

Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка: классификация клинических форм и проспективная оценка их прогрессирования

Павленко Е. В.¹, Благова О. В.¹, Вариончик Н. В.¹, Недоступ А. В.¹, Седов В. П.¹, Поляк М. Е.², Заклязьминская Е. В.²

Цель. Изучить спектр клинических форм некомпактного миокарда (НКМ) у взрослых, особенности их проявления, течения и прогрессирования в процессе проспективного наблюдения.

Материал и методы. В исследование включены 116 взрослых пациентов с НКМ левого желудочка (ЛЖ), 67 мужчин, средний возраст 46,3±15,1 года) и 42 больных с повышенной трабекулярностью (ПТ) ЛЖ (24 мужчины, средний возраст 43,5±15,2 лет). Средний конечный диастолический размер ЛЖ составил 6,0±0,8 и 5,9±1,1 см, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 38,6±14,0% и 44,6±18,3%, соответственно. Диагноз НКМ поставлен при помощи эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии (n=77) и магнитно-резонансной томографии (n=51), диагноз ПТ — по данным эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии (n=11), мультиспиральной компьютерной томографии (n=24). ДНК-диагностика проводилась по методу NGS с последующим секвенированием по Сенгеру. Обследование включало определение антикардиальных антител, генома кардиотропных вирусов методом ПЦР, коронарографии (n=29/2), сцинтиграфию (n=27/4). Морфологическое исследование миокарда выполнено 22/6 больным с НКМ/ПТ (14/6 эндокардиальных, 1 интраоперационная биопсия, 3 исследования эксплантированного сердца, 6 аутопсий). Средний срок наблюдения при НКМ составил 15 [5;40] мес., при ПТ — 6 [2;19] мес.

Результаты. Патогенные мутации обнаружены у 12 (10,3%) больных в генах тяжелой цепи бета-миозина (*MYH7*), миозин-связывающего белка С (*MyBPC3*), лизосом-ассоциированного мембранного протеина 2 (*LAMP2*), десмина (*DES*), десмоплакина (*DSP*), титина (*TTN*), варианты с неустановленным клиническим значением (*VUCS*) — еще у 5 (4,3%); при ПТ у 1 больного выявлен *VUCS*. О наличии семейной кардиомиопатии можно думать у 24 пациентов (22%). Сочетание НКМ с врожденными пороками сердца диагностировано у 11 (9,5%) больных. Выделены 6 клинических вариантов (форм, сценариев диагностики) НКМ: бессимптомный (2% всех больных регистра), аритмический (15%), ишемический (7%), НКМ у больных с дилатационной кардиомиопатией (42%), НКМ у больных с острым/подострым миокардитом (12%) и в сочетании с другими первичными кардиомиопатиями (22%) — гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, рестриктивной кардиомиопатией, первичной миодистрофией, саркоидозом сердца, болезнью Данона. Миокардит диагностирован у 51,7% больных с разными формами НКМ и у 59,5% больных с ПТ. Час тотальных клинических проявлений НКМ (хроническая сердечная недостаточность, различные нарушения ритма сердца, тромбоэмболические осложнения) и исходов варьировали в группах больных с разными вариантами течения НКМ. У больных с ПТ ЛЖ (не достигающей критериев НКМ) отмечены сходные клинические варианты при менее выраженной степени дисфункции миокарда, более редких жизнеугрожающих аритмиях и эмболиях. Диагностированные исходно клинические формы отличались стабильностью во времени. При анализе динамики ФВ и конечного диастолического размера ЛЖ отмечено достоверное улучшение только в группе больных с острым/подострым миокардитом (ФВ возросла с 27,3% до 39,2%, $p < 0,05$), большинству из которых проводилась базисная терапия миокардита. В остальных группах отмечено недостоверное улучшение. Показатель «летальность+трансплантация» составил 18% (21 больной).

Заключение. НКМ может быть выявлен у пациента любого возраста как с диагностированным ранее заболеванием сердца (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардит и пр.), так и в отсутствие всяких симптомов. Предложена расширенная и дополненная клиническая классификация НКМ. Для выделенных клинических форм характерна стабильность во времени с тенденцией к улучшению на фоне комплексной медикаментозной терапии.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):12–25
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-12-25

Ключевые слова: некомпактный миокард, клинические формы, идиопатические аритмии, ДКМП, миокардит, эндокардиальная биопсия, гипертрофическая кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности. Авторы выражают благодарность специалистам по лучевой диагностике, к.м.н. Н. В. Гагариной, к.м.н. С. А. Александровой, к.м.н. Е. А. Мершиной, проф. В. Е. Синицину, заведующей кафедрой патологической анатомии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова проф. Е. А. Коган.

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ² ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Павленко Е. В.* — аспирант, ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-4510-7763, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Вариончик Н. В. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8868-0623, Недоступ А. В. — д.м.н., н.с. НИО кардиологии, ORCID: 0000-0001-9587-6707, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-2326-9347, Поляк М. Е. — н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0000-0003-4923-1945, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-6244-9546.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): evd88@mail.ru

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем. ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МА — мерцательная аритмия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НКМ — некомпактный миокард, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ПТ — повышенная трабекулярность, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, РЧА — радиочастотная абляция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СССУ — синдром слабости синусового узла, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндокардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, DES — десмин, DSP — десмоплакин, LAMP2 — лизосомассоциированный мембранный протеин 2, MyBPC3 — миозин-связывающий белок С, MYH7 — тяжёлая цепь бета-миозина, TTN — титин, VUCS (variant unknown clinical significance) — вариант с неустановленным клиническим значением.

Рукопись получена 14.01.2019

Рецензия получена 01.02.2019

Принята к публикации 08.02.2019



Register of adult patients with noncompact left ventricular myocardium: classification of clinical forms and a prospective assessment of progression

Pavlenko E. V.¹, Blagova O. V.¹, Varionchik N. V.¹, Nedostup A. V.¹, Sedov V. P.¹, Polyak M. E.², Zaklyazminskaya E. V.²

Aim. To study clinical forms of noncompact myocardium (NCM) in adults, the features of their manifestation, course and progression.

Material and methods. The study included 116 adult patients with NCM of the left ventricle (LV) (67 men, mean age 46,3±15,1 years) and 42 patients with increased LV trabecularity (24 men, mean age 43,5±15,2 years). The mean LV end-diastolic diameter was 6,0±0,8 and 5,9±1,1 cm, LV ejection fraction was 38,6±14,0% and 44,6±18,3%, respectively. NCM was diagnosed using echocardiography, multispiral computed tomography (n=77) and magnetic resonance imaging (n=51), increased LV trabecularity was diagnosed according to echocardiography, multispiral computed tomography (n=11), multispiral computed tomography (n=24). DNA diagnostics was carried out according to the NGS method, followed by Sanger sequencing. The examination included the determination of anticardial antibodies, the genome of cardiotropic viruses by PCR, coronary angiography (n=29/2), scintigraphy (n=27/4). A morphological study of the myocardium was performed on 22/6 patients with NCM/increased LV trabecularity (14/6 endomyocardial biopsy, 1 intraoperative biopsy, 3 explanted heart studies, 6 autopsies).

Results. Pathogenic mutations were found in 12 (10,3%) patients (*MYH7*, *MyBPC3*, *LAMP2*, *DES*, *DSP*, *TTN* genes), variants of uncertain clinical significance (VUCS) — in other 5 (4,3%) patients; we detected VUCS in 1 patient with increased LV trabecularity. Familial cardiomyopathy may be diagnosed in 24 patients (22%). The combination of NCM with congenital heart defects was diagnosed in 11 (9,5%) patients. We identified six clinical variants of NCM: asymptomatic (2%), arrhythmic (15%), ischemic (7%), NCM in patients with dilated cardiomyopathy (42%), NCM in patients with acute/subacute myocarditis (12%) and in combination with other primary cardiomyopathies (22%) — hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, restrictive cardiomyopathy, primary myodystrophy, cardiac sarcoidosis, Danon disease. Myocarditis was diagnosed in 51,7% of patients with various forms of NCM and in 59,5% of patients with increased LV trabecularity. The frequency of the main clinical manifestations of NCM (chronic heart failure, various cardiac arrhythmias, thromboembolic complications) and outcomes varied in groups of patients with different variants of the NCM course. In patients with increased LV trabecularity, similar clinical variants were noted with a less severe myocardial dysfunction, rare arrhythmias and embolism. A significant improvement

in dynamics of EF and LV end-diastolic diameter was noted only in the group of patients with acute/subacute, most of which received basic myocarditis therapy. In other groups, there was an unreliable improvement.

Conclusion. NCM can be detected in a patient of any age with a previously diagnosed heart disease (coronary heart disease, arterial hypertension, congenital heart defects, cardiomyopathy, myocarditis, etc.), and in the absence of any symptoms. Stable clinical forms are characterized by stability over time with a tendency to improvement against the background of complex medical therapy.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):12–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-12-25>

Key words: noncompact myocardium, clinical forms, idiopathic arrhythmias, DCM, myocarditis, endomyocardial biopsy, hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Acknowledgements. The authors are grateful to the radiodiagnosis specialists, Ph.D. N. V. Gagarina, Ph.D. S. A. Aleksandrova, Ph.D. E. A. Merzhina, prof. V. E. Sinitin, Head of the Department of Pathological Anatomy of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University prof. E. A. Kogan.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²B. V. Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia.

Pavlenko E. V. ORCID: 0000-0002-4510-7763, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Varionchik N. V. ORCID: 0000-0002-8868-0623, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0001-9587-6707, Sedov V. P. ORCID: 0000-0003-2326-9347, Polyak M. E. ORCID: 0000-0003-4923-1945, Zaklyazminskaya E. V. ORCID: 0000-0002-6244-9546.

Received: 14.01.2019 **Revision Received:** 01.02.2019 **Accepted:** 08.02.2019

В настоящее время некомпактный миокард (НКМ) чаще всего расценивается как первичная, генетически гетерогенная кардиомиопатия, которая характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими выстланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов. В европейской классификации 2008г. НКМ отнесен к разряду неклассифицируемых кардиомиопатий [1]. Визуальные критерии НКМ достаточно четко определены и с годами лишь уточняются [2], однако они могут встречаться у пациентов с другими, хорошо известными фенотипами — дилатационным, гипертрофическим, рестриктивным, что ставит вопрос о самостоятельности НКМ. Его выявляют как у бессимптомных пациентов без других структурных изменений, так и у больных с тяжелой систолической дисфункцией и выраженной дилатацией камер [3], что позволяет говорить о НКМ как определенном варианте нормы либо о его вторичной природе.

Все перечисленное делает отношение к диагнозу НКМ весьма осторожным и является поводом рассматривать его лишь как синдром. К примеру, в европейский регистр кардиомиопатий пациенты с НКМ включались только в том случае, если одновременно у них имелся фенотип какой-либо из “классифицируемых” кардиомиопатий [4]. Вместе с тем, для НКМ характерны все признаки, отличающие самостоятельные нозологические формы: он имеет определенную (генетическую) этиологию, патогенез (описывают процесс нарушения “компактизации” миокарда в эмбриогенезе, [5]), весьма типичные клинические проявления, связанные с нарушением кровоснабжения некомпактного слоя и самим его наличием (сердечная недостаточность, преимущественно желудочковые аритмии, тромбозы), свойственные только ему осложнения и исходы. Далеко не для каждой нозологической формы известно так много по всем перечисленным составляющим.

Однако в ряду весьма существенных пробелов в описании НКМ как нозологии остается отсут-

ствие его единой клинической классификации. НКМ, как и многие другие первичные болезни миокарда, отличается исключительным клиническим разнообразием и способностью имитировать практически любое заболевание сердца. К примеру, нами установлена высокая частота развития инфаркта (некроза) миокарда у больных с НКМ [6], обусловленного сочетанием целого ряда механизмов; в качестве типичного для НКМ феномена описано и проанализировано присоединение миокардита, которое еще больше усложняет диагностику и лечение НКМ и существенно утяжеляет течение болезни [7].

Попытки классифицировать клинические проявления НКМ предпринимались разными группами исследователей независимо друг от друга и приводили к сходным результатам. В 2010г Towbin JA выделил различные клинические варианты (подтипы) НКМ как новой формы сердечной недостаточности [8]; дополненный вариант той же классификации разработан в 2015г [9]. Не зная о первых работах Towbin JA, в 2012г мы опубликовали собственный анализ клинических проявлений синдрома НКМ у 25 взрослых [10]. Последующее длительное наблюдение за этими больными, а также почти пятикратное расширение собственного регистра позволили нам, с одной стороны, проверить первые выводы и уточнить многие аспекты предложенной классификации, с другой, сопоставить эти данные с последней классификацией Towbin JA и наблюдениями других авторов, в т.ч. педиатров.

Кроме того, важными задачами с точки зрения уточнения нозологической природы НКМ представляются поиск возможных генофенотипических корреляций (четкие генетические критерии диагноза НКМ до сих пор не предложены ввиду большого спектра мутаций, которые потенциально могут приводить к его развитию, [11]) и анализ клинической картины пограничных форм — так называемой повышенной трабекулярности (ПТ) левого желудочка (ЛЖ), при которой толщина некомпактного слоя не достигает принятых на сегодня критериев, однако в основе могут лежать те же генетические причины, и появление НКМ может быть лишь вопросом времени. Наконец, практически полностью отсутствуют работы по оценке скорости прогрессирования клинических и структурно-функциональных проявлений у больных с различными формами НКМ и разработке показаний к его раннему лечению.

Все изложенное делает проведение настоящего исследования весьма актуальным.

Цель: изучить спектр клинических форм НКМ у взрослых, особенности их проявления, течения и прогрессирования в процессе проспективного наблюдения.

Материал и методы

В исследование включены 116 взрослых больных с НКМ ЛЖ, 67 мужчин и 49 женщин, средний возраст $46,3 \pm 15,1$ года (от 18 до 78 лет). Включение пациентов проводилось в период с 2009 по 2018гг на базе Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Критериями включения были возраст от 16 лет и наличие визуальных признаков НКМ по данным хотя бы одного из трёх методов исследования: двухслойный миокард ЛЖ с соотношением толщины некомпактного слоя к компактному от 2:1 и более (при эхокардиографии (ЭхоКГ) или от 2,3:1 и более (при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)/магнитнорезонансной томографии (МРТ)); синхронное движение некомпактного и компактного слоев; выявление более 3 трабекул в ЛЖ и наличие глубоких межтрабекулярных лакун с затеканием крови; согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были неподтверждение достоверности НКМ, выявленного при ЭхоКГ, при проведении МСКТ или МРТ; отказ от участия в исследовании.

Диагноз НКМ подтверждён одним визуализирующим методом у 27% больных (только при ЭхоКГ — у 10%, только при МСКТ у 11%, только при МРТ 6%), двумя методами — у 57% (ЭхоКГ и МСКТ у 35%, ЭхоКГ и МРТ у 18%, МСКТ и МРТ у 4%), тремя методами у 16%. ЭхоКГ выполнена всем больным, НКМ выявлен у 92 (89%). При отрицательном результате ЭхоКГ диагноз ставился на основании данных МРТ и/или МСКТ, в отдельных случаях для улучшения визуализации некомпактного слоя использовалась контрастная ЭхоКГ. МРТ проведена 55 больным, диагноз подтверждён у 51 (93%), у 4 состояние расценено как ПТ миокарда ЛЖ. МСКТ выполнена 83 больным, наличие НКМ подтверждено у 77 (93%) из них.

Лабораторно-инструментальное обследование включало также анализ крови на антикардиальные антитела — к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор), эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы методом непрямого иммуноферментного анализа (лаборатория иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова и НИИ педиатрии им. Ю. Е. Вельгешева), на ДНК кардиотропных вирусов методом ПЦР (герпетическая группа, парвовирус В19, НПФ “ДНК-технология”), электрокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру. Дополнительно по показаниям выполнялись коронарография (n=29), скintiграфия миокарда (n=27). Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз выявлен у 11 обследованных (9,5%).

Таблица 1

Клиническая и эхокардиографическая характеристика больных с НКМ и повышенной трабекулярностью ЛЖ

Признак/параметр	НКМ ЛЖ	ПТ ЛЖ	Достоверность различий
Всего больных	116	42	
ХСН (стадии I-III)	82,7%	57,14%	p<0,05
ФК ХСН (3-4)	35,3%	23,8%	нд
ЖЭ более 500/сут.	46,6%	31,0%	нд
Устойчивая/неустойчивая ЖТ	49,1%	26,2%	p<0,05
МА (любая форма)	31,0%	14,3%	нд
СССУ	10,3%	2,4%	нд
АВ-блокада I-III степени	11,2%	21,4%	нд
Стенокардия (1-3 ФК)	20,7%	2,4%	p<0,05
Инфаркт (некроз) миокарда	13,8%	2,4%	p<0,05
Внутрисердечный тромбоз и эмболии	22,4%	7,1%	p<0,05
КДР ЛЖ, см	6,0±0,8	5,85±1,1	нд
КДО ЛЖ, мл	155,99±65,5	147,75±69,3	нд
КСО ЛЖ, мл	92,0 [61;130]	79,0 [41;119]	нд
ФВ ЛЖ, %	38,6±13,9	44,56±18,25	нд, p=0,06
dp/dt	765,9±260,0	796,5 [568;871]	нд
VTI	12,02±3,61	12,55±5,1	нд
Толщина МЖП, мм	10,0 [8,0;11,0]	9,0 [8,0;11,0]	нд
ЛП, см	4,37±1,1	4,32±0,92	нд
ЛП, мл	92,0 [65,0;118,0]	81,0 [47;106]	нд
ПП, мл	61,0 [47,0;86,0]	54,0 [39,25;67,25]	p<0,05
ПЖ, см	2,9 [2,5;3,4]	2,55 [2,2;3,2]	нд
СДЛА, мм рт.ст.	33,0 [23,0;44,0]	31,0 [27,0;48,0]	нд
Е/А	1,36 [0,9;2,3]	1,6 [1,1;1,97]	нд
Митральная регургитация, степень	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [0,05;2,0]	нд
Трикуспидальная регургитация, степень	1,0 [1,0;1,0]	0,5 [0;1,0]	p<0,05

В группу с ПТЛЖ вошли 42 пациента (18 женщин, 24 мужчины), средний возраст 43,5±15,2 лет. ПТ диагностировалась при наличии некомпактного слоя миокарда с отношением его толщины к компактному от 1:1 до 2:1 (при ЭхоКГ) или до 2,3:1 (при МРТ/МСКТ), т.е. когда не достигались критерии НКМ. Использовались те же методы лабораторной и инструментальной диагностики, что и в группе НКМ: МРТ (n=11), МСКТ (n=24), коронарография (n=2, у обоих выявлены гемодинамически значимые стенозы), сцинтиграфия (n=4), эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) правого желудочка (ПЖ) (n=6). Средний срок наблюдения составил 6 [2;19] мес.

Большинству пациентов проводится ДНК-диагностика (лаборатория медицинской генетики РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского) в панели генов *MYH7*, *MYBPC3*, α -1 цепи тропомиозина (*TPM1*), тропонина I (*TNNI3*), тропонина T (*TNNT2*), α -актина (*ACTC1*), таффазина (*TAZ*), *ZASP* (*LDB3*), регуляторной лёгкой цепи миозина-2 (*MYL2*), лёгкой цепи миозина-3 (*MYL3*) на платформе Ion Torrent с использованием панели олигопраймеров AmpliSeq с последующим секвенированием по Сенгеру. Морфологическое исследование миокарда выполнено 22 боль-

ным, в т.ч. 14 ЭМБ, 1 интраоперационная биопсия, 3 исследования эксплантационного сердца, в т.ч. два после ЭМБ, и 6 аутопсий, в т.ч. одна после ЭМБ.

Лечение и исходы. Пациентам назначалась стандартная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН), больным с верифицированным по результатам морфологического/комплексного обследования миокардитом — его базисная терапия (противовирусная, иммуносупрессивная, их сочетание). Конечные точки исследования включали частоту оправданных срабатываний дефибрилляторов, летальность, показатель “смерть + трансплантация”. Средний срок наблюдения составил 15 [5;40] мес.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 23. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее \pm одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при p<0,05.

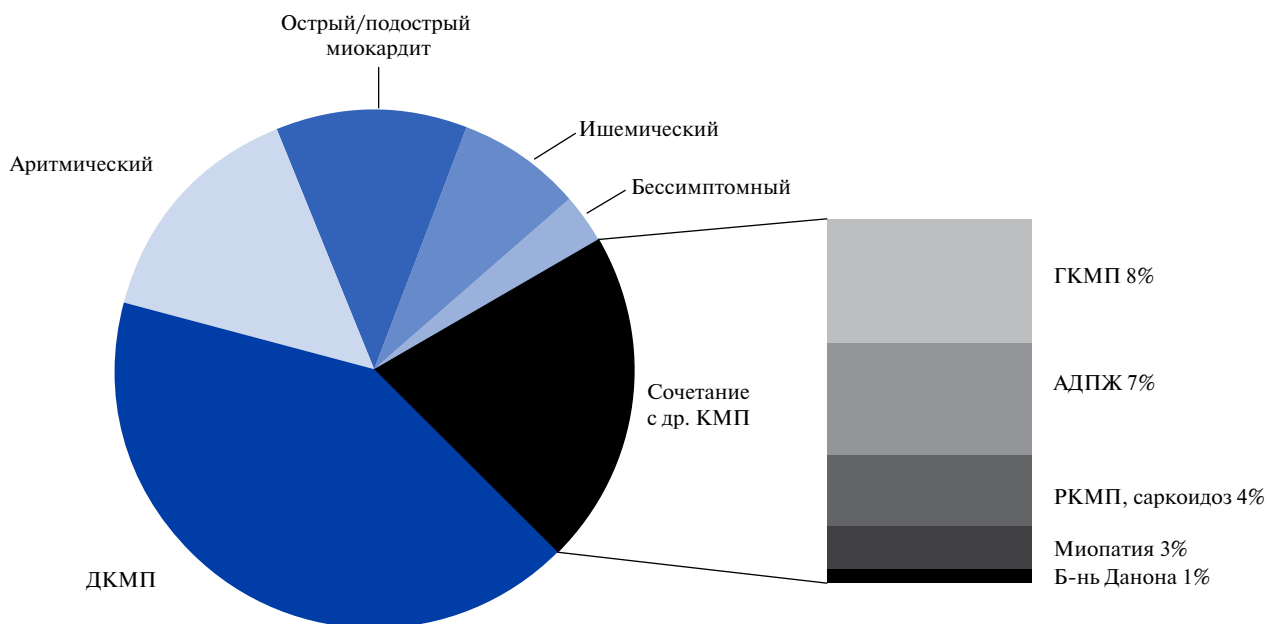


Рис. 1. Клинические варианты (формы) НКМ.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и РНЦХ им. Б. В. Петровского. Согласия на проведение исследования у пациентов получены.

Результаты

Общая клиническая характеристика больных с НКМ. Большинство пациентов (96, 82,7%) имели признаки ХСН, почти половина из них — ПА стадии (43,1%); преобладали 2 и 3 функционального класса (ФК) (табл. 1). Средние ЭхоКГ параметры свидетельствовали о преимущественной дилатации левых камер и снижении сократимости: фракция выброса (ФВ) ЛЖ составила 38,6%. Почти у половины пациентов выявлена желудочковая экстрасистолия (ЖЭ, более 500 в сут.). Желудочковая тахикардия (ЖТ) чаще была неустойчивой, но у 9,5% регистрировалась и устойчивая ЖТ, в т.ч. по типу “пируэт”. Мерцательная аритмия (МА) отмечена почти у трети больных: пароксизмальная — у 15,5%, персистирующая — у 8,6%, постоянная — у 8,6%. Из нарушений проводимости чаще других встречалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ, 18%). У трети больных имелись проявления ишемии: стенокардия 1-3 ФК у 20,7%, инфаркт (некроз) миокарда у 13,8%. У 22,4% выявлены внутрисердечный тромбоз и/или эмболии.

О семейной форме кардиомиопатии можно думать у 24 пациентов (22%). Сочетание НКМ с врожденными пороками сердца диагностировано у 11 пациентов (9,5%): 4 имели дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), по одному — изолированный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и сочетание ДМЖП со стенозом выходного отдела правого желудочка (ПЖ), 1 — надклапанный стеноз лёгочной артерии, 1 — гипоплазию устья аорты, 1 — персистирующую левую верхнюю полую вену, 1 — функционально двустворчатый аортальный клапан с аортальной недостаточностью II-III степени в сочетании с частичным аномальным дренажом легочных вен.

Среди больных с ПТ врожденные пороки сердца отмечены у 4 (9,5%): 1 — ДМЖП, 1 — аномалия дуги аорты и ее ветвей, 1 — открытый артериальный проток, 1 — функционально двустворчатый аортальный клапан, аортальная недостаточность II степени, 1 — открытое овальное окно.

По результатам ДНК-диагностики патогенные мутации выявлены у 12 больных (10,3%) в генах *MyBPC3*, *MYH7*, *TTN*, *DSP*, *DES*, *LAMP2*; варианты с неустановленным клиническим значением (VUCS) в генах *MyBPC3*, *MYH7*, *ACTC1* — у 6 больных (3,8%). У многих ДНК-диагностика продолжается.

Характеристика отдельных клинических форм НКМ. В соответствии с предложенной ранее классификацией [10] выделены 6 клинических вариантов (форм, сценариев диагностики) НКМ: бессимптомный (n=2, 1,7% всех больных регистра), аритмический — НКМ под маской идиопатических аритмий (n=18, 15,5%), НКМ под маской ишемической болезни сердца (ИБС) (n=8, 6,9%), НКМ у больных с картиной дилатационной кардиомиопатии (ДКМП, n=49, 42,2%), НКМ у больных с острым/подострым миокардитом (n=14, 12,1%) и в сочетании с другими первичными кардиомиопатиями (n=25, 21,6%) — гипертрофической (ГКМП), рестриктивной (РКМП),

Таблица 2

Характеристика групп пациентов с разными клиническими вариантами НКМ

Сценарий	Бессимптомный	Аритмический	Ишемический	ДКМП/хр. миокардит	Острый/подострый миокардит	Сочетание с другими КМП
N	2	18	8	48	14	25
Возраст	36,5±7,7	43,8±17,1	53,5±16,45	49,1±15,0	44,0±12,8	42,3±14,5
Муж./жен.	1/1	11/7	5/3	32/17	8/6	10/15
ФВ, %	48,0±9,9	53,4±9,0	48,0±10,8	33,3±10,5	29,3±11,6	40,5±15,5
КДР, см	5,3±1,0	5,4±0,5	5,7±0,5	6,5±0,8	6,3±0,7	5,6±0,7
ФК ХСН	0	0 [0;1]	1,5 [1;3]	2,5 [2;3]	2,75 [1,75;3,62]	2 [1;3]
ЖТ	0	6 (33,3%)	2 (25,0%)	23 (46,9%)	8 (57,1%)	18 (72,0%)
Тромбоз и эмболии	0	2 (11,1%)	2 (25,0%)	11 (22,4%)	7 (50,0%)	4 (16,0%)
ИМ/некроз миокарда	0	0	2 (25,0%)	6 (12,2%)	5 (35,7%)	3 (12,0%)
Миокардит	0	6 (33,3%)	0	28 (57,1%)	14 (100%)	12 (48,0%)
Имплант. устройства	0	5 (27,8%)	1 (12,5%)	18 (36,7%)	3 (21,4%)	14 (56,0%)
Трансплантация	0	0	0	2 (4,1%)	0	4 (16,0%)
Смерть	0	0	0	6 (12,2%)	4 (28,6%)	6 (24,0%)

аритмогенной дисплазией ПЖ (АДПЖ), первичной миодистрофией, саркоидозом сердца, болезнью Данона (рис. 1). Среди структурно-функциональных фенотипов преобладал дилатационный. На основании комплексного обследования, включавшего морфологическое исследование миокарда, миокардит диагностирован у 51,7% больных с разными формами НКМ, в т.ч. у 33,3% пациентов с аритмической формой, у 57,1% — с ДКМП, и у 48% при НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями.

При бессимптомном варианте не наблюдалось нарушений ритма, эмболий, неблагоприятных исходов, ФВ ЛЖ была несколько снижена (табл. 2). НКМ выявлен случайно: мужчина 42 лет обследовался по поводу повышения АД до 160 и 100 мм рт.ст., у женщины 31 года одновременно с НКМ диагностирована болезнь Такаюсу, НКМ подтвержден при ЭхоКГ и МСКТ. Вариант наиболее редкий, что может быть обусловлено преобладанием в стационаре тяжелых больных.

При НКМ под маской “идиопатических” нарушений ритма аритмии с самого начала выходят на первый план и являются не только основным поводом для обращения к кардиологу, но и ведущим объективным проявлением болезни. Средний возраст больных составил 43,8±17,1 лет, мужчины преобладали (61,1%). Размеры камер сердца оставались близки к норме (табл. 2), было несколько увеличено левое предсердие (ЛП) (в среднем 63,0 [58,0;86,0] мл, у больных с мерцательной аритмией (МА) 65,0 [58,0;97,0] мл, без МА — 60,5 [53,5;67,5] мл. МА оказалась наиболее частым видом аритмии (n=7, 38,8%); ЖЭ была основным нарушением ритма у 6 больных (33%); неустойчивая ЖТ отмечена у 5 (27,7%) пациентов, в т.ч. по типу “пируэт” в анамнезе у одной больной. Случаев полной блокады ЛНПГ в этой



Рис. 2 (а, б, в, г, д). Результаты визуализирующих исследований у больных с различными клиническими формами НКМ.

Примечание: а — МСКТ сердца больного 21 года с желудочковой экстрасистолией (ФВ 45-50%, симптомов ХСН нет, VUCS в гене *MYH7*); б — МСКТ сердца и ЭхоКГ пациентки 21 года с отягощенным семейным анамнезом (синдром Марфана у матери), синдромом ДКМП, патогенной мутацией в гене *MYH7*; в — МРТ сердца больной 35 лет с постепенной трансформацией ГКМП (толщина межжелудочковой перегородки до 16 мм) в НКМ, патогенная мутация в гене *MyBPC3*; г — ЭхоКГ больного 42 лет с перенесенным инфарктом миокарда, формированием тромбированной аневризмы ЛЖ (стрелка) и интактными коронарными артериями; д — МСКТ сердца больной 40 лет с аритмической формой НКМ (частая ЖЭ), ВИЧ-инфекцией, небактериальным тромбоэндокардитом (стрелка).

группе не было, атриовентрикулярная (АВ) блокада отмечена в 16% случаев, синдром слабости синусового узла (СССУ) — в 22%.

В одном случае (у больного с пароксизмальной МА без терапии) в анамнезе выявлялся тромбоз ушка ЛП, ещё у одной больной — массивный тромбоз ЛЖ в рамках сочетания НКМ с небактериальным (марантическим) тромбоэндокардитом, ассоциированным

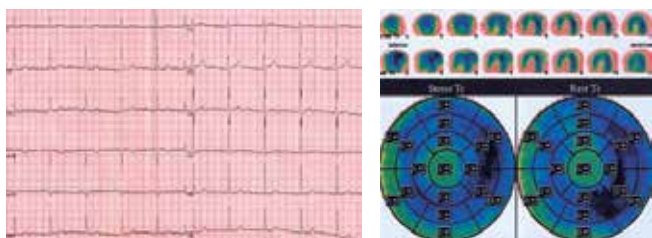


Рис. 3. Результаты инструментального обследования больной 46 лет с ишемическим вариантом НКМ.

Примечание: слева — ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (двухфазные зубцы Т в отв. V_3-V_4). Справа — скintiграфия миокарда (зеленый цвет — дефект перфузии); исследование выполнено в отделении радионуклидной диагностики УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. С.П. Паша). Коронарные артерии интактны. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с ВИЧ-инфекцией (рис. 2д). Кроме того, в результате комплексного неинвазивного обследования у трети б (33,3%) больных подтвержден диагноз миокардита. Одному больному установлен имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), с оправданным срабатыванием по поводу ЖТ, электрокардиостимулятор (ЭКС) установлен четверым по поводу АВ-блокады и синдрома слабости синусового узла (СССУ). Необходимость в назначении амиодарона возникла у 5 больных (27,7%). В 33,3% назначены антикоагулянты. Предпринимались попытки радиочастотной абляции (РЧА) у троих — у одного пациента по поводу ортодромной тахикардии (синдром WPW), в раннем послеоперационном периоде отмечено появление частой ЖЭ; у второго пациента с частой ЖЭ через 11 мес. после проведения РЧА зафиксирован пароксизм трепетания предсердий, купированный электроимпульсной терапией; у пациента с МА — с эффектом.

Семейный анамнез отягощен у 5 пациентов: во всех случаях у родственников эта была внезапная смерть либо верифицированный НКМ (случаев тяжелой ХСН не было). Так, пациент 64 лет долгое время оставался бессимптомным, диагноз НКМ поставлен ему только после внезапной смерти сына и развития ЖЭ. Патогенных мутаций на данный момент не выявлено ни у кого из больных с семейной формой. У двух пациентов без отягощенного семейного анамнеза выявлен VUCS в гене *MYH7* (рис. 2а).

НКМ может протекать **под маской ИБС** — один из самых своеобразных и редких клинических вариантов НКМ. В эту группу вошли только те больные, диагноз ИБС у которых действительно представлялся наиболее вероятным (хотя ставился он ранее и многим другим). Средний возраст больных составил $53,5 \pm 16,5$ лет и был несколько выше, чем у остальных пациентов с НКМ, что способствовало ошибочной диагностике. Проявлениями ишемии были боли ангинозного характера (стенокардия у 50%, в т.ч. 2 и 3 ФК), ишемическая депрессия сегмента ST при

нагрузке, инфаркт (некроз) миокарда у двоих, в том числе с неизмененными по данным коронарографии артериями у одного из них (рис. 2г, рис. 3). Большинство пациентов с некрозом миокарда, развившимся вследствие миокардита либо тромбоэмболии, в данную группу не вошли, поскольку у них он не был главным проявлением НКМ. Исследование коронарных артерий проведено всем больным, значимый атеросклероз коронарных артерий имелся у двоих.

Симптомы ХСН отмечены у 75% больных, однако тяжелой систолической дисфункции не было (средняя ФВ 48%, табл. 2). Желудочковые аритмии были не так часты: по 25% больных имели ЖЭ и неустойчивую ЖТ, МА не отмечена ни разу. Стабильные отрицательные зубцы Т на ЭКГ отмечены у 3 больных, зоны гипокинезии при ЭхоКГ — у 5. ИКД имплантирован одной больной с ишемическим вариантом НКМ. Антиагреганты (аспирин) получает половина больных, варфарин назначен постинфарктному пациенту с тромбом в верхушке ЛЖ и ФВ 36% (наихудшей в этой группе). Никто из пациентов не умер. Семейный анамнез у большинства не отягощен, у дочери одной пациентки выявлена ПТ миокарда ЛЖ. Мутации в этой группе на данном этапе не выявлены. Таким образом, этот вариант характеризуется относительно благоприятным течением с преобладанием симптомов микроваскулярной ишемии над другими, более типичными проявлениями некомпактной кардиомиопатии (аритмиями, тромбоэмболиями, ХСН).

Наиболее часто НКМ выявлялся у больных с синдромом ДКМП (рис. 2б). Средний возраст больных составил 49 лет, преобладали мужчины (табл. 1). Симптомы ХСН имелись у всех больных, преимущественно ПА-ПБ стадии, 2 и 3 ФК, средняя ФВ составила 33,3%, средний КДР — 6,5 см. Почти у половины больных ($n=23$, 46,9%) зафиксированы ЖЭ, неустойчивая ЖТ ($n=23$, 46,9%), в том числе по типу “пируэт” в анамнезе у одной пациентки. Устойчивой ЖТ не наблюдалось. МА зафиксирована у трети больных ($n=17$, 34,7%), пароксизмальная и персистирующая форма по 12,2%, постоянная — у 10,2%. У 12 больных (24,5%) развилась полная блокада ЛНПГ.

Для данного варианта НКМ были типичны тромбоэмболические осложнения ($n=8$, 16,3%) — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у четверых; инфаркт миокарда (вероятнее всего, эмболического генеза) у двоих; *amaurosis fugax* вследствие эмболии в центральную артерию сетчатки; эмболия в почечную артерию. Внутрисердечный тромбоз выявлен у 9 (18,8%) больных. Более чем у половины больных диагностирован также миокардит ($n=28$, 57,1%), который в 10 случаях верифицирован морфологически. У 4 больных развился инфаркт (некроз) миокарда: у 2 при интактных коронарных артериях, у 2 на фоне значимых стенозов по данным

коронарографии. ИКД имплантирован 16 пациентам, оправданные шоки отмечены у 2 из них. Шестеро больных умерли (12,2%), двоим успешно проведена трансплантация сердца.

Семейный анамнез отягощён у 8 больных данной группы. На сегодня выявлено две патогенные мутации (в генах *DSP* и *TTN*) и один *VUCS* в гене *MyBPC3*. У больного с мутацией в гене *TTN* известно о наличии НКМ у брата.

НКМ не был ранее диагностирован и стал находкой у больных с **острым или подострым миокардитом**, определявшим картину заболевания. Средний возраст составил 44 года, преобладали мужчины (табл. 1). В этой группе отмечена наиболее низкая исходная ФВ, у 11 из 14 больных (78,6%) она была ниже 35%. Диагноз миокардита сомнений не вызывал: в его пользу свидетельствовали острое начало и четкая связь с ОРВИ, быстрое развитие тяжелой декомпенсации (ХСН 3-4 ФК, средняя ФВ 29,3%, КДР ЛЖ 6,25 см) в сочетании с жизнеугрожающими аритмиями (частая ЖЭ у 43%, неустойчивая ЖТ у 8 из 14 больных (57,1%), устойчивая ЖТ и АВ-блокада II-III степени у одного); признаки выпотного перикардита у 3, обнаружение в крови генома вируса Эпштейна-Барр у 3, субэпикардальное отсроченное накопление при МРТ/МСКТ; высокие титры антикардиальных антител. В то же время пароксизмальная МА успела развиться лишь у 2 больных (18,2%), что подтверждало остроту декомпенсации. Диагноз активного миокардита подтвержден морфологически у 7 больных (50%), геном парвовируса В19 выявлен в миокарде у 2 из них.

У всех пациентов самочувствие и переносимость нагрузок оставались хорошими или удовлетворительными непосредственно до ОРВИ (отмечена в дебюте болезни у 8 больных), т.е. НКМ практически себя не проявлял. Лишь троим больным ранее выполнялась ЭхоКГ, заподозрена ГКМП, однако ФВ оставалась нормальной. ЭКГ была значительно изменена, однако давность этих изменений неизвестна: характерны признаки гипертрофии ЛЖ (n=8, 57,1%), недостаточное нарастание зубцов R (n=7, 50%), низкий вольтаж QRS и патологические зубцы Q (n=3, 27,3%), отрицательные зубцы T (n=7, 50%), подъем сегмента ST (n=3, 21,4%). Характерным проявлением миокардита на фоне НКМ было развитие острого инфаркта (некроза) миокарда у 5 больных, у четверых при интактных коронарных артериях, чему способствовали тромбозы микрососудов с усугублением расстройств микроциркуляции (рис. 4). Четверо пациентов данной группы умерло, в т.ч. двое внезапно на фоне инфаркта, одна от терминальной ХСН. У одной больной выявлены мутация и *VUCS* в гене *MyBPC3*, семейный анамнез не отягощён.

Довольно часто некомпактный слой миокарда (достигающий критериев НКМ) выявлялся у боль-

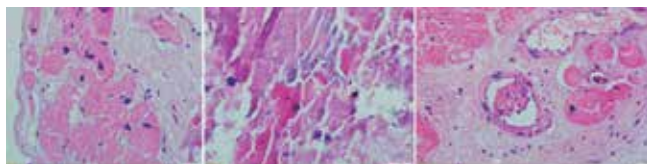


Рис. 4. Эндомиокардиальная биопсия ПЖ у больного с НКМ и миокардитом. Окраска гематоксилин-эозином, большое увеличение. Периваскулярная и межучучная инфильтрация лимфоцитами, некроз, тромбоваскулит, умеренный мелкоочаговый кардиосклероз. Геном кардиотропных вирусов методом ПЦР в миокарде не выявлен. Микропрепараты и заключение — проф. Е.А. Коган.

ных с **другими первичными кардиомиопатиями** (рис. 2в). Это второй по частоте вариант НКМ: он диагностирован у 25 человек, средний возраст которых составил 42 года, преобладали женщины. В группу вошли 9 пациентов с сочетанием ГКМП и НКМ, 8 — с сочетанием достоверной или вероятной АДПЖ и НКМ, 4 — с сочетанием РКМП и НКМ (в одном случае — саркоидоза сердца), 3 — с сочетанием НКМ и первичной миодистрофии и один — с болезнью Данона и НКМ. Семейный анамнез отягощен у 10 больных (40%). Патогенные мутации выявлены у 9, ещё у двоих — *VUCS* (суммарно 44%, наибольший процент мутаций среди всех вариантов НКМ), в т.ч. мутации в генах *MyBPC3* (больные с ГКМП, РКМП и вероятной АДПЖ), *MYH7* (у той же больной с АДПЖ), *DES* (2 больных с миодистрофией) и *LAMP2* (пациент с болезнью Данона). При этом миокардит диагностирован у 12 больных (48%), в т.ч. верифицирован морфологически у 4 (16%, рис. 4).

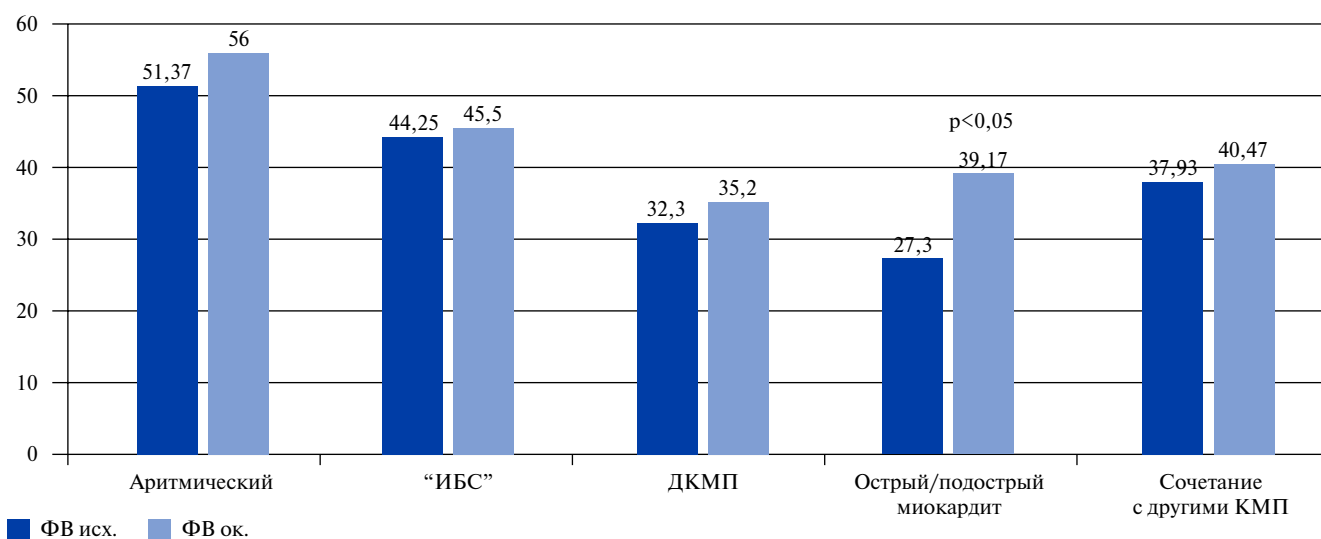
Клинически им были свойственны выраженная ХСН (у 80%), преимущественно ПА и ПБ стадии, 2 и 3 ФК, в сочетании с агрессивными желудочковыми аритмиями — ЖЭ (68%), неустойчивой и устойчивой ЖТ (44 и 32%), в т.ч. клиническая смерть (успешная реанимация в двух случаях) у троих, таблица 2. Дефибрилляторы имплантированы 13 больным, оправданные шоки ИКД зафиксированы у 6; умерший внезапно больной с АДПЖ, НКМ и миокардитом от замены стимулятора на ИКД отказывался. В то же время у 41,7% пациентов выявлена МА. Тромбоэмболические осложнения развились в 16% — у одной больной с ГКМП наличие НКМ осложнилось развитием эмболического инфаркта и инсульта, которые стали причиной смерти. ОНМК эмболического генеза развился у 2 пациентов, некроз миокарда — у 1. Причинами смерти 6 больных были внезапная аритмическая смерть у 2, ОНМК у 1; сочетание ОНМК и инфаркта у 1, геморрагический ОНМК после трансплантации, терминальная ХСН с пневмонией. Еще 3 больным трансплантация сердца выполнена успешно. Таким образом, частота неблагоприятных исходов составила 36%.

Таблица 3

Частота назначения основных кардиотропных препаратов и иммуносупрессивной терапии у больных с различными клиническими вариантами НКМ и ПТ ЛЖ

Клинический вариант	Бессимптомный	Аритмический	ИБС	ДКМП	Острый/подострый миокардит	Сочетание с другими КМП	ПТ
Ингибиторы АПФ	0	33,3%	25,0%	79,6%	85,7%	40,0%	47,6%
β-блокаторы	0	44,4%	50,0%	79,6%	85,7%	56,0%	73,8%
Спиронолактон/эплеренон	50,0%	0	25,0%	73,5%	85,7%	64,0%	47,6%
Амиодарон	0	22,2%	37,5%	44,9%	50,0%	52,0%	35,7%
Варфарин/НОАК	0	33,3%	25,0%	57,1%	71,4%	40,0%	19,0%
Аспирин	0	11,1%	37,5%	16,3%	7,1%	20,0%	11,9%
ИСТ	0	27,8%	0	42,9%	64,3%	28,0%	35,7%

Сокращения: НОАК — новые оральные антикоагулянты, ИСТ — иммуносупрессивная терапия.



■ ФВ исх. ■ ФВ ок.

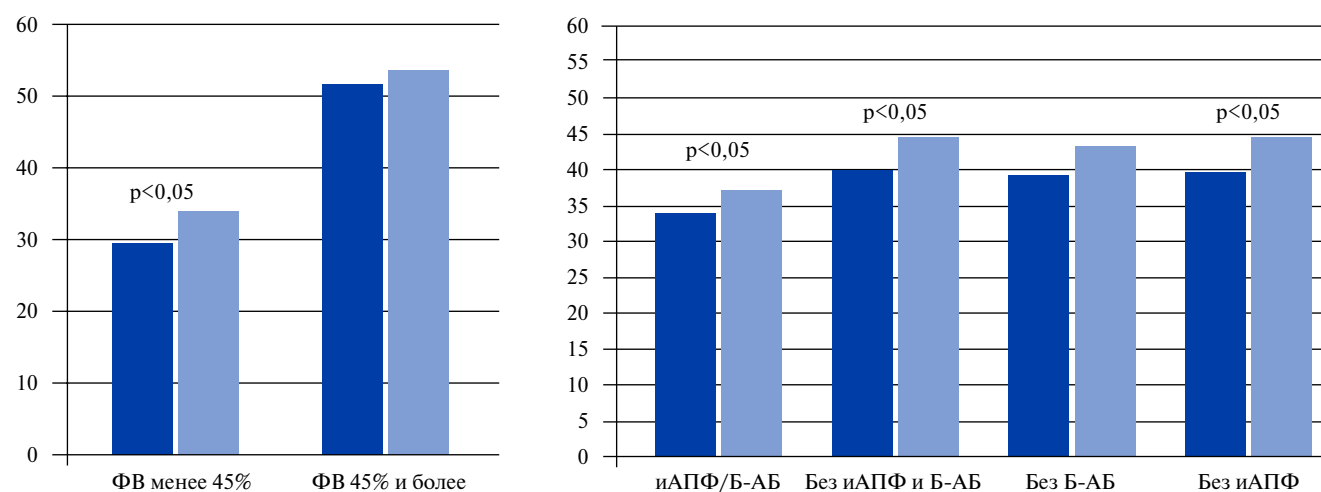


Рис. 5. Динамика ФВ у больных с НКМ в зависимости клинической формы (верхний ряд), наличия систолической дисфункции и объема терапии (нижний ряд).

Динамика структурно-функциональных показателей при различных клинических формах НКМ. Медикаментозное лечение пациентов с различными клиническими формами НКМ, а также с ПТ ЛЖ представ-

лено в таблице 3. При анализе динамики ФВ и КДР ЛЖ у больных с различными вариантами НКМ достоверное возрастание ФВ отмечено только в группе больных с острым/подострым миокардитом

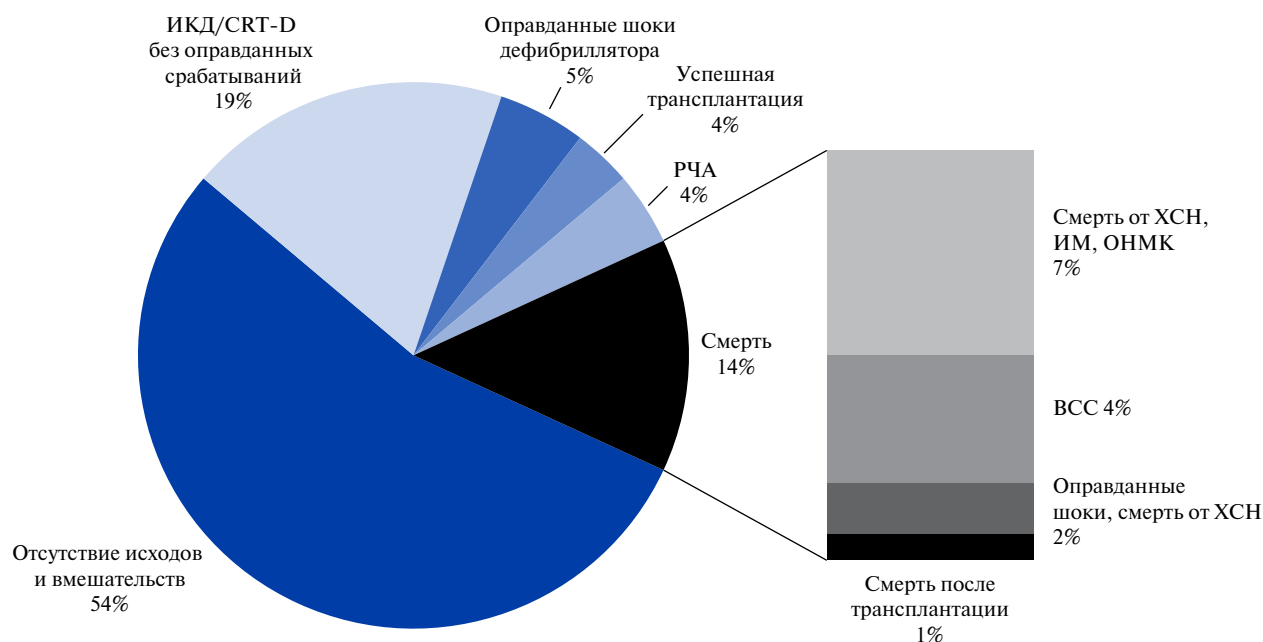


Рис. 6. Исходы и вмешательства у больных с НКМ.

(от 27,3% до 39,2%, $p < 0,05$, рис. 5). Отличия этой группы от остальных состоят именно в присоединении миокардита, который в большинстве случаев активно лечили, наряду с проведением терапии ХСН, а также в наименьшей исходной ФВ (табл. 2), что в сочетании с остротой развития декомпенсации обеспечило хорошие результаты лечения. Однако и при всех остальных клинических формах выявлен недостоверный прирост ФВ: при среднем сроке наблюдения 15 мес. не отмечено тенденции к прогрессированию систолической дисфункции у больных с НКМ, рисунок 5.

Исходы и вмешательства в целом среди больных регистра (рис. 6). ИКД установлены 28 больным (24%), у 6 человек (21% больных с устройствами или 5% из всего числа больных) зафиксированы оправданные шоки. РЧА проведена в 4,3%. У половины больных на данный момент исходов и вмешательств не отмечено. Летальность среди всех больных с НКМ при среднем сроке наблюдения 15 мес. составила 14% (16 больных). Трансплантация сердца выполнена 6 больным (в связи с терминальной ХСН пятерым и в связи с массивным внутрисердечным тромбозом на фоне некурабельной мерцательной тахикардии одной). Среди причин смерти на первом месте стоят терминальная ХСН (7 больных, непосредственной причиной смерти стали пневмония и экстренная абдоминальная операция у двух больных) и внезапная аритмическая смерть у 6. Одна смерть развилась вследствие эмболического инфаркта миокарда и инсульта, ещё одна после ОНМК, одна после трансплантации сердца.

Сравнительная характеристика больных с повышенной трабекулярностью ЛЖ. Больше половины

больных с ПТ ЛЖ (57,14%) имели признаки ХСН, в т.ч. 26,2% — ПБ стадии, 9,5% — I стадии и 19,0% — ПА стадии, 1ФК по NYHA — 9,6%, 2ФК — 23,8%, 3ФК — 21,4%, 4ФК — 2,4%. В сравнении с НКМ выраженность ХСН в целом оказалась достоверно меньше (табл. 1). Средние ЭхоКГ параметры у больных, как и при НКМ, отражали дилатацию преимущественно левых отделов, однако степень ее была несколько меньше, а ФВ — недостоверно выше (44,6%). Практически в 2 раза реже встречались устойчивая и неустойчивая ЖТ (в одном случае это была тахикардия типа “пируэт” с трансформацией в фибрилляцию желудочков, купированная электроимпульсной терапией), а также МА, которая выявлена лишь у 4 пациентов (трепетание предсердий — еще у двоих). Полная блокада ЛНПГ выявлена у 7,1%, АВ-блокада (I-III степени) у 21,5%, СССУ у одного (2,4%).

Проявлений ишемии миокарда в данной группе почти не наблюдалось — стенокардия отмечалась у одного больного, клиника инфаркта миокарда развилась лишь у больной с синдромом Чардж-Стросса при интактных коронарных артериях. Внутрисердечный тромбоз выявлен у двоих, тромбоэмболические осложнения оказались нехарактерными для пациентов данной группы (кроме одной больной с рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии).

Семейный анамнез по кардиомиопатиям отягощён у двух больных, в том числе у матери одной пациентки выявлен НКМ. Патогенных мутаций на данном этапе ДНК-диагностики не выявлено ни у кого, лишь VUCS в гене *MYH7* у одной больной.

В данной группе встретились все 6 клинических вариантов (форм, сценариев диагностики), выделен-

ных при НКМ: бессимптомный (n=1, 2,4%), аритмический у 13 больных (n=13, 31,0%), ишемический (n=1, 2,4%), синдром ДКМП (n=19, 45,2%), ПТ у больных с острым/подострым миокардитом (n=4, 9,5%) и в сочетании с другими кардиомиопатиями (n=3, 7,1%) — катехоламин-индуцированной (в рамках двусторонней феохромоцитомы), ГКМП. Среди структурно-функциональных фенотипов преобладал, как и в группе НКМ, дилатационный с явлениями ХСН, ишемический вариант оказался наиболее редким. Миокардит диагностирован у половины больных (59,5%).

При оценке динамики у части больных (n=12) группы ПТ за срок 20,6±18,85 мес. наблюдения в среднем отмечено достоверное увеличение ФВ (от 39,9±14,96% до 44,42±13,57%, p=0,042), достоверной разницы в КДР ЛЖ не выявлено.

Клиническая классификация НКМ у взрослых. С учетом всего вышеизложенного предлагаем несколько переработанный и дополненный по сравнению с 2012г вариант нашей клинической классификации НКМ у взрослых:

1. Бессимптомный вариант.
2. Изолированный аритмический вариант (с миокардитом и без него):
 - изолированная мерцательная аритмия;
 - желудочковая экстрасистолия/неустойчивая ЖТ;
 - устойчивая ЖТ/фибрилляция желудочков/внезапная сердечная смерть;
 - сочетание желудочковых и наджелудочковых аритмий;
 - сочетание нарушений ритма и проводимости (блокады ножек, АВ-блокада).
3. Ишемический вариант:
 - микроваскулярная стенокардия (с миокардитом и без него);
 - инфаркт миокарда (эмболический, вследствие миокардита, атеросклероза);
 - сочетание микроваскулярной стенокардии и инфаркта миокарда;
 - ишемические проявления при сочетании НКМ и коронарного атеросклероза.
4. Тромбоэмболический вариант.
5. Острый/подострый миокардит у больных с некомпактным миокардом.
6. Синдром ДКМП (“некомпактная кардиомиопатия”):
 - с миокардитом;
 - без миокардита.
7. Некомпактный миокард в сочетании с др. кардиомиопатиями/пороками сердца:
 - с гипертрофической кардиомиопатией (и ее фенотипами);
 - с рестриктивной кардиомиопатией (первичной и вторичной);

- с АДПЖ;
- с системными миодистрофиями;
- с каналопатиями (синдром удлинненного интервала QT, Бругада и пр.);
- с врожденными пороками сердца (ДМПП, ДМЖП, стеноз легочной артерии и пр.).

Этиологические варианты синдрома НКМ:

1. Первичный (генетически детерминированный):
 - генетически верифицированный,
 - генетически не верифицированный.
2. Вторичный (вследствие тяжелой дисфункции миокарда)?

Классификация по степени выраженности некомпактного слоя:

1. Повышенная трабекулярность миокарда (соотношение от 1:1, но менее 1:2).
2. Некомпактный миокард (соотношение от 1:2 и более).

Обсуждение

В представленный регистр к настоящему времени включено 116 взрослых пациентов, собранных в течение 10 лет (с момента постановки нами первого диагноза НКМ) на базе одной, относительно небольшой терапевтической клиники. В 70% диагноз поставлен нами впервые, в остальных случаях больные направлены в клинику уже после выявления у них НКМ. В связи с этим в первую очередь заслуживает обсуждения вопрос о частоте НКМ как такового и об эффективности его диагностики. В общей популяции его частоту оценивают на уровне 0,05-0,25% в год, [12]. Однако при исследовании 1651 волонтера старше 40 лет без кардиологического анамнеза, но с повышенным уровнем ВПР частота выявления 3-х критериев НКМ составила 4,3%, а всех 4-х — 1,3% [13]. Среди пациентов с ДКМП частота выявления НКМ достигает 24% [14]. Эти цифры уже весьма близки к тому, с чем сталкиваемся мы, целенаправленно обследуя поток больных с “идиопатическими” нарушениями ритма, синдромом ДКМП и ХСН.

Число пациентов в нашем регистре сопоставимо с ведущими международными регистрами: австрийским (n=273 [3]), голландским (n=327 [15]), итальянским (n=113 [16]), японским (n=82 [17]), американским (n=121 [18]) и пр. Набор пациентов в одном центре дает несомненные преимущества с точки зрения унификации обследования и подходов к ведению больных, возможности длительного наблюдения; при этом риск гипердиагностики НКМ минимизировался благодаря проведению МРТ сердца в разных центрах; в спорных случаях оценка данных исследования проводилась специалистами разных центров с обсуждением и выработкой единого мнения. Очевидно, частота НКМ среди взрослых существенно выше, чем это принято считать — ошибки в диагнозе

НКМ достигают 90% [19], что делает особенно актуальным описание клинических вариантов (сценариев диагностики) НКМ.

В 2015г Towbin JA выделил следующие 7 подтипов НКМ с различными исходами: изолированный НКМ ЛЖ (бессимптомный вариант с нормальной функцией ЛЖ, 25% среди детей); изолированный НКМ ЛЖ с аритмиями; дилатационная, гипертрофическая, смешанная, рестриктивная формы НКМ ЛЖ; НКМ ЛЖ в сочетании с врожденными пороками сердца; правожелудочковый или бивентрикулярный НКМ [9]. Выделение бессимптомной и аритмической форм принципиально и согласуется с нашими данными — НКМ без очевидной дисфункции миокарда не есть основание для отказа от диагноза НКМ, эти формы также являются частью понятия “некомпактная кардиомиопатия”, которое нередко предлагают использовать лишь по отношению к НКМ с синдромом ДКМП.

В этой классификации Towbin JA полностью отсутствуют ишемические формы болезни (в т.ч. НКМ с инфарктом миокарда), хотя клинически они очень своеобразны и могут не иметь какого-либо определенного морфофункционального фенотипа; не упоминается миокардит, который оказывает существенное влияние, как на фенотип болезни, так и на ее течение и прогноз; не находят отражения пограничные формы, которые у значительной части больных могут рассматриваться как более мягкая форма НКМ (ПТ), а также возможность вторичного (приобретенного) синдрома НКМ, которую мы исключить не можем. Не упоминается и возможности сочетания НКМ с АДПЖ, а также с каналопатиями.

Больных с каналопатиями и НКМ мы почти не наблюдали, однако в литературе имеются указания на возможность сочетания НКМ с синдромом Бругада, особенно часто в японской популяции [20], синдромом удлиненного интервала QT, связанного с мутацией в гене α -субъединицы калиевого канала (*KCNQ1*) [21], с обусловленной мутацией в гене кардиального риадинового рецептора (*RYR2*) полиморфной катехоламинергической тахикардией [22], поэтому такие варианты мы тоже внесли в классификацию. В педиатрической практике классификация несколько упрощена и включает изолированный (22,6% из 155 детей с НКМ), дилатационный (58,7%), гипертрофический (11,0%), рестриктивный (1,9%) и промежуточный (7,7%) фенотипы, [23]. В австрийском регистре выделены те же 4 основных фенотипа без рестриктивного с частотой 29%, 46%, 8% и 17% [3]. В целом эти соотношения очень близки к нашим.

Towbin JA считает все указанные варианты формами самого НКМ, некомпактной кардиомиопатии, и не расценивает их как простые сочетания. Мы считаем, что у больных с ГКМП (в т.ч. ее фенотипами — болезнью Данона, например) и РКМП (в т.ч. ее

вторичными формами, РКМП в рамках больших генетических синдромов — например, синдрома Нунан), а также ДКМП в рамках АДПЖ, первичных миодистрофий можно говорить о сочетаниях двух кардиомиопатий. Сказать, в какой степени одна мутация может определять сразу весь фенотип, очень сложно. Однако именно у больных с сочетанием НКМ и других кардиомиопатий оказалась наибольшей частота семейных форм и доля саркомерных мутаций, что подтверждает единство их патогенеза. В японском регистре НКМ доля саркомерных мутаций составила 27% [17], в голландском — 71% среди тех 32% больных, у которых верифицированы мутации [15]. У больных с ПТ нами тоже выявлен VUCS в саркомерном гене, отмечены случаи семейной кардиомиопатии.

У пациентов с семейной формой НКМ можно проследить некоторые закономерности в наследовании фенотипа: у больных с аритмическим вариантом НКМ в семьях наблюдались только случаи внезапной смерти (не ХСН), у пациентов с фенотипом ДКМП — смерти от ХСН и, предположительно, внезапные смерти (что типично и для больных с выраженной ХСН). В семьях с 6 формой (НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями) отмечены не только случаи внезапной смерти и смерти от ХСН, но и сочетания ГКМП (у более молодых родственников) и НКМ (у более старших) в одной семье, а также постепенная трансформация фенотипа ГКМП в НКМ у одного и того же больного. Эти факты говорят о несомненной генетической предрасположенности к развитию той или иной клинической формы НКМ.

С другой стороны, существенным модификатором картины болезни является миокардит. В литературе описания сочетаний НКМ с миокардитом единичны [24, 25]. Существует мнение, что при миокардите НКМ вторичен и уходит по мере разрешения миокардита. Однако наши данные говорят о том, что признаки НКМ сохраняются даже при успешном лечении морфологически верифицированного миокардита, первичная природа НКМ у части больных доказана обнаружением патогенных мутаций [7]. В то же время успешное лечение миокардита давало возможность существенно улучшить статус больных с НКМ (включая достоверное возрастание ФВ). У больных без миокардита такого резерва для улучшения не было.

Тем не менее, небольшое и недостоверное возрастание ФВ отмечено нами при всех прочих клинических формах (без недавнего миокардита). При этом из анализа исключались больные, быстро выбывшие из регистра в связи со смертью или выполнением трансплантации сердца. Важно отметить, что некоторое улучшение отмечено не только у пациентов с синдромом ДКМП (с ФВ <45%), но и у исходно более благополучных больных (с ФВ более 45%), а также

у больных с ПТ. В задачу исследования не входила оценка эффективности медикаментозной терапии у больных с умеренно сниженной и нормальной ФВ, однако проведенный нами анализ динамики структурно-функциональных показателей показал, что как минимум неназначение β -блокаторов препятствовало достоверному приросту ФВ.

Таким образом, выявлены три фактора, которые оказывали влияние на степень улучшения структурно-функциональных параметров у больных с НКМ: выраженность исходной дисфункции; наличие или отсутствие миокардита; назначение/неназначение ингибиторов АПФ и/или β -блокаторов. Важным результатом представляется отсутствие достоверного ухудшения во всех подгруппах больных НКМ, которому, как считается, свойственно неуклонно прогрессирующее течение. В литературе имеются сведения о стабильном течении т.н. изолированного (без систолической дисфункции) НКМ [26], однако таких пациентов в нашем регистре явное меньшинство. Наиболее типичными вариантами динамики были либо умеренное улучшение, либо стабилизация состояния. У части больных нами отмечено также небольшое снижение исходно нормальной ФВ.

Показатель “летальность+трансплантация” в нашем регистре был высоким (18% за 15 мес. наблюдения), однако сопоставимым с европейскими данными (31% за 7 лет наблюдения, [3]). Во всяком случае, можно говорить о том, что современная комплексная медикаментозная терапия в сочетании с хирургическими методами лечения способна в значительной степени сдерживать прогрессирование дисфункции миокарда.

Заключение

НКМ может быть выявлен у пациента любого возраста как с диагностированным ранее заболеванием сердца (ИБС, гипертоническая болезнь, врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардит и пр.), так и в отсутствие всяких симптомов. Отягощенный семейный анамнез и патогенные мутации не являются обязательными для диагностики НКМ и на сегодняшний день выявляются у меньшей части

больных с достоверным НКМ (22% и 10%, соответственно, VUCS еще в 4%). Клинически НКМ может протекать в бессимптомной форме (обнаруживается случайно — 1,7%), под маской “идиопатических” аритмий — 15,5%, ИБС (стенокардии, инфаркта миокарда) — 6,9%, синдрома ДКМП — 42,2%, может быть впервые диагностирован у больных с тяжелым острым/подострым миокардитом (12,1%) и другими генетически детерминированными кардиомиопатиями (ГКМП, РКМП, АДПЖ, системные миодистрофии и пр.) — 21,6%. С учетом выявленных мутаций и данных семейного анамнеза можно предполагать генетическую обусловленность той или иной формы НКМ. У больных с повышенной трабекулярностью левого желудочка (не достигающей критериев НКМ) в целом отмечаются сходные клинические варианты при менее выраженной степени дисфункции миокарда, более редких жизнеугрожающих аритмиях и эмболиях. При анализе динамики ФВ ЛЖ у больных с различными сценариями диагностики достоверное улучшение при назначении кардиотропной и базисной терапии отмечено только у больных с острым/подострым миокардитом (возрастание ФВ с $27,3 \pm 12,12\%$ до $39,2 \pm 9,13\%$, $p < 0,05$). При всех клинических формах с возрастанием ФВ ассоциировались выраженная исходная систолическая дисфункция (ФВ $< 45\%$) и использование β -адреноблокаторов. Летальность в группе НКМ при среднем сроке наблюдения 15 мес. составила 14% (16 больных) и была связана с прогрессирующей ХСН, эмболиями, внезапной аритмической смертью, что доказывает не очень благоприятный прогноз при НКМ и оставляет перспективы для улучшения прогноза.

Благодарности. Авторы выражают благодарность специалистам по лучевой диагностике, к.м.н. Н.В. Гагариной, к.м.н. С.А. Александровой, к.м.н. Е.А. Мершиной, проф. В.Е. Синицину, заведующей кафедрой патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проф. Е.А. Коган.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- 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.
- Stöllberger 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.
- Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction, cardiac phenotype, and neuromuscular disorders. *Herz*. 2018 Apr 6. doi:10.1007/s00059-018-4695-1.
- Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, et al. EORP Cardiomyopathy Registry Investigators. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1784-93. doi:10.1093/eurheartj/ehx819.
- Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Fail Clin*. 2008; 4(3):235-45. doi:10.1016/j.hfc.2008.02.007.
- Blagova OV, Nedostup AV, Pavlenko EV, et al. Myocardial infarction as typical presentation of noncompaction cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(10):80-92. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Павленко Е.В., и др. Инфаркт миокарда как типичное проявление некомпактной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(10):80-92. doi:10.15829/1560-4071-2016-10-80-92.
- Blagova OV, Pavlenko EV, Varionchik NV, et al. Myocarditis as a legitimate phenomenon in non-compaction myocardium: diagnostics, management and influence on outcomes. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):44-52. (In Russ.) Благова О.В., Павленко Е.В., Варичник Н.В., и др. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):44-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-44-52.

8. Towbin JA. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2010;6(4):453-69. doi:10.1016/j.hfc.2010.06.005.
9. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25. doi:10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
10. Blagova OV, Nedostup AV, Sedov VP, et al. Noncompaction myocardium as a primary phenomenon or consequence of myocardial dysfunction: clinical masks of the syndrome. *Kardiologija*. 2012;52(11):17-26. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома. *Кардиология*. 2012;52(11):17-27.
11. Polyak ME, Merzhina EA, Zaklyazminskaya EV. Non-compaction left ventricle myocardium: a symptom, syndrome or development variation? *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):106-13. (In Russ.) Поляк М.Е., Мершина Е.А., Заключьминская Е.В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):106-13. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
12. Engberding R, Stöllberger C, Ong P, et al. Isolated non-compaction cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(12):206-13 doi:10.3238/arztebl.2010.0206.
13. Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorcopulo C, et al. Left Ventricular Noncompaction: Anatomical Phenotype or Distinct Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2157-65. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.054.
14. Ronderos R, Avegliano G, Borelli E, et al. Estimation of Prevalence of the Left Ventricular Noncompaction Among Adults. *Am J Cardiol*. 2016;118(6):901-5. doi:10.1016/j.amjcard.2016.06.033.
15. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
16. Andreini D, Pontone G, Bogaert J, et al. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Noncompaction: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2166-81. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.053.
17. Takasaki A, Hirono K, Hata Y, et al. Sarcomere gene variants act as a genetic trigger underlying the development of left ventricular noncompaction. *Pediatr Res*. 2018;84(5):733-42. doi:10.1038/s41390-018-0162-1.
18. Miller EM, Hinton RB, Czosok R, et al. Genetic Testing in Pediatric Left Ventricular Noncompaction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(6). pii:e001735. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001735.
19. Bhat T, Lafferty J, Teli S, et al. Isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy diagnosed by transesophageal echocardiography. *Clin Med Insights Cardiol*. 2011;5:23-7. doi:10.4137/CMC.S6240.
20. Shoji M, Yamashita T, Uejima T, et al. Electrocardiography characteristics of isolated non-compaction of ventricular myocardium in Japanese adult patients. *Circ J*. 2010;74(7):1431-5.
21. Kharbada M, Hunter A, Tennant S, et al. Long QT syndrome and left ventricular noncompaction in 4 family members across 2 generations with KCNQ1 mutation. *Eur J Med Genet*. 2017;60(5):233-8. doi:10.1016/j.ejmg.2017.02.003.
22. Roston TM, Guo W, Krahn AD, et al. A novel RYR2 loss-of-function mutation (I485M) is associated with left ventricular non-compaction and atypical catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Electrocardiol*. 2017;50(2):227-33. doi:10.1016/j.jelectrocard.2016.09.006.
23. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Card Fail*. 2015;21(11):877-84. doi:10.1016/j.cardfail.2015.06.381.
24. Karaca O, Cakal B, Cakal SD, et al. Which one is Worse? Acute Myocarditis and Co-existing Non-compaction Cardiomyopathy in the Same Patient. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):OJ01. doi:10.7860/JCDR/2015/11774.6033.
25. Patil KG, Salagre SB, Itolilar SM. Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(3):261-3.
26. Shariati J, Schlosser T, Erbel R. [Noncompaction cardiomyopathy]. [Article in German] *Herz*. 2015;40(4):583-90. doi:10.1007/s00059-015-4233-3.