

СОЧЕТАНИЕ ДВУХ МУТАЦИЙ У БОЛЬНОЙ С АРИТМИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Поляк М. Е.¹, Букаева А. А.¹, Шестак А. Г.¹, Благова О. В.², Свешников А. В.³, Лутохина Ю. А.², Недоступ А. В.², Заклязьминская Е. В.¹

Синдром некомпактного миокарда левого желудочка (СНМЛЖ) — относительно новый диагноз в клинической практике. Единого подхода к классификации, диагностике, а также к ведению пациентов с СНМЛЖ на данный момент не разработано. Прогностическое значение выявляемых генетических мутаций также недостаточно изучено.

Цель. В настоящей работе представлен клинический случай пациентки с СНМЛЖ и жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма, у которой выявлены две независимые мутации в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда.

Материал и методы. Клиническое и инструментальное обследование, помимо стандартных методов, включало проведение серодиагностики миокардита, определение генома кардиотропных вирусов в крови и МСКТ сердца; генетическое исследование включало в себя секвенирование на платформе Ion Torrent кодирующих последовательностей и прилегающих интронных областей 16 генов, мутации в которых могут приводить к СНМЛЖ.

Результаты. В рамках настоящей работы было выполнено клиническое, инструментальное и генетическое обследование пациентки 59 лет, имеющей СНМЛЖ, документированные пароксизмы устойчивой ЖТ с 47 лет (неизвестной давности) и частая ЖЭ (до 24 тыс/сут.). Стойкие желудочковые нарушения ритма сохранялись, несмотря на две операции РЧА очага аритмии и антиаритмическую терапию. В возрасте 56 лет был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, за 3 года наблюдения было зарегистрировано 13 мотивированных срабатываний. Были выявлены высокие титры антимиокардиальных антител. Дифференциальная диагностика проводилась между миокардитом, АКПЖ и СНМЛЖ. При генетическом обследовании были выявлены две мутации в гетерозиготном состоянии в двух генах: p.Q1233* в гене *MYBPC3* и p.R237W в гене *MYH7*. Мутации в этих генах являются частой находкой при СНМЛЖ. Выявление двух мутаций в генах саркомерных белков обычно рассматривается в качестве фактора, указывающего на высокий риск ВСС и прогрессирующий характер течения заболевания.

Заключение. Генетические изменения (мутации), нарушающие строение белков миокарда, лежат в основе развития первичных кардиомиопатий. Однако на скорость прогрессирования заболевания и актуальное состояние пациента влияют большое число негенетических факторов, такие, как пол, возраст, сопутствующие заболевания, наличие инфекционно-иммунного миокардита, спектр и эффективность получаемой терапии.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 98–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-98-104>

Ключевые слова: синдром некомпактного миокарда левого желудочка, желудочковая тахикардия, миокардит, мутации в генах саркомерных белков, радиочастотная абляция.

¹ФГБУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва; ²Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И. М. Сеченова, Москва; ³Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Поляк М. Е.* — врач-генетик, лаборатория медицинской генетики, Букаева А. А. — м.н.с., лаборатория медицинской генетики, Шестак А. Г. — лаборатория медицинской генетики, Благова О. В. — д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Свешников А. В. — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Лутохина Ю. А. — аспирант по специальности «Кардиология» кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией медицинской генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
margaritapolyak@gmail.com

АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЖЭ — желудочковая экстрасистола, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ПЗР — передне-задний размер, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, СНМЛЖ — синдром некомпактного миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФТК — Факультетская терапевтическая клиника, ХМЭГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭКГ — электрокардиография, Эхо-КГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.10.2016

Рецензия получена 12.10.2016

Принята к публикации 17.10.2016

TWO MUTATIONS CONCOMITANCE IN FEMALE PATIENT WITH ARRHYTHMIC TYPE OF NON-COMPACTION MYOCARDIUM SYNDROME

Polyak M. E.¹, Bukaeva A. A.¹, Shestak A. G.¹, Blagova O. V.², Sveshnikov A. V.³, Lutokhina Yu. A.², Nedostup A. V.², Zaklyazminakaya E. V.¹

Non-compaction myocardium syndrome of the left ventricle (NCM) is relatively new diagnosis. There is no consensual approach to classification, diagnostics, as treatment and management of patients with NCM till recently. Predictive value of the observed genetic mutations is not studied good enough too.

Aim. The article is focused on a clinical case of female patient with NCM and life-threatening ventricular rhythm disorders, revealed two independent mutations in genes coding sarcomere proteins of myocardium.

Material and methods. Clinical and instrumental study, except standard methods, included serological diagnostics of myocarditis, defining a genome of cardiotropic viruses in blood, and MSCT of the heart; genetic study included sequencing on the platform Ion Torrent of the coding sequences and attached intron regions on 16 genes, which mutations might lead to NCM.

Results. In current study we performed clinical, instrumental and genetic investigation of 59-year old female patient with NCM and sustained VT paroxysms of unknown duration that had been being registered since her 47 age, with frequent VE (up to 24 thousands per day). Ventricular dysrhythmias did not resolve regardless two interventions on RFA of the focus of arrhythmia and drug treatment. At the age 56 cardioverter-defibrillator was implanted, and during 3 years of follow-up there were 13 relevant shocks. There were high titers of antimyocardial antibodies. Differential diagnostics was about myocarditis, ACRV and NCM. Genetic test revealed two mutations heterozygous: p.Q1233* gene *MYBPC3* and p.R237W in gene *MYH7*. These genes' mutations are common findings in NCM. If two mutations found, it is a factor of higher risk of SCD and progradient course of the disease.

Conclusion. Genetic changes (mutations) that influence morphology of myocardium proteins, determine primary cardiomyopathies. However, the velocity of a disease course and real conditions of a patient do determine non-genetic factors as well, including sex, age, comorbidities, infectious or immune myocarditis, range and effectiveness of treatment.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 98–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-98-104>

Диагноз “синдром некомпактного миокарда левого желудочка” (СНМЛЖ) относительно недавно вошел в клиническую практику. С момента появления совершенных техник визуализации было предложено не менее 6 групп диагностических критериев, однако наиболее часто в клинической практике применяются эхокардиографические критерии Jenni, et al. (2001) [1], основанные на соотношении некомпактного и компактного слоев (более 2) и наличии межтрабекулярного кровотока. В отдельный тип кардиомиопатии СНМЛЖ был вынесен только в 2006г — Американская ассоциация сердца относит его к генетически детерминированным кардиомиопатиям [2]. Между тем, согласно классификации Европейского общества кардиологов (2008), СНМЛЖ относится к неклассифицированным кардиомиопатиям.

Клиническая картина СНМЛЖ вариабельна, однако наиболее типичными проявлениями синдрома признаны сердечная недостаточность, жизнеугрожающие желудочковые аритмии и системные эмболии.

Нерешенным является на сегодня вопрос о нозологической самостоятельности СНМЛЖ. По нашим данным, лишь у трети взрослых пациентов некомпактность миокарда является изолированной находкой, но в большинстве случаев наблюдаются сочетания как с врожденными пороками сердца, так и с другими структурно-функциональными вариантами кардиомиопатий, а также с миокардитом. В 2015г Towbin JA, et al. предпринял попытку выделить отдельные подтипы СНМЛЖ на основании сочетания некомпактного миокарда и других структурно-функциональных нарушений сердца (рис. 1). Было описано сочетание некомпактного миокарда ЛЖ практически со всеми известными кардиомиопатиями. Описания сочетаний СНМЛЖ и миокардита в литературе до сих пор единичны и касаются преимущественно острого миокардита [3-5], в то время как мы наблюдали преимущественно хронические формы, в т.ч. верифицированного морфологически вирус-позитивного миокардита, который приводит к достоверному ухудшению прогноза.

Прогностическое значение СНМЛЖ остается не до конца ясным, особенно у пациентов с сохраненной систолической функцией, однако в большинстве случаев заболевание носит неуклонно прогрессирующий характер и может приводить к необходимости транс-

Key words: non-compaction myocardium syndrome, ventricular tachycardia, myocarditis, sarcomere proteins genes mutations, radiofrequency ablation.

¹V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

плантации сердца. Поскольку в большинстве случаев СНМЛЖ является, по-видимому, генетически детерминированным состоянием (хотя не исключается и возможность приобретенных форм), можно предполагать, что прогноз заболевания определяется сочетанием генетических, антропометрических (пол, возраст, режим питания) и экзогенных факторов, например, таких, как вирусная инфекция.

СНМЛЖ генетически гетерогенен: на данный момент известно около 20 генов, мутации в которых были выявлены при данном состоянии. Интересно, что практически для всех указанных генов показана роль в развитии других вариантов кардиомиопатий. Относительно часто мутации выявляются в генах *MYH7* и *MYBPC3*, представленность других известных генетических форм менее изучена и, по-видимому, существенно ниже. В целом, выявляемость мутаций при СНМЛЖ невысокая. Однако почти все опубликованные исследования имеют существенные ограничения по критериям включения и срокам наблюдения, спектру анализируемых генов, а также числу больных. В одном из наиболее широких по спектру исследуемых генов исследовании Hoedemaekers, et al. (2010), при скрининге 17 генов мутации удалось обнаружить только в 50% клинически верифицированных случаев СНМЛЖ.

В настоящей работе представлен клинический случай пациентки с СНМЛЖ, жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма, у которой выявлены две мутации в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации; от пациентки было получено информированное согласие на обследование и лечение, а также на проведение ДНК-диагностики. Клиническое и инструментальное обследование включало в себя физическое обследование, общий и биохимический анализы крови, исследование сыворотки крови на антикардиальные антитела (лаборатория иммуногистохимии Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова), геном кардиотропных вирусов в крови (методом ПЦР), ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, Эхо-КГ, МСКТ сердца. Выделение ДНК из крови проводи-

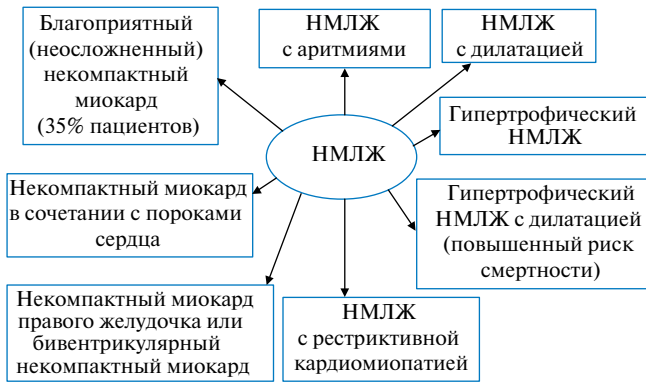


Рис. 1. Подтипы СНМЛЖ по Towbin, et al. (2015).

лось стандартными методами. Генетическое исследование включало в себя секвенирование кодирующих последовательностей и прилегающих интронных областей генов *MYH7*, *MYBPC3*, *TPM1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *ACTC1*, *TAZ*, *ZASP (LDB3)*, *MYL2*, *MYL3* на платформе Ion Torrent с использованием панели олигопраймеров AmpliSeq. Выявленные генетические варианты подтверждали прямым секвенированием по методу Сенгера. Дополнительно на платформе Ion Torrent был проведен поиск мутаций в генах, не включенных в панель AmpliSeq: *LMNA*, *DES*, *PKP2*, *DSG2*, *SCN5A*.

Результаты

Больная И., 59 лет, наблюдается в Факультетской терапевтической клинике (ФТК) им. В. Н. Виноградова с 2012г. Впервые поступила 11.01.2012 с жалобами на повышение АД до 180/120 мм рт.ст. преимущественно в ночное время, перебои в работе сердца, эпизоды внезапного учащенного сердцебиения, которые заканчиваются после разряда имплантированного дефибриллятора или в/в вливания амиодарона, преимущественно без потери сознания.

Из анамнеза жизни: отец умер внезапно в возрасте 70 лет, мать — в возрасте 78 лет от ОНМК, братья 58 и 56 лет, сестра 63 лет практически здоровы. В детстве часто болела ангиной, ОРВИ. Тонзиллэктомия не проводилась. В течение жизни физические нагрузки переносила удовлетворительно. Работала в газовой службе, профессиональные вредности отрицает. Не курит, алкоголь не употребляет.

Анамнез заболевания: в 1999г (в возрасте 47 лет), на фоне сильного эмоционального и физического перенапряжения отметила появление учащенного сердцебиения, продолжавшегося около 3-х часов. На ЭКГ и при суточном мониторинге ЭКГ регистрировались частая одиночная и парная ЖЭ, пробежки ЖТ. В 2000г при Эхо-КГ диагностирован врожденный порок сердца: ДМПП 9 мм с умеренным сбросом крови слева направо. Ухудшение состояния отметила с 2002г, когда после стрессовых ситуаций

перебои в работе сердца стали беспокоить ежедневно, сопровождались пресинкопальными состояниями. Последовательно проводилось лечение аллапинином, соталолом, этацизином, бисопрололом, амиодароном с временным эффектом. 15.06.2006 году в НЦССХ им. А. Н. Бакулева проведены ЭФИ, РЧА аритмогенных очагов (без эффекта), 16.06.2006 — ушивание ДМПП. При ХМЭКГ от 2006г (на фоне терапии амиодароном 400 мг/сут.) зарегистрировано 23,6 тыс. ЖЭ, 919 пробежек ЖТ, максимально из 10 комплексов, с ЧСС до 170 уд./мин. Амиодарон заменен на бисопролол 5 мг/сут. с аллапинином 75 мг/сут. с некоторым эффектом (при ХМ — 5,8 тыс. ЖЭ, 8 пробежек ЖТ максимально из 4-х комплексов). По результатам Эхо-КГ: ЛП 3,7мм, КДР 5,5см, КСР 3,8 см, ФВ 54%, митральная регургитация 2 ст., трикуспидальная регургитация 2 ст.

В 2009г проведена повторная попытка РЧА задне-септальной стенки правого желудочка (ПЖ), также без эффекта. Отмечено снижение ФВ до 36% (при повторном обследовании 35%), выполнена сцинтиграфия миокарда в покое — выявлены признаки диффузного снижения перфузии миокарда ЛЖ. В сентябре 2009г в НМХЦ им Н.И. Пирогова повторная катетерная РЧА представлялась нецелесообразной в связи с особенностью локализации одного из аритмогенных фокусов (под передней межжелудочковой артерией), выполнена имплантация двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора; нозологический диагноз оставался неясным. По результатам ХМ на фоне терапии соталолом 160 мг/сут. регистрировались 9,7 тыс. ЖЭ, 24 пробежки ЖТ из 3-10 комплексов, купируемые антиаритмической стимуляцией дефибриллятора.

В 2010-2011гг отмечались неоднократные срабатывания ИКД (4-5 раз в год), пациентке поочередно назначались соталол 240 мг/сут., этацин 150 мг/сут., комбинация соталола с аллапинином без эффекта. При проверке системы ИКД 12.09.11. выявлено явление “акселерации” ЧСС ЖТ со 145 до 200 уд./мин при нанесении залпов учащающей антиаритмической стимуляции, с переходом ЖТ в фибрилляцию желудочков.

В связи с устойчивым характером аритмии проведен иммунологический анализ крови: специфический АНФ 1:160 (в норме нет), антитела к антигенам эндотелия 1:160, к антигенам кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы сердца 1:80 (в норме до 1:40). Эти данные требовали дальнейшей верификации нозологического диагноза, в связи с чем больная поступила в ФТК. Кроме того, отметила АД до 180/120 мм рт.ст. преимущественно в ночное время.

При поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 65 уд./мин, АД 120/70 мм рт.ст. Общий

и биохимический анализы крови, электрофорез белков, стандартные иммунологические маркеры, гормоны щитовидной железы общий анализ мочи — без отклонений от нормы. Выявлена гиперлипидемия IIb типа. Геномы вирусов простого герпеса 1,2 типа, герпеса 6 и 8 типов, Эпштейна-Барр, герпеса зостер, цитомегаловируса и парвовируса В19 в крови не обнаружены.

На ЭКГ (рис. 2а): ритм ЭКС (стимуляция предсердий). ЧСС 62 уд./мин. Единичная желудочковая экстрасистола. Продолжительность комплекса QRS в отв. V_1 110 мс; подъем сегмента ST до 1,5 мм в сочетании с отрицательными Т в отв. V_1 - V_3 . При ЭКГ высокого разрешения поздние желудочковые потенциалы не выявлены.

При Эхо-КГ (рис. 2б): левый желудочек (ЛЖ) — КДР 5,7 см, индекс 3,2 см/м², КДО 96 мл, индекс 54 мл/м², КСО 51 мл, индекс 29 мл/м², ФВ 48%, VT1 15,4 см, левое предсердие 4,4 см (объем 94 мл, индекс 53 мл/м²), правое предсердие 5,6 см, МЖП: 1,1 см, ЗСЛЖ 1,1 см. ПЖ 3 см. Нарушений локальной сократимости нет. Митральная регургитация 2 ст., dP/dT 926 мм рт.ст., Е/А 1,3, трикуспидальная регургитация 2 ст. СДЛА 50 мм рт.ст., время ускорения потока <100 мсек. Перикард не уплотнен, выпота нет. Кроме того, впервые выявлены признаки некомпактного миокарда ЛЖ с максимальной выраженностью в области верхушки (рис. 3).

Для подтверждения диагноза СНМЛЖ, оценки отсроченного контрастирования и исключения коронарного атеросклероза проведена МСКТ сердца: коронарные артерии не изменены. Определяется повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ в области боковой, задней стенок, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, толщина компактного слоя в диастолу 7 мм, некомпактного 13-15 мм (соотношение слоев 1:2 подтвердило диагноз СНМЛЖ, рис. 3). В базальном сегменте передней стенки определяется глубокая расщелина миокарда. Визуализируются жировые включения в области верхушки ПЖ. Отсроченного контрастирования не выявлено. С учетом этих данных изменения сегмента ST на ЭКГ (рис. 2а) могут быть интерпретированы как типичные для СНМЛЖ проявления ишемии под некомпактным слоем, которая может вносить вклад в поддержание упорных аритмий.

Таким образом, в качестве основной причины злокачественных желудочковых нарушений ритма диагностирован СНМЛЖ (подтвержден при Эхо-КГ и МСКТ), нельзя было полностью исключить АКПЖ (сочетание отрицательных зубцов Т в правых отведениях, правожелудочковой тахикардии с нижней осью, а также жировые включения в миокарде ПЖ по данным МСКТ, которые считаются малоспецифичными). Кроме того, с учетом повышения титров антикардиальных антител (АНФ 1:160), волнообраз-

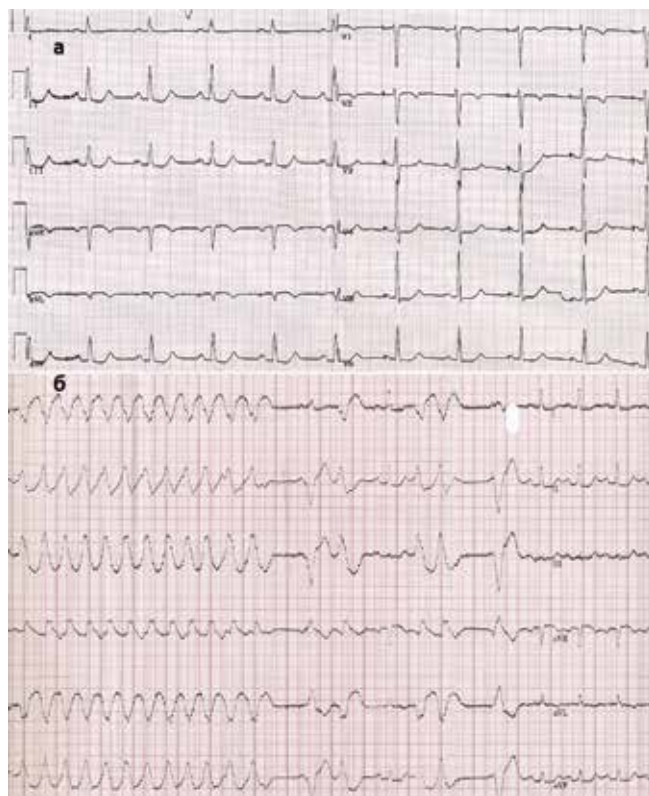


Рис. 2а. Электрокардиограммы больной И.

Примечание: скорость записи 25 мм/сек, а — 2012г (стимуляция предсердий, минимальный подъем сегмента ST в отв. aVR, aVL, V_1 - V_2 и депрессия в остальных отведениях), б — 2014г (частая полиморфная желудочковая экстрасистолия, пробежка неустойчивой желудочковой тахикардии). Пояснения в тексте.

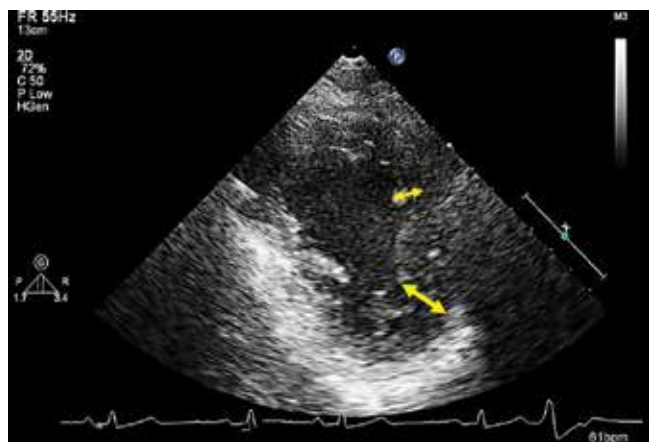


Рис. 2б. Эхокардиограмма больной И.

Примечание: стрелками показан некомпактный слой миокарда левого желудочка.

ного течения (спонтанного возрастания ФВ с 36% до 48%) и упорного характера аритмии высоко вероятным представлялось наличие сопутствующего хронического инфекционно-иммунного миокардита.

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: первичная (генетически детерминированная) кардиомиопатия: некомпактный миокард

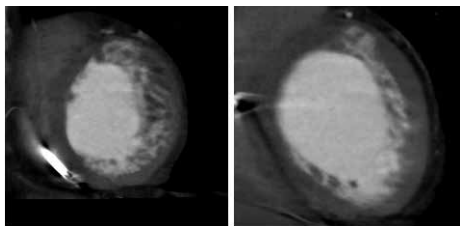


Рис. 3. МСКТ больной И.

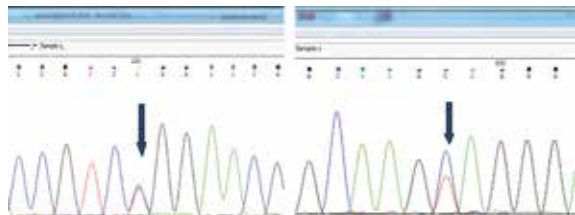


Рис. 4. Фрагменты хроматограммы с мутацией p.R237W в гетерозиготном состоянии (А) и p.Q1233* в гетерозиготном состоянии (В), мутации отмечены стрелками.



Рис. 5. Результаты биоинформатического анализа мутации p.R237W на примере ресурса PolyPhen2.

ЛЖ, АКПЖ (вероятный диагноз). Хронический инфекционно-иммунный миокардит вне обострения. Врожденный порок сердца: ДМПП, пластика от 16.06.2006г. Нарушения ритма и проводимости сердца: АВ блокада I степени, частая политопная ЖЭ, пароксизмальная ЖТ (фасцикулярная и правожелудочковая) с трансформацией в фибрилляцию желудочков и развитием синкопальных состояний. РЧА септальной стенки ПЖ от 04.08.2006г. РЧА задне-септальной стенки ПЖ от 24.09.2009г. Имплантация двухкамерного ИКД от 24.09.2009г. Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени повышения АД, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, I ФК. Гиперлипидемия IIb типа.

Продолжены попытки подбора антиаритмической терапии. На фоне приема максимальной дозы соталолла (480 мг/сут.) зарегистрированы 1,5 тыс. ЖЭ 2 морфологий, 10 пробежек ЖТ (ок. 6 сек) с ЧСС макс. 150 уд./мин, а также эпизод ЖТ длительностью 16 сек с ЧСС 122 уд./мин. Попытка добавления пропафенона 450 мг в сутки к соталолу (в дозе 240 мг/сут.) не сопровождалась субъективным и объективным эффектом (наросло до 3 тыс количество ЖЭ, что тяжело переносилось); зарегистрирован эпизод ЖТ

длительностью 5 сек с ЧСС 109 уд./мин. Было начато насыщение кордароном в сочетании с малыми дозами соталолла, на 11-й день при холтеровском мониторинге пробежки ЖТ не регистрировались, хотя сохранялась ЖЭ (7 тыс/сут.). В качестве базисной терапии миокардита назначен плаквенил 200 мг/сут., проводилась также терапия лизиноприлом 15 мг/сут., амлодипином 2,5 мг/сут., симвастатином 20 мг/сут., психотропными препаратами (с учетом плохой переносимости аритмии и развития тревожных реакций) под контролем ЭКГ. Пациентка была направлена на проведение генетической диагностики в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. По результатам ДНК-диагностики были выявлены две мутации в генах саркомерных белков: нонсенс-мутация p.Q1233* в гене *MYBPC3* и миссенс-мутация p.R237W в гене *MYH7*. Обе мутации находились в гетерозиготном состоянии (рис. 4).

В дальнейшем несколько раз была госпитализировалась в различные ГКБ г.Москвы в связи с плохо переносимыми приступами сердцебиения, однократно (2013г) — с отеком легких; в 2014г госпитализирована в ФТК, амиодарон заменен на соталол в связи с запланированной операцией (эпикардиальной РЧА фасцикулярной и правожелудочковой тахикардии), на этом фоне отмечено учащение желудочковых аритмий (рис 2а), несмотря на снижение лабораторных признаков активности миокардита (АНФ 1:80). При Эхо-КГ отмечена некоторая отрицательная динамика в виде дилатации ЛЖ до 6,1 см и снижения ФВ до 44%; к лечению добавлены дабигатран и омакор. В НМХЦ проведена попытка эпикардиальной РЧА, при которой полностью устранить ЖТ не удалось, пациентка продолжила прием амиодарона.

Обсуждение

В результате проведенного обследования не вызывает сомнений первичная (генетическая) природа кардиомиопатии, лежащей в основе резистентных к медикаментозному и хирургическому лечению злокачественных нарушений ритма. Синдром некомпактного миокарда (с диффузным поражением ЛЖ) подтвержден данными Эхо-КГ и МСКТ. Кроме того, типично его сочетание с ДМПП [6, 7]. Одновременно имелось как минимум два малых критерия АДПЖ, однако ни одна из выявленных мутаций не подтверждает этого диагноза. Семейный анамнез пациентки не был достаточно информативен в отношении сердечно-сосудистых событий: она отметила внезапную смерть отца, однако его пожилой возраст развития ВСС (70 лет) не позволяет с уверенностью интерпретировать ее как наступившую в исходе генетически детерминированной кардиомиопатии.

Выявленная у больной мутация p.Q1233* в гене *MYBPC3* приводит к образованию преждевременного

стоп-кодона, синтезу укороченной формы белка и потере миозин-связывающего сайта. Эта мутация описана как частая причина ГКМП, для нее известен эффект основателя в турецкой популяции [8]. Мутация p.R237W в гене *MYH7* была описана в группе пациентов с ДКМП [9]. Поскольку механизм ее патогенного действия не установлен, мы провели биоинформатическое исследование с целью подтверждения ее патогенности.

Согласно базе данных ExAc, данный генетический вариант является очень редким: частота минорного аллеля составляет 0,000824%. По рекомендациям Duzkale, et al. (2013) [10] по оценке клинического значения генетических вариантов потенциально мягкими считаются генетические варианты с частотой в популяции <0,3%. Редкость генетического варианта p.R237W свидетельствует в пользу его функциональной значимости и роли в развитии заболевания.

По результатам биоинформатической оценки с помощью ресурсов PolyPhen2, SIFT и MutationTaster, мутация p.R237W является патогенной с высокой вероятностью (рис. 5).

Необходимо отметить, что у пациентки не наблюдалось выраженной гипертрофии миокарда или дилатации полостей сердца. По данным Эхо-КГ толщина МЖП и задней стенки ЛЖ составили 1,1 см, в то время как критерием диагностики ГКМП является толщина МЖП $\geq 1,5$ см. Наблюдалось также умеренное расширение предсердий (объем левого предсердия 75 мл, правого — 64 мл).

Известно, что мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3* приводят как к ГКМП, так и к ДКМП, и описаны при СНМЛЖ. Это может свидетельствовать как об универсальной роли этих генов в генезе кардиопатий, так и о существовании неизвестного звена патогенеза, “направляющего” развитие кардиомиопатии в ту или иную сторону. Эпизод выраженной систолической дисфункции в анамнезе у больной носил обратимый характер (что совпало и с нарастанием агрессивности аритмии) и рассматривается как проявление миокардита, присоединение которого типично для больных с генетически неполноценным миокардом.

Четких корреляций “генотип-фенотип” для кардиомиопатий в настоящее время не установлено, тем не менее, были отмечены некоторые закономерности для ГКМП. Так, ГКМП, обусловленная мутациями в гене *MYBPC3*, характеризуется относительно более благоприятным прогнозом и более поздней манифестацией. Тяжелые некупируемые желудочковые нарушения ритма сердца у описанной больной могут объясняться наличием второй мутации — в гене *MYH7*.

В 2010г группой итальянских ученых был предложен термин “континуум кардиомиопатий, ассоциированных с мутациями генов саркомерных белков”, в который входит и СНМЛЖ [11]. Тем не менее, место СНМЛЖ в этом континууме спорно. С одной

стороны, выявление мутаций, типичных для ГКМП, при СНМЛЖ может указывать на сочетание этих двух генетических кардиомиопатий. С другой стороны, при СНМЛЖ описаны случаи выявления мутаций в генах, ответственных за развитие ГКМП, и при отсутствии гипертрофии [12]. Аналогичная ситуация наблюдается и у нашей больной. Таким образом, как ГКМП, так и ДКМП могут быть лишь масками СНМЛЖ [5].

В исследовании Hoedemaekers, et al. (2010) обнаружилась довольно высокая доля пациентов с двумя мутациями в заинтересованных генах — 9%. Для сравнения, частота обнаружения двух мутаций среди пациентов с каналопатиями составляет 4-7% [13]. Однако, учитывая ограниченный размер обследованной группы пациентов (56 больных), трудно с уверенностью судить о статистической значимости и воспроизводимости этого феномена. Более высокий процент случаев обнаружения двух генетических вариантов в группе больных с СНМЛЖ в настоящее время удовлетворительно не объяснен. Возможно, это связано с тем фактом, что такой вариант кардиомиопатии недостаточно изучен, критерии включения пациентов очень строгие, таким образом, в исследуемые когорты отбираются пациенты с наиболее тяжелым течением заболевания. Однако известно, что при других кардиомиопатиях (например, ГКМП) выявление двух мутаций в генах саркомерных белков миокарда (в том числе, *MYH7* и *MYBPC3*), является прогностически неблагоприятной находкой [14].

В двух генах, ответственных за развитие наиболее частых форм АКПЖ, *PKP2* и *DSG2*, мутаций обнаружено не было, и на данный момент данных в пользу сопутствующей АКПЖ у пациентки недостаточно. Однако необходимо помнить, что результаты ДНК-диагностики обладают лишь подтверждающей силой, а отсутствие мутаций не может служить 100% исключением диагноза. Более существенным аргументом против этого диагноза служит тот факт, что из нескольких сотен мутаций, описанных в генах *MYH7* и *MYBPC3*, ни одна из них не была ассоциирована с АКПЖ. Наличие у пациентки ещё одного редкого наследственного заболевания и гипотетической “третьей мутации” представляется маловероятным как статистически, так и клинически, учитывая выявление нарушений ритма и кардиомиопатии на пятом десятилетии жизни.

Сложность диагностики СНМЛЖ состоит в том, что для него характерно многообразие клинических проявлений, которые имитируют клиническую картину других заболеваний сердца. Существуют следующие основные клинические варианты (маски) СНМЛЖ: 1) бессимптомное течение; 2) “идиопатические” нарушения ритма; 3) ишемическая болезнь сердца (ИБС); 4) острый или подострый миокардит 5) ДКМП; 6) СНМЛЖ у пациентов с другими первич-

ными кардиомиопатиями (гипертрофической, рестриктивной, генетической миопатией, АКПЖ) [5]. В данном случае СНМЛЖ долгое время протекал под аритмической маской и не был распознан своевременно.

Исходя из клинических данных, НМЛЖ у пациентки И. можно было классифицировать как “НМЛЖ с аритмиями” (по классификации Towbin, et al.) или, учитывая ДМПП в анамнезе, “НМЛЖ в сочетании с пороками сердца”. Однако по результатам ДНК-диагностики, было выявлено две мутации, из которых одна (p.Q1233* в гене *MYBPC3*) описана при ГКМП, вторая (p.R237W в гене *MYH7*) — при ДКМП. В этой связи можно рассмотреть возможность охарактеризовать СНМЛЖ как “гипертрофический НМЛЖ с дилатацией”, несмотря на пограничные параметры камер сердца. По данным Towbin, et al., в этой группе наблюдаются тяжелые клинические проявления, что согласуется с наличием у пациентки резистентных к терапии нарушений ритма сердца.

Ограничения исследования. Выполнение МРТ у пациентки И. не представляется возможным из-за установленного ИКД, что не позволяет исключить диагноз АКПЖ со 100% уверенностью. Также на момент публикации каскадный генетический

скрининг в семье пациентки и анализ сегрегации мутаций с заболеванием выполнен не был. В дальнейшем запланировано проведение медико-генетического консультирования с последующей ДНК-диагностикой и анализом распределения фенотипов в семье.

Заключение

В качестве основной причины злокачественных желудочковых нарушений ритма у описанной больной рассматривается СНМЛЖ в сочетании с вероятным инфекционно-иммунным миокардитом. По результатам ДНК-диагностики выявлено две мутации в генах саркомерных белков (p.Q1233* в гене *MYBPC3* и p.R237W в гене *MYH7*), мутации в которых приводят как к ГКМП, так и к ДКМП, и описаны при СНМЛЖ. Кроме того, как ДКМП, так и ГКМП могут являться лишь масками (различными проявлениями) СНМЛЖ. Наличие двух мутаций в генах саркомерных белков может объяснять тяжелые резистентные к терапии желудочковые нарушения ритма у данной пациентки.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, контракт № 16-15-10421.

Литература

- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular noncompaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86:666-71.
- Barry J, Maron et al., AHA scientific statement 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.
- Cho HJ, Ma JS. Left ventricular non-compaction progression to dilated cardiomyopathy following acute myocarditis in an early infant twin. *Minerva Pediatr*. 2015; 67(2):199-202.
- Patil KG, Salagre SB, Itlikar SM. Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease. *JAssocPhysiciansIndia*. 2014; 62(3):261-3.
- Blagova OV, Nedostup AV, Sedov VP, et al. Non-compaction myocardium as a primary phenomenon or a result of myocardium dysfunction. *Kardiologia* 2012; 11: 17-26. Russian (Благова О. В., Недоступ А. В., Седов В. П. и соавт. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома. *Кардиология* 2012; 11: 17-26).
- Moorthy N, Jain S, Neyaz Z, et al. “Left Ventricular Non-Compaction with Multiple Ventricular Septal Defects. *Heart Views : The Official Journal of the Gulf Heart Association* 2015. 16(3):93-5.
- Lorenzo M, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al., Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects *European Heart Journal* Jul 2007; Moorthy. *Heart Views : The Official Journal of the Gulf Heart Association*, 2015 28(16):1953-61.
- Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, et al., Spectrum of Clinical Phenotypes and Gene Variants in Cardiac Myosin-Binding Protein C Mutation Carriers With Hypertrophic Cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology*, 2001; 38(2):322-30.
- Hershberger RE, Parks SB, Kushner JD, et al. Coding sequence mutations identified in MYH7, TNNT2, SCN5A, CSRP3, LBD3, and TCAP from 313 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *ClinTranslSci*, 2008 1(1):21-6.
- Duzkale H, Shen J, McLaughlin H, et al. A Systematic Approach to Assessing the Clinical Significance of Genetic Variants. *Clinical genetics*, 2013; 84(5):453-63.
- Baldi M, Sgalambro A, Nistri S, et al. [Clinical and genetic features of left ventricular noncompaction: a continuum in cardiomyopathies]. [Article in Italian] *G Ital Cardiol (Rome)* 2010; 11(5):377-85.
- Ramineni R, Merla R, Chernobelsky A. Noncompaction of ventricular myocardium associated with hypertrophic cardiomyopathy and polycystic kidney disease. *Am J Med Sci* 2010;339:383-6.
- Zaklyazminskaya EV, Abriel H. Prevalence of Significant Genetic Variants in Congenital Long QT Syndrome Is Largely Underestimated. *Frontiers in Pharmacology*, 2012; 3:72.
- 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* 2014; 35(39):2733-79.