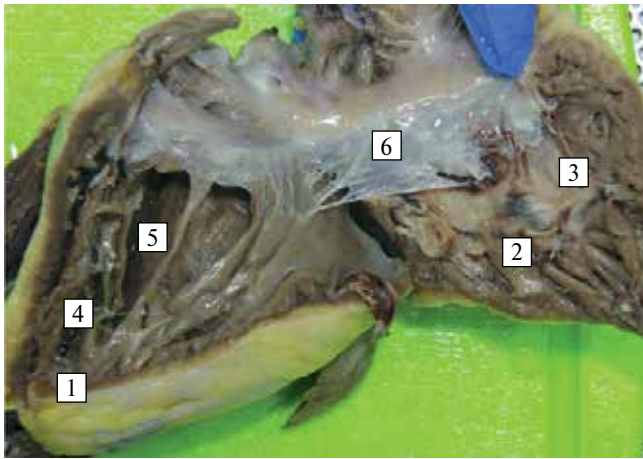
#### Патоморфологическое исследование

Основные изменения были обнаружены в сердечно-сосудистой системе. Состояние других систем и органов без существенной патологии.

Сердце конусовидной формы с заостренной верхушкой размерами 12,0x10,0x6,5 см, массой 220 г, сердечный индекс — 0,003 (рис. 4А).

Эпикард неравномерной толщины с участками истончения или разрастания жировой клетчатки.

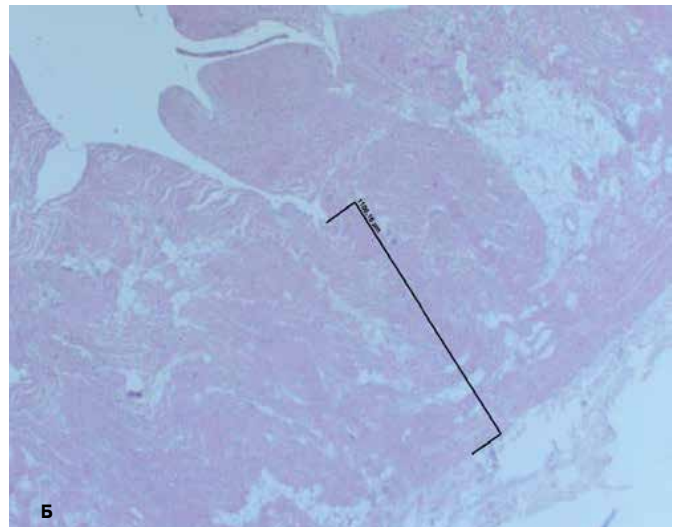
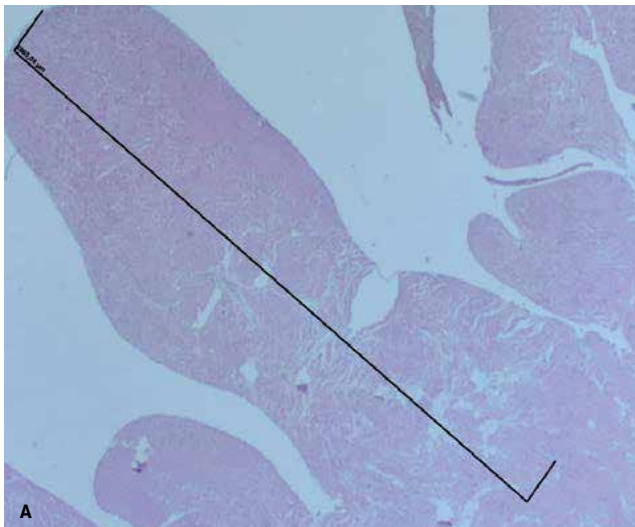




**Рис. 4А.** Макропрепарат. Заостренная верхушка сердца (1), субэндокардальный фиброз (2), пристеночный смешанный тромб (3), дополнительные хорды (4), повышенная трабекулярность (5). Неотчетливая структура клапанного эндокарда с нарушением анатомической формы (6).



**Рис. 4Б.** Макропрепарат. Выраженная трабекулярность и субэндокардиальная пестрота сердечной мышцы.



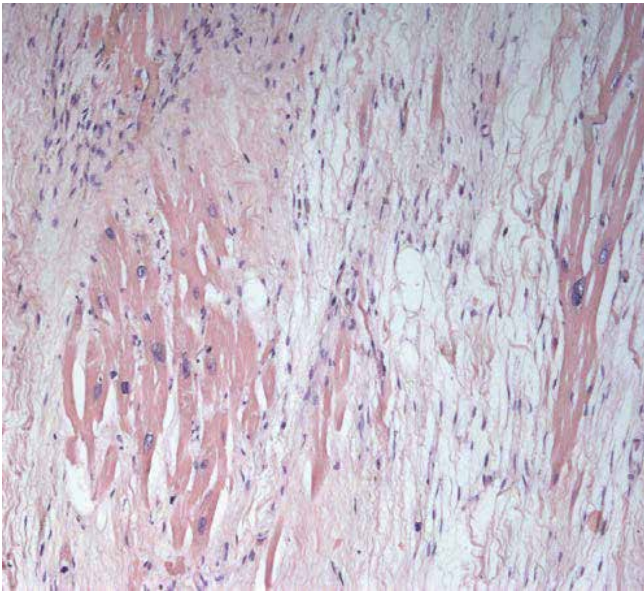
**Рис. 5А, Б.** Гистологический препарат миокарда: соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда ЛЖ 3:1. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

Клапанный эндокард. *Створки митрального клапана* миксоматозно изменены, куполообразно “выпячиваются” в левое предсердие, *желеобразной* консистенции, грязно-белого цвета, неравномерно утолщены с единичными мелкими узелковыми утолщениями диаметром  $\sim 3$  мм. Створки митрального клапана с разрастаниями белесоватой плотной ткани, распространяющейся на подклапанный эндокард. Хордалные нити белесоватые, часть из них с локальным утолщением до 3 мм, часть истончена и удлинена. Определяются множественные добавочные хорды: продольные, диагональные и поперечные, — в некоторых участках создающие сетчатую структуру. *Створки аортального клапана* гладкие, блестящие, подвижные, неравномерно утолщены преимущественно в области фиброзного кольца за счет разрастания белесоватой плотной волокнистой ткани. В области перехода в луковичу аорты выявлены желтоватые

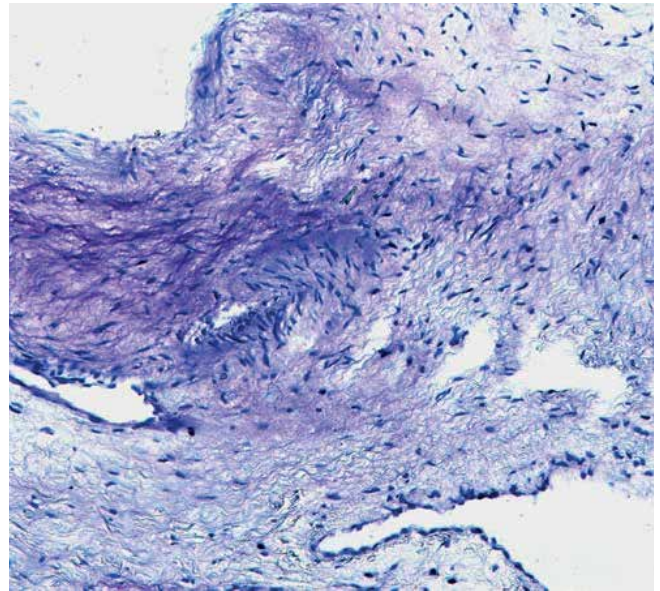
не выступающие пятна и бело-желтые слегка выступающие бляшки.

*Створки клапана легочной артерии* гладкие, блестящие, незначительно неравномерно утолщены за счет разрастания соединительной ткани. *Папиллярные мышцы увеличены*, с разрастаниями белесоватой плотной блестящей ткани, особенно выраженными в ЛЖ. Часть папиллярных мышц имеет поперечное прикрепление. В полости ЛЖ, преимущественно в области верхушки, имеются дополнительные трабекулы, формирующие густую сеть, часть из них перпендикулярны длинной оси сердца. Аномальные трабекулы наиболее выявлены в апикальной, срединно-латеральной и нижней частях ЛЖ (рис. 4А, 4Б). Между трабекулами в полости обоих желудочков, а также в ушке правого предсердия определяются множественные плотные сухие серо-красные тусклые с гофрированной поверхностью *тромботи-*

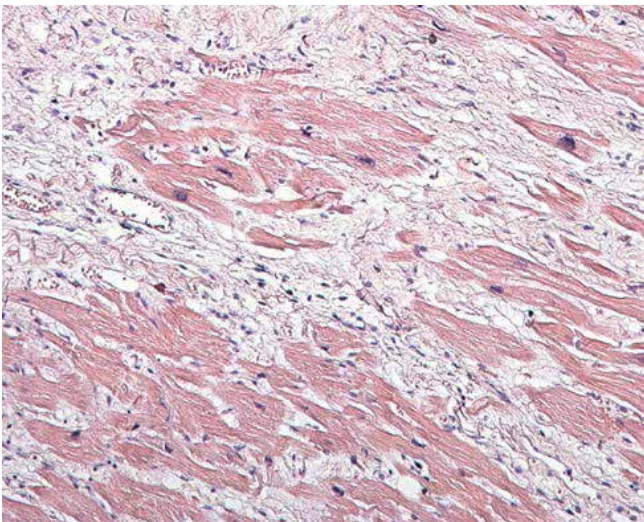




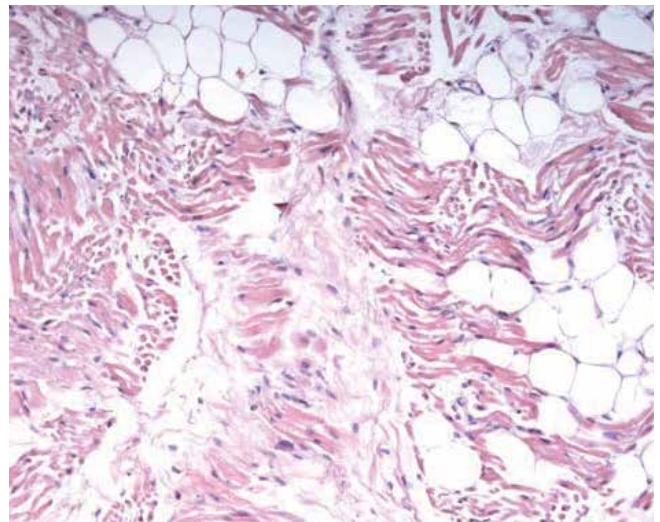
**Рис. 6А.** Миокард ЛЖ: очаговый и интерстициальный фиброз, ангиоматоз и поля КМЦ с полиморфными ядрами, очагами фрагментации и миоцитолита. Окраска гематоксилином и эозином, x240



**Рис. 6Б.** Митральный клапан: миксоматоз и поверхностная дезорганизация соединительной ткани (мукоидное набухание). Окраска толуидиновым синим, x200.



**Рис. 6В.** Гистологическое исследование миокарда ЛЖ: очаги клеточной стромы с базофилией. Окраска гематоксилином и эозином, x240.



**Рис. 6Г.** Гистологическое исследование миокарда PJ: очаговый липоматоз и волнообразная деформация КМЦ. Окраска гематоксилином и эозином, x240.

ческие массы, с трудом отделяющиеся от эндокарда (рис. 4А).

Миокард дряблой консистенции красного цвета с диффузными разрастаниями белесоватой плотной ткани и участками нарушения волокнистой структуры мелкочаеистого вида. В области верхушки и межжелудочковой перегородки (МЖП) ткань миокарда пестрого цвета с чередованием желтоватых и темно-коричневых участков. В остальных участках миокард дряблый с желтоватыми бесструктурными прослойками. В миокарде соотношение некомпактного и компактного слоев составило 3:1 (рис. 5А, Б).

Выявлена аномалия строения коронарного русла: просвет коронарных артерий на всем протяжении

узкий (до 2 мм), интима желто-серого цвета, блестящая с единичными липидными пятнами.

Просвет устьев правой и левой коронарной артерии сужен за счет циркулярно расположенных липидных пятен и фиброзных бляшек, суживающих просвет сосудов до 50%. В интрамиокардиальных сосудах признаки острых дисциркуляторных изменений и пристеночные тромбы. В стенке сосудов артериального типа дезорганизация коллагеновых волокон, очаговый эластолиз, эластофиброз. В просвете мелких интрамуральных сосудов сердца и дистальных отделах передней межжелудочковой и огибающих ветвей левой коронарной артерии выявлены темно-красные тусклые массы

с шероховатой поверхностью, обтурирующие просвет сосудов.

В области верхушки и МЖП ткань миокарда пестровая с чередованием желтоватых и темно-коричневых участков. На передней стенке ЛЖ с переходом на МЖП располагаются сливающиеся неоднородные пестрые очаги, слегка западающие над поверхностью разреза. В этой зоне чередуются бледные, желтоватые, белесоватые и розово-красные участки и местами теряется волокнистая структура миокарда. В ЛЖ были обнаружены диффузно расположенные и местами сливающиеся очаги ишемии и некроза различной давности, в т.ч. с участками организации. В цитогенной строме с новообразованными сосудами определяются единичные лимфоцитарные скопления (не более 3-4 лимфоцитов в одном поле зрения).

*Макроскопически общая площадь очагов составляет ~28 см<sup>2</sup>. В средней трети МЖП обнаружен очаг аналогичного вида площадью 10,5 см<sup>2</sup>. Встречались участки волнообразной деформации, фрагментации, диссоциации, миоцитолита мышечных волокон, а также обширные поля фиброза (рис. 6Г).*

При микроскопическом исследовании определялись изменения в левых и правых отделах сердца. Максимально выраженные изменения выявлялись в миокарде ЛЖ, в котором встречались поля достаточно правильного хода мышечных волокон и участки с липоматозом, очагового преимущественно клеточного фиброза, ангиоматоза, среди которых находились группы кардиомиоциты (КМЦ) с полиморфными ядрами, очагами фрагментации и миоцитолита, участки базофилии стромы (рис. 6А, 6В). В правом желудочке (ПЖ) были выявлены разрастания жировой ткани, максимально выраженные субэпикардially. Липоматоз был локальным или диффузным и представлен либо в виде мелких вкраплений, либо мелких очагов, замещающих группы КМЦ. Остаточная площадь КМЦ в ПЖ на фоне фиброзно-жирового замещения миокарда свободной стенки ПЖ в 1 образце составила ~70%. В части полей зрения ПЖ доля жировой ткани составляет >3%, а фиброзной — ~40%.

В пристеночном и клапанном эндокарде признаки дезорганизации соединительной ткани с преобладанием мукоидного набухания, в клапанах сердца наблюдается очаговый миксоматоз различной степени выраженности (рис. 6Б). Разрастания фиброзной ткани обнаружены и в эндокарде ПЖ. В строме миокарда единичные (1-3) лимфоциты без признаков кардиотропности (рис. 6Г).

#### Генетический анализ

Для уточнения генетической природы заболевания проводилось посмертное генетическое исследование методом секвенирования нового поколения на приборе "Illumina MiSeq" с последующим подтверждением методом секвенирования по Сенгеру.

Была обнаружена мутация в гене десмоплакина *DSP* (uc021yle.1:exon23:c.C3300G:p.C1100W, которая, в соответствии с классификацией American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015г, является вариантом неопределенной значимости, однако с учетом клинической картины заболевания может являться причинным в отношении наблюдаемой патологии [26].

Также обнаружен вариант в гене *KCNH2* (uc003wic.3:exon13:c.C3133T:p.L1045F), который, в соответствии с базой данных ClinVar и классификацией ACMG, в настоящее время трактуется как доброкачественный [26].

Таким образом, у молодой женщины

- диагностирована остановка сердечной деятельности на фоне электрической нестабильности миокарда — ФЖ;
- зарегистрированы ФП и синдром удлиненного QT после прерванной остановки сердечной деятельности ввиду ФЖ;
- при ЭхоКГ выявлены добавочные трабекулы в области верхушки ЛЖ и срединных сегментах нижней стенки;
- семейный анамнез ВСС в двух поколениях (смерть отца в возрасте до 35 лет по невыясненным причинам);
- при патоморфологическом исследовании обнаружены:
  - гипертрабекулярность/некомпактность миокарда ЛЖ;
  - уменьшение площади КМЦ преимущественно в миокарде ПЖ, миоцитолит, очаги фиброза и липоматоза;
  - пристеночные тромбы в полостях сердца, обтурирующие тромбы и тромбоэмболы в интрамиокардиальных сосудах;
  - аномалии строения коронарного русла;
  - повторные ИМ эмболического генеза различной давности.

#### Обсуждение

На основании сопоставления макро- и микроскопических изменений, а именно: дизэмбриогенеза (наличие малых аномалий сердца: множественные папиллярные мышцы, дополнительные хорды ЛЖ и ПЖ), соотношения некомпактного и компактного слоев 3:1 — можно констатировать наличие у пациентки молодого возраста НКМП [27].

Клиническая и морфологическая картина в данном случае также соответствует критериям АКМП (1 большой + 2 малых: уменьшение площади КМЦ, фиброз, липоматоз в ПЖ по данным аутопсии + анамнез ВСС в возрасте до 35 лет у родственников первой линии родства + низкий вольтаж ЭКГ в сочетании с желудочковыми тахикардиями) [6]. Выявленные в ПЖ начальные морфологические проявления АКМП также могли способствовать электрической нестабильности сердца и ВСС.



**Поражение желудочков при АКМП  
(системные заболевания\* исключены)**

Правый желудочек	Бивентрикулярная	Левый желудочек
<b>Внутриклеточные белки и структуры</b>		
Десмосомы Вставочные диски Ионные каналы		Цитоскелет ЭПР Саркомеры Ионные каналы Митохондрии
<b>Генетические варианты</b>		
<i>PKP2, JUP DSC2, DSG2 DSP, SCN5A</i>	<i>PLN</i>	<i>LMNA, DSP, FLNC TMEM43, LDB3 Десмин, α-актинин BAG3, NKX2-5 RBM20, SCN5A, KCNQ1 KCNH2, TRPM4 Мутации ДНК митохондрий</i>

**Рис. 7.** Подходы к пониманию общих конечных путей и генетических вариантов у пациентов с различной вовлеченностью желудочков сердца при АКМП. Адаптировано из Towbin JA, et al. (2019) [6].

**Примечание:** \* — амилоидоз, саркоидоз, фенокопии КМП (болезнь Фабри и др.).

**Сокращения:** АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ЭПР — эндоплазматический ретикулум.

И АКМП, и НКМП могут проявляться в виде симптомов и/или документации ФП, нарушения проводимости, тахикардий из ПЖ и/или ЛЖ [28]. Нарушения процессов реполяризации, регистрируемые у пациентов с НМЛЖ и у пациентов АКМП, также predispose к возникновению злокачественных желудочковых тахикардий и ВСС [27, 29]. Наиболее характерными нарушениями реполяризации при НМЛЖ являются ранняя реполяризация, которая встречается с частотой ~40%, и синдром удлинённого QT (у 50% больных) [30–32].

В классическую триаду осложнений некомпактного миокарда ЛЖ входят: аритмии, включая ВСС, сердечная недостаточность, системные эмболии. Заболевание длительное время может протекать бессимптомно [33–37].

Наличие тромбов в полостях сердца, описанных у пациентки, может быть самостоятельным проявлением НКМП. Тромбоэмболические события встречаются в 5–38% случаев некомпактного миокарда ЛЖ [38]. Крайне редко встречается НКМП и ассоциированный с ней первичный антифосфолипидный синдром, который в данном конкретном случае ни подтвердить, ни опровергнуть не представляется возможным [39, 40].

ИМ был заподозрен клинически (уровень тропонина I в венозной крови 33,900 и >50,000 нг/мл в динамике) и подтвержден при патологоанатомическом исследовании. В литературе представлены описания сочетания НМЛЖ и подострого или острого ИМ I типа атерогенного генеза у пациентов старше 45 лет [41–45].

Güvenç TS, et al. (2012) описывают клинический случай эмболического ИМ при интактных коронарных артериях по данным КАГ у 20-летнего мужчины с НМЛЖ [46]. Описание эмболического ИМ у 67-летней женщины с НМЛЖ и тромбом ЛЖ приводят также Pulignano G, et al. (2015) [47]. Несмотря на это, ассоциация НМЛЖ с ишемической болезнью сердца и ИМ считается редким явлением [48]. В данном случае, с одной стороны, имеет место аномальное строение коронарного русла (узкие коронарные артерии), что создает предпосылки для ишемии миокарда в рамках MINOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). С другой, просвет устьев правой и левой коронарной артерии был сужен за счет циркулярно расположенных липидных пятен и фиброзных бляшек до 50%. Нельзя исключить, что, с учетом основного диагноза (КМП смешанного генеза), данное обстоятельство может иметь клиническое и гемодинамическое значение.

Таким образом, очаги повреждения в миокарде ЛЖ в описываемом нами случае являются следствием сочетания некоронарогенных и коронарогенных механизмов. Вместе с тем это, в первую очередь, результат хронических и острых дисциркуляторных нарушений в интрамиокардиальных артериях с образованием обтурирующих тромбов и тромбоэмболов, источником которых могли быть пристеночные тромбы полостей сердца.

Десмоплакин является ключевым элементом десмосом в сердечной и эпителиальной тканях, который играет роль структурного компонента, обеспечивающего механическую целостность, а также является одним из основных белков десмоплакин-цитоскелетного комплекса, участвуя в реализации ряда внутриклеточных сигнальных путей [49]. В международных и отечественных обзорах ассоциация мутаций гена *DSP* и некомпактного миокарда ЛЖ была описана рядом авторов [50–54]. Li S, et al. (2018) выявили, что развитие НМЛЖ среди китайских пациентов (n=100) наиболее часто ассоциировано с генами *TTN*, *MYH7*, *MYBPC3* и *DSP* (>60% всех выявленных патогенетических вариантов). Авторы также подчеркивают, что пациенты с НМЛЖ и генетическими вариантами в *DSP* имеют высокий риск развития желудочковых нарушений ритма [55]. Arbustini E, et al. в обзорной статье 2016г упоминают мутацию *DSP*, манифестирующую следующими кардиальными фенотипами: НМЛЖ, НМЛЖ и дилатационная КМП, НМЛЖ и АДЛЖ [50].

Текущий системный анализ генетических вариантов и общих финальных путей при АКМП приведен в работе Towbin JA, et al. (2019) (рис. 7) [6]. В 80% случаев подтвержденной АКМП, имеют место мутации в генах плакофиллина-2 (*PKP2*), *DSP* и десмоглеина-2 (*DSG2*) [56, 57]. АКМП с преимущественным поражением ЛЖ связывают с дефектами гена



*DSP*, а также *KCNH2* и многих других генов (рис. 7) [6, 58].

В представленном нами случае описанные генетические варианты могут свидетельствовать не только об универсальной роли структуры вставочных дисков и десмосом в генезе КМП, подтверждая гипотезу “общих финальных путей”, но и о существовании неизвестного звена патогенеза, “направляющего” развитие КМП в тот или иной морфофункциональный фенотип [21].

### Заключение

Представленное клиническое наблюдение еще раз иллюстрирует, что независимо от уникального пато-

механизма, затрагивающего этап эмбрионального развития миокарда, генетический спектр НМЛЖ существенно перекрывается со спектром других типов КМП и включает в себя саркомерные и структурные гены, гены ионных каналов и гены внутриклеточных метаболических путей. Независимо от генетической природы заболевания семейный анамнез внезапной смерти требует повышенного внимания клиницистов к членам семьи пробанда именно с целью ранней диагностики КМП и профилактики ВСС.

**Отношения и деятельность.** Работа была выполнена при поддержке гранта РНФ 20-15-00271.

### Литература/References

- Berger S, Utech L, Fran Hazinski M. Sudden death in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*. 2004;51(6 SPEC. ISS.):1653-77. doi:10.1016/j.pcl.2004.07.004.
- Shlyakhto EV, Arutiunov GP, Belenkov YuN, et al. National guidelines for the risk stratification and the prevention of sudden cardiac death (second edition). M.: ID “Medpraktika-M”; 2018 p. 247. (In Russ.) Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: ИД “Медпрактика-М”; 2018 p. 247. ISBN: 978-5-98803-397-4.
- Kaltman JR, Thompson PD, Lantos J, et al. Screening for sudden cardiac death in the young: Report from a national heart, lung, and blood institute working group. *Circulation*. 2011;123(17):1911-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.017228.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, 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.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hear Rhythm*. 2019;16(11):e301-72. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
- Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv162.
- Smith W, Members of CSANZ Cardiovascular Genetics Working G. Guidelines for the Diagnosis and Management of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Hear Lung Circ*. 2011;20(12):757-60. doi:10.1016/j.hlc.2011.07.019.
- Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(23):2317-27. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.036.
- Lombardi R, Marian AJ. Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A disease of cardiac stem cells. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(3):360-5. doi:10.1007/s00246-011-9890-2.
- Lutokhina YuA, Blagova OV, Nedostup AV, et al. Clinical types (classification) of the right ventricle arrhythmogenic dysplasia: specifics of diagnostics and management. *Russ J Cardiol*. 2018;(2):19-31. (In Russ.) Лутохина Ю.А., Благова О.В., Недоступ А.В. и др. Клинические формы (классификация) аритмогенной дисплазии правого желудочка: особенности диагностики и лечения. Российский кардиологический журнал. 2018;(2):19-31. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-19-31.
- Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. *N Engl J Med*. 1988;318(3):129-33. doi:10.1056/NEJM198801213180301.
- Gordeeva MV, Mitrofanova LB, Pakhomov AV, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia as a cause of sudden cardiac death of young adults. *J Arrhythmology*. 2012;(69):38-48. (In Russ.) Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти у молодых людей. Вестник аритмологии. 2012;(69):38-48.
- Fontaine G, Fontaliran F, Frank R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies: Clinical forms and main differential diagnoses. *Circulation*. 1998;97(16):1532-5. doi:10.1161/01.CIR.97.16.1532.
- Fontaine G, Brestescher C, Fontaliran F, et al. Outcome of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Apropos of 4 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995;88(7):973-9.
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: Endorsed by the world heart federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
- Aras D, Ozeke O, Cay S, et al. Arrhythmogenic noncompaction cardiomyopathy: Is there an echocardiographic phenotypic overlap of two distinct cardiomyopathies? *J Cardiovasc Ultrasound*. 2015;23(3):186-90. doi:10.4250/jcu.2015.23.3.186.
- Poliakova A, Krutikov A, Semernin E, et al. The clinical use of the MOGE(S) classification in the differential diagnosis between idiopathic hypertrophic cardiomyopathy and its phenocopies. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):35-41. (In Russ.) Полякова А.А., Крутиков А.Н., Семернин Е.Н. и др. Клиническое применение классификации MOGE(S) при проведении дифференциального диагноза между идиопатической гипертрофической кардиомиопатией и ее фенотипами. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):35-41. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-35-41.
- Melnik OV, Gudkova AY, Vershinina TL, et al. Clinical polymorphism of RASopathies in terms of the children's cardiology department. *Cons Medicum*. 2017;19(12):100-4. (In Russ.) Мельник О.В., Гудкова А.Я., Вершинина Т.Л. и др. Клинический полиморфизм РАСопатий в условиях детского кардиологического отделения. Cons Medicum. 2017;19(12):100-4. doi:10.26442/2075-1753.19.12.100-104.
- Miszalski-Jamka K, Jefferies JL, Mazur W, et al. Novel Genetic Triggers and Genotype-Phenotype Correlations in Patients with Left Ventricular Noncompaction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(4):e001763. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001763.
- Valkhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a composite anatomical syndrome? *Kardiologija*. 2018;58(11S):33-45. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивитская Л.Н., Курушко Т.В. и др. Некомпактность левого желудочка: самостоятельная кардиомиопатия или сопутствующий анатомический синдром? Кардиология. 2018;58(11S):33-45. doi:10.18087/cardio.2558.
- Galaktionov AA. Troponin: reference range for blood tests, kinds of tests, causes of its elevation in myocardial infarction. (In Russ.) Галактионов А.А. Тропонин: норма в крови, виды тестов, причины повышения при инфаркте. <https://cardioidg.com/troponin/>. (24 Aug 2020).
- Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, et al. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clin Cardiol*. 2018;41(2):185-93. doi:10.1002/clc.22894.
- Averkov OV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Differentiated approach in diagnostics, diagnosis formulation, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (Position Paper). *Russ J Cardiol*. 2019;(6):7-21. (In Russ.) Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). Российский кардиологический журнал. 2019;(6):7-21. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
- Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice: Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2019;8(1):54-62. doi:10.1177/2048872618782414.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
- Udeoji DU, Philip KJ, Morrissey RP, et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: Updated review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7(5):260-73. doi:10.1177/1753944713504639.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.

29. Mavrogeni SI, Bacopoulou F, Apostolaki D, et al. Sudden cardiac death in athletes and the value of cardiovascular magnetic resonance. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(7):e12955. doi:10.1111/eci.12955.
30. Miyake CY, Kim JJ. Arrhythmias in Left Ventricular Noncompaction. *Cardiac Electrophysiology Clinics.* 2015;7(2):319-30. doi:10.1016/j.ccep.2015.03.007.
31. Caliskan K, Ujvari B, Bauernfeind T, et al. The prevalence of early repolarization in patients with noncompaction cardiomyopathy presenting with malignant ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(9):938-44. doi:10.1111/j.1540-8167.2012.02325.x.
32. Zhou H, Lin X, Fang L, et al. Prolonged QTc indicates the clinical severity and poor prognosis in patients with isolated left ventricular non-compaction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(12):2013-20. doi:10.1007/s10554-017-1209-9.
33. Lahmiti S, Aboussad A. Isolated non-compaction of the right ventricular myocardium: two cases report. *Ann Cardiol d'Angiol.* 2012;61(4):299-302. doi:10.1016/j.ancard.2010.12.001.
34. Stölberger C, Gerecke B, Finsterer J, Engberding R. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol.* 2013;165(3):463-7. doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.845.
35. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: Long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(1):233-40. doi:10.1016/S0735-1097(99)00170-9.
36. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1639-46. doi:10.1056/NEJMoa021737.
37. Lilje C, Rázek V, Joyce JJ, et al. Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: A prospective study. *Eur Heart J.* 2006;27(15):1855-60. doi:10.1093/eurheartj/ehl112.
38. Paterick TE, Jamil Tajik A. Left ventricular noncompaction: A diagnostically challenging cardiomyopathy. *Circulation Journal.* 2012;76(7):1556-62. doi:10.1253/circj.CJ-12-0666.
39. Pugliatti P, Di Bella G, Recupero A, et al. Non compaction cardiomyopathy and Antiphospholipid syndrome: A catastrophic thromboembolic association. *Int J Cardiol.* 2008;128(1):126-8. doi:10.1016/j.ijcard.2007.05.043.
40. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac Manifestations in the Antiphospholipid Syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2006;32(3):491-507. doi:10.1016/j.rdc.2006.05.008.
41. Gabrielli FA, Lombardo A, Natale L, et al. Myocardial infarction in isolated ventricular non-compaction: Contrast echo and MRI. *Int J Cardiol.* 2006;111(2):315-7. doi:10.1016/j.ijcard.2005.09.054.
42. Swinkels BM, Boersma LVA, Rensing BJ, et al. Isolated left ventricular noncompaction in a patient presenting with a subacute myocardial infarction. *Netherlands Hear J.* 2007;15(3):109-11. doi:10.1007/BF03085964.
43. Correia AF, Oliveira DC, Sanctos M. Coronary Artery Thromboses, Stent Thrombosis and Antiphospholipid Antibody Syndrome: Case Report. *Cardiol Res.* 2018;9(2):129-32.
44. Toufan M, Shahvalizadeh R, Khalili M. Myocardial infarction in a patient with left ventricular noncompaction: A case report. *Int J Gen Med.* 2012;5(5):661-5. doi:10.2147/IJGM.S28902.
45. Fettouhi H, Tamdy A, Ellouali F, et al. Convulsives crisis revealing left-ventricular non-compaction with apical myocardial infarction. *Ann Cardiol Angeiol.* 2011;60(3):159-64. doi:10.1016/j.ancard.2010.12.008.
46. Güvenç TS, Erer HB, Altay S, et al. "Idiopathic" acute myocardial infarction in a young patient with noncompaction cardiomyopathy. *Cardiol J.* 2012;19(4):429-33. doi:10.5603/CJ.2012.0077.
47. Pulignano G, Tinti MD, Tolone S, et al. Noncompaction and embolic myocardial infarction: The importance of oral anticoagulation. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(7-8):497.e1-497.e4. doi:10.1016/j.repc.2015.01.014.
48. Panduranga P, Mukhaini MK. Left-ventricular non-compaction with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2011;150(1):e37-e39. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.476.
49. Martherus R, Jain R, Takagi K, et al. Accelerated cardiac remodeling in desmoplakin transgenic mice in response to endurance exercise is associated with perturbed wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Am J Physiol — Hear Circ Physiol.* 2016;310(2):H174-87. doi:10.1152/ajpheart.00295.2015.
50. Arbustini E, Favalli V, Narula N, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;68(9):949-66. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.096.
51. Williams T, Machann W, Kühler L, et al. Novel desmoplakin mutation: juvenile biventricular cardiomyopathy with left ventricular non-compaction and acantholytic palmoplantar keratoderma. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(12):1087-93. doi:10.1007/s00392-011-0345-9.
52. Tufekcioglu O, Aras D, Sahin O, et al. Two cardiomyopathies in one heart. *Echocardiography.* 2006;23(6):519-21. doi:10.1111/j.1540-8175.2006.00253.x.
53. Wlodarska EK, Wozniak O, Konka M, et al. Isolated ventricular noncompaction mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy — A study of nine patients. *Int J Cardiol.* 2010;145(1):107-11. doi:10.1016/j.ijcard.2009.05.062.
54. Streltsova AA, Gudkova AY, Kostareva AA. Left ventricular non-compaction: contemporary view of genetic background, clinical course, diagnostic and treatment. *Terapevticheskie Arkhiv.* 2019;91(12):90-7. (In Russ.) Стрельцова А.А., Гудкова А.А., Костарева А.А. Некомпактный миокард: современные представления о генетических основах, клинической картине, диагностике и лечении. *Терапевтический архив.* 2019;91(12):90-7. doi:10.26442/00403660.2019.12.000142.
55. Li S, Zhang C, Liu N, et al. Genotype-positive status is associated with poor prognoses in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20):e009910. doi:10.1161/JAHA.118.009910.
56. Towbin JA. Inherited cardiomyopathies. *Circulation Journal.* 2014;78(10):2347-56. doi:10.1253/circj.CJ-14-0893.
57. Herren T, Gerber PA, Duru F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A not so rare "disease of the desmosome" with multiple clinical presentations. *Clinical Research in Cardiology.* 2009;98(3):141-58. doi:10.1007/s00392-009-0751-4.
58. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. An Under-Recognized Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2175-87. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.019.