

**Некомпактный миокард у пациентов с гемохроматозом: феномен или кардиопатия?  
Роль магнитно-резонансной томографии и молекулярно-генетических методов исследований  
в диагностике**Мершина Е. А.<sup>1</sup>, Куликова О. В.<sup>2</sup>, Мясников Р. П.<sup>2</sup>, Лукина Е. А.<sup>3</sup>, Мешков А. Н.<sup>2</sup>, Киселева А. В.<sup>2</sup>, Пилиус П. С.<sup>1</sup>, Корецкий С. Н.<sup>2</sup>, Харлап М. С.<sup>2</sup>, Пономарев Р. В.<sup>3</sup>, Цветаева Н. В.<sup>3</sup>, Никулина О. Ф.<sup>3</sup>, Бойцов С. А.<sup>4</sup>, Синицын В. Е.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>2</sup>

В данной статье представлены результаты зарубежных исследований, посвященных проблеме высокой распространенности некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ) у пациентов с вторичным гемохроматозом (ВГ). А также клинические случаи пациентов с ВГ и НМЛЖ и сравнительный анализ данных визуализирующих исследований данных пациентов, с модифицированными современными критериями НМЛЖ и результатами молекулярно-генетического исследования (МГИ). У пациентов с ВГ сердца отмечается ремоделирование миокарда по типу НМЛЖ, генез которого с большой долей вероятности носит вторичный характер. С целью подтверждения данной гипотезы необходимо проведение проспективного наблюдения, в т.ч. включающего семейный скрининг и МГИ.

**Ключевые слова:** гемохроматоз, некомпактный миокард, ремоделирование, анемия, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, магнитно-резонансная томография.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Куликова О. В. — м.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мясников Р. П.\* — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Лукина Е. А. — профессор, д.м.н., зав. отделением орфанных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8774-850X, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Пилиус П. С. — врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики, ORCID: 0000-0001-7802-2734,

Корецкий С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Пономарев Р. В. — аспирант, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний, ORCID: 0000-0002-1218-0796, Цветаева Н. В. — с.н.с., к.м.н., врач-гематолог отделения орфанных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0977-215X, Никулина О. Ф. — н.с. к.м.н., врач-гематолог отделения орфанных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8123-7648, Бойцов С. А. — академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор; профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
andorom@yandex.ru

ВГ — вторичный гемохроматоз, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МГИ — молекулярно-генетическое исследование, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМ — некомпактный миокард, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Рукопись получена** 15.02.2020

**Рецензия получена** 12.03.2020

**Принята к публикации** 19.03.2020



**Для цитирования:** Мершина Е. А., Куликова О. В., Мясников Р. П., Лукина Е. А., Мешков А. Н., Киселева А. В., Пилиус П. С., Корецкий С. Н., Харлап М. С., Пономарев Р. В., Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Бойцов С. А., Синицын В. Е., Драпкина О. М. Некомпактный миокард у пациентов с гемохроматозом: феномен или кардиопатия? Роль магнитно-резонансной томографии и молекулярно-генетических методов исследований в диагностике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3759.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3759

**The non-compacted myocardium in patients with hemochromatosis: a phenomenon or cardiopathy?  
The role of magnetic resonance imaging and molecular genetics in diagnosis**Mershina E. A.<sup>1</sup>, Kulikova O. V.<sup>2</sup>, Myasnikov R. P.<sup>2</sup>, Lukina E. A.<sup>3</sup>, Meshkov A. N.<sup>2</sup>, Kiseleva A. V.<sup>2</sup>, Pilyus P. S.<sup>1</sup>, Koretsky S. N.<sup>2</sup>, Kharlap M. S.<sup>2</sup>, Ponomarev R. V.<sup>3</sup>, Tsvetaeva N. V.<sup>3</sup>, Nikulina O. F.<sup>3</sup>, Boytsov S. A.<sup>4</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>2</sup>

This article presents the results of studies on high prevalence of left ventricular non-compaction (LVNC) in patients with secondary hemochromatosis (SH). We also included case reports of patients with SH and LVNC and compared imaging data using modified modern criteria for LVNC and molecular genetic testing (MGT). In patients with cardiac hemochromatosis, left ventricular noncompaction is noted, the nature of which is most likely secondary. In order to confirm this hypothesis, a prospective observational study, including family screening and MGT, is required.

**Key words:** hemochromatosis, non-compacted myocardium, remodeling, anemia, cardiomyopathy, heart failure, magnetic resonance imaging.

**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow;

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

<sup>3</sup>National Hematology Research Center, Moscow; <sup>4</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Mershina E.A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Kulikova O.V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Myasnikov R.P.\* ORCID: 0000-0002-9024-5364, Lukina E.A. ORCID: 0000-0002-8774-850X, Meshkov A.N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kiseleva A.V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Pilyus P.S. ORCID: 0000-0001-7802-2734, Koretsky S.N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Kharlap M.S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Ponomarev R.V. ORCID: 0000-0002-1218-0796, Tsvetaeva N.V. ORCID: 0000-0002-0977-215X, Nikulina O.F. ORCID: 0000-0001-8123-7648, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Sinitsyn V.E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Некомпактная кардиомиопатия — это генетически детерминированное заболевание сердца, характеризующееся наличием двухслойной структуры миокарда, выраженным некомпактным слоем с множеством трабекул и межтрабекулярными пространствами, выстилающим полость левого желудочка (ЛЖ). Существует два взгляда на развитие некомпактного миокарда (НМ). Наиболее распространенная теория — это нарушение уплотнения миокарда в процессе эмбриогенеза [1, 2].

Сторонники альтернативного мнения связывают возникновение заболевания с вторичными причинами, возникающими в процессе жизни. В научной литературе описано развитие повышенной трабекулярности миокарда ЛЖ, удовлетворяющей современным эхокардиографическим (ЭхоКГ) критериям НМЛЖ в ответ на повышение постнагрузки: у здоровых женщин в 3 триместре беременности, у профессиональных спортсменов с повышенной аэробной нагрузкой, у пациентов с анемиями [3-5].

С растущей доступностью визуализирующих методов диагностики проблема гипердиагностики НМЛЖ стала еще более актуальной, что отражается в количестве публикаций, посвященных данному вопросу. При этом четко прослеживается тенденция к постепенному ужесточению критериев НМЛЖ.

В настоящее время диагноз НМЛЖ может быть установлен на основании ЭхоКГ критериев, предложенных различными авторами: критерии Stollberger, Chin, Jenni [6, 7], однако “золотым” стандартом является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Для постановки диагноза НМЛЖ в практике широко используются критерии Petersen SE, et al. (соотношение толщины некомпактного слоя к толщине компактного  $>2,3$ ) [8], однако этот критерий не обладает высокими значениями чувствительности и специфичности, что может приводить к ложноположительным результатам. Более высокие значения чувствительности и специфичности, 91,6% и 86,5%, соответственно, имеет метод Jasquier A, et al. (2010) [9]. Авторы предлагают вычислять соотношение массы некомпактного слоя к общей массе миокарда. Однако в их подходе есть свои недостатки: в расчетную массу трабекулярного миокарда может быть

Received: 15.02.2020 Revision Received: 12.03.2020 Accepted: 19.03.2020

**For citation:** Mershina E.A., Kulikova O.V., Myasnikov R.P., Lukina E.A., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Pilyus P.S., Koretsky S.N., Kharlap M.S., Ponomarev R.V., Tsvetaeva N.V., Nikulina O.F., Boytsov S.A., Sinitsyn V.E., Drapkina O.M. The non-compacted myocardium in patients with hemochromatosis: a phenomenon or cardiopathy? The role of magnetic resonance imaging and molecular genetics in diagnosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3759. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3759

включена значительная часть полости ЛЖ, что в свою очередь может приводить к переоценке массы НМ. В 2012г Grothoff M, et al. предложили использовать более специфичные критерии для постановки диагноза НМЛЖ. Процентное соотношение массы НМ к общей массе миокарда  $>25\%$ ; индексированная масса НМ к поверхности тела  $>15 \text{ г/м}^2$ ; соотношение некомпактного слоя к компактному  $\geq 3:1$  в одном из сегментов (1-3, 7-16), исключая верхушечный сегмент (17), соотношение некомпактного слоя к компактному в сегментах 4-6  $\geq 2:1$  [10]. Но даже при удовлетворении таким специфичным критериям МРТ существует проблема гипердиагностики данного заболевания.

Перегрузка железом или гемохроматоз — состояние, характеризующееся избыточным накоплением железа в органах и тканях [11]. В зависимости от патогенетического механизма, вызывающего перегрузку железом, выделяют первичные и вторичные гемохроматозы (ВГ). В основе первичной перегрузки железом (наследственного гемохроматоза) лежат мутации генов, кодирующих белки-регуляторы гомеостаза железа. Патогенное действие данных мутаций реализуется преимущественно за счет снижения экспрессии гепсидина [12]. Вовлечение сердца при первичном гемохроматозе не является редкостью и может проявляться развитием кардиомиопатии (как дилатационной, так и рестриктивной) и/или аритмий.

Системная вторичная перегрузка железом возникает преимущественно вследствие многократных трансфузий эритроцитной взвеси и/или наличия неэффективного эритропоэза, характерного для ряда наследственных гемолитических анемий (бета-талассемия, серповидно-клеточная анемия, микросфероцитарная анемия и др.) [13], а также для миелодиспластического синдрома.

Для подтверждения перегрузки железом миокарда используют МРТ сердца с использованием методики T2\*-релаксометрии. Данный метод основан на регистрации снижения интенсивности сигнала от участка ткани, насыщенного ионами трехвалентного железа. Для оценки содержания железа в сердце используют расчет параметра времени релаксации T2\*. Применение данной методики дает возможность количест-

венно оценить перегрузку сердца железом [14, 15]. При этом в исследовании Perea A, et al. было показано, что при времени релаксации  $T2^* > 20$  мс пациенты имеют низкий риск развития сердечной недостаточности, при времени релаксации 10–20 мс, риск оценивался как промежуточный, а у пациентов со временем релаксации  $T2^* < 10$  мс риск развития застойной сердечной недостаточности был высоким и они нуждались в хелаторной терапии [16]. В проспективном исследовании 662 больных с талассемией в течение 1 года сердечная недостаточность развилась у 47% пациентов с временем релаксации  $T2^* < 6$  мс, у 21% пациентов с временем релаксации  $T2^*$  от 6 до 10 мс и у 0,2% пациентов с временем релаксации  $T2^* > 10$  мс [17].

Piga A, et al. одними из первых провели исследование [18], посвященное вопросам ремоделирования миокарда у пациентов с бета-талассемией и перегрузкой железом, в частности НМЛЖ. У 18 из 135 пациентов с бета-талассемией при проведении оценки степени накопления железа по данным МРТ сердца были выявлены признаки НМЛЖ. Авторы обратили внимание на более высокую степень распространенности НМЛЖ в исследуемой группе по сравнению с общей популяцией. При этом, с целью уменьшения гипердиагностики НМЛЖ были исходно ужесточены стандартные МРТ-критерии Petersen: соотношение некомпактного слоя к компактному — 2,5 вместо 2,3; кроме того, в верхушечных сегментах некомпактность не оценивалась.

Однако полученные в исследовании данные не позволили однозначно определить генез повышенной трабекулярности у пациентов с бета-талассемией: из описания методов исследования не понятно, какое количество сегментов миокарда соответствовали выбранному критерию НМЛЖ (соотношение  $> 2,5$ ), также не был проведен семейный с оценкой НМ у родственников. Отсутствие проведенного молекулярно-генетического исследования (МГИ) в работе не позволяет серьезно говорить об исключении первичного генеза гипертрабекулярности. Авторы предполагают, что неэффективный эритропоэз и хроническая анемия/гемолиз вызывают развитие окислительного и воспалительного стресса, что в свою очередь приводит к ремоделированию миокарда и трансформации из компактной мускулатуры в губчатый миокард, т.н. приобретенный вариант НМЛЖ. В то же время подавляющее большинство пациентов (118 из 135) не имело признаков некомпактности, несмотря на одинаковые показатели степени накопления железа в миокарде. В целом для подтверждения данной теории необходимо проведение проспективного длительного наблюдения с оценкой исходных индексированных показателей миокарда. Из клинических показателей важно отметить отсутствие явлений сердечной недостаточности, тромбозомболических событий и других сердечно-сосудистых осложнений, характерных для некомпакт-

ной кардиомиопатии. Данный факт вполне может говорить о возможной гипердиагностике НМЛЖ у данных пациентов.

В исследовании Chiodi E, et al. был проведен сравнительный анализ данных МРТ пациентов с бета-талассемией и НМ с результатами визуализации пациентов с НМЛЖ [19]. Основной задачей исследования было выявление наиболее чувствительного и специфичного критерия диагностики НМЛЖ из имеющихся современных критериев, при этом авторы даже не ставили вопрос о генезе трабекулярности при гемохроматозе, косвенно подтверждая его вторичный характер.

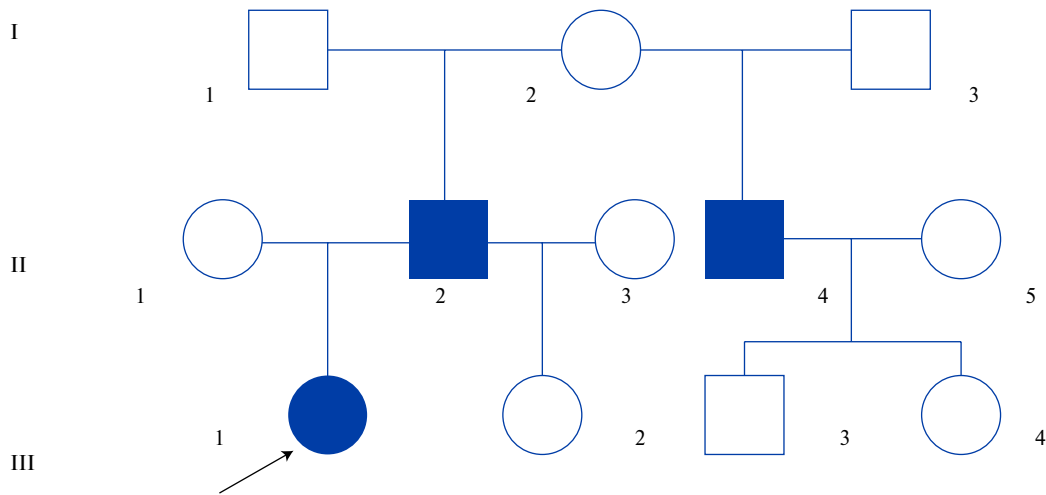
В рамках исследования изучалась чувствительность и специфичность следующих критериев: модифицированный критерий Petersen (соотношение некомпактный/компактный слой в диастолу  $> 2,5$  вместо 2,3), критерий Jacquier (процент массы НМЛЖ от общей массы миокарда  $> 20\%$ ) и критерий Grothoff (процент массы НМЛЖ от общей массы миокарда  $> 25\%$ ). По результатам анализа специфичность критерия Petersen была самой низкой (58%), а критерия Grothoff — самой высокой (93%). При этом критерий массы НМЛЖ  $> 20\%$  показал чувствительность 100% и специфичность 87%. К ограничениям исследования авторы относят сравнительно небольшую группу как пациентов с талассемией (38), так и НМЛЖ (10). Отсутствие молекулярно-генетических методов в исследовании также значительно ограничивает результаты работы. Несмотря на относительность полученных данных, с целью дифференциальной диагностики НМЛЖ авторы рекомендуют использовать критерий Grothoff (масса НМЛЖ  $> 25\%$ ).

#### Результаты визуализирующих методик

Представляем подробный анализ клинических данных, результатов визуализирующих методик, а также данных МГИ пациентов с НМЛЖ и ВГ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Все больные имели вторичную перегрузку железом вследствие наследственных (дизэритропоэтическая анемия, бета-талассемия) или приобретенных (миелодиспластический синдром) заболеваний системы крови. Помимо самих пациентов были также обследованы их родственники с целью исключения или подтверждения наследственного характера кардиомиопатии. Для исключения первичного характера кардиомиопатии всем пробандам было выполнено МГИ на наличие патогенных вариантов в генах, свя-



I-1	76 лет, не обследованы
I-II	70 лет, не обследованы
I-III	76 лет, не обследованы
II-1	53 года, здорова
II-2	54 года, наследственная дизэритропоэтическая анемия, НМЛЖ
II-3	40 лет, не обследована
II-4	44 года, наследственная дизэритропоэтическая анемия, НМЛЖ, ВГ, сердечная недостаточность
II-5	42 год, не обследована
III-1	Пробанд 33 года, наследственная дизэритропоэтическая анемия, НМЛЖ, ВГ
III-2	12 лет, наследственная дизэритропоэтическая анемия
III-3	24 год, здоров
III-4	21 год, здорова

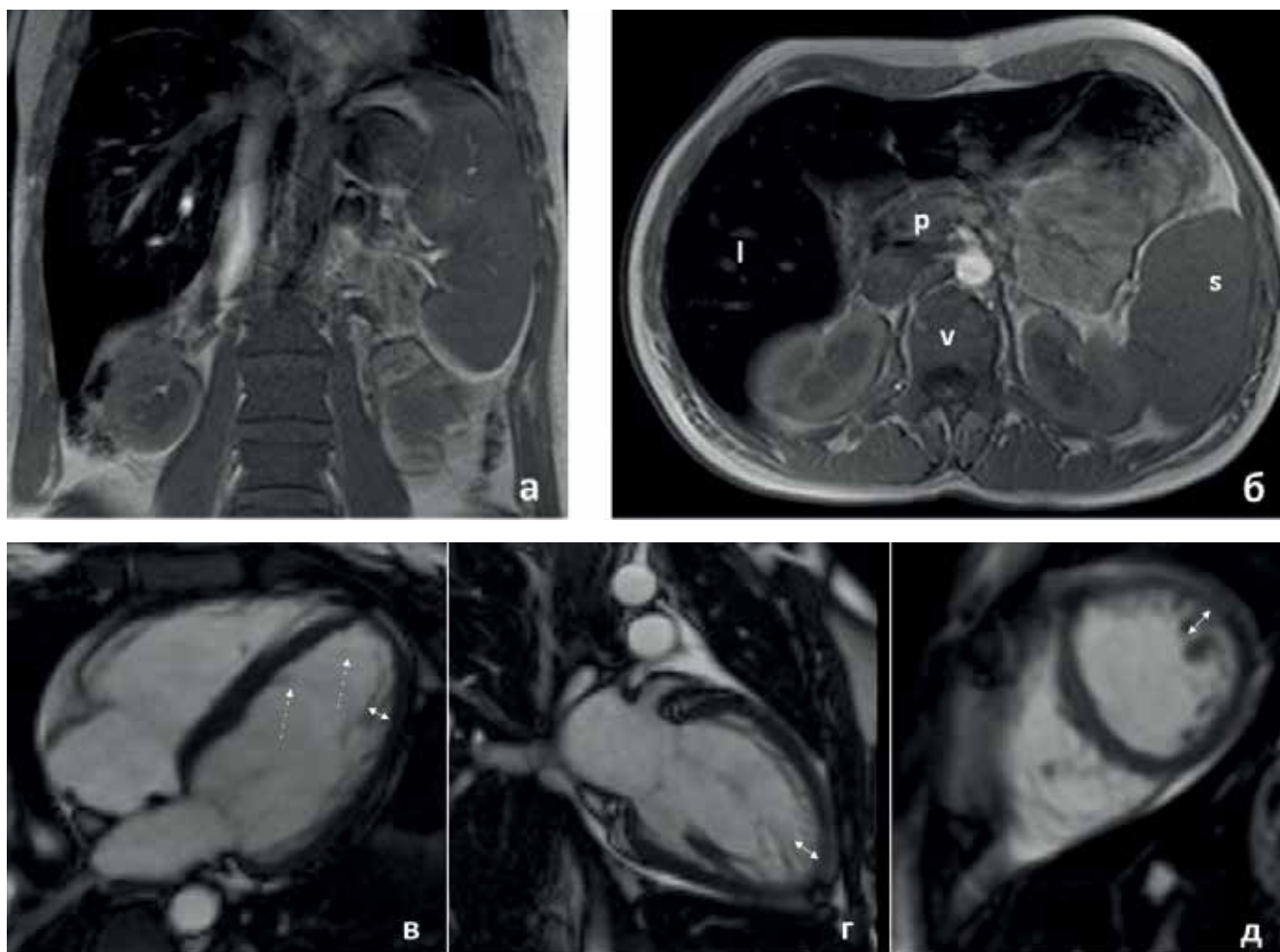
Рис. 1. Родословная. Семья 1.

занных с моногенными формами кардиомиопатий. Исследование выполнялось методом таргетного секвенирования на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США), с помощью панели на 137 генов, более подробно методика описана ранее [20]. Оценка патогенности вариантов проводилась в соответствии с рекомендациями ACMG/AMP2015 [21].

**Семья 1** (рис. 1)

Пациентка (III-1) 33 года, диагноз: наследственная дизэритропоэтическая анемия. ВГ. Дебют клинических проявлений анемии — в возрасте 6 лет. В течение последующих 15 лет проводилась заместительная гемокомпонентная терапия препаратами донорских эритроцитов. В 2011г — госпитализация в НМИЦ гематологии, по результатам обследования установлен диагноз наследственной дизэритропоэтической анемии. При обследовании в 2015г выявлена картина перегрузки железом (ферритин 1200 нг/мл), подтвержденная результатами МРТ печени в режиме T2\*. Значение T2\* печени составило 1,3 мсек (при норме >11,4 мсек), что соответствует содержанию железа в сухом остатке печени (LIC) 21,7 мг/г, т.е. тяжелой степени перегрузки печени (рис. 2 А, Б). Перегрузка

железом носила вторичный характер и являлась следствием как многократных трансфузий донорских эритроцитов (~50 трансфузий в течение жизни), так и неэффективного эритропоэза. С 2016г пациентка получает постоянную хелаторную терапию деферазироксом в дозе 20-25 мг/кг массы тела. По данным ЭхоКГ: размеры камер сердца не увеличены, конечно-диастолический объем (КДО) не увеличен, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) — 59%. Выраженная трабекулярность ЛЖ в области верхушки, боковой стенки (критерий Stollberger) (табл. 1). По данным МРТ сердца (рис. 2 В-Д) также отмечалась повышенная трабекулярность, удовлетворяющая критериям Petersen, одному критерию Grothoff. Определялась легкая перегрузка миокарда железом: значение T2\* составило 13,3 мсек (при норме >20 мсек), что соответствует содержанию железа в сухом остатке миокарда (MIC) 1,92 мг/г, т.е. умеренной степени перегрузки миокарда. При контрольном обследовании в августе 2019г у пациентки сохранялась трансфузионно-зависимая гемолитическая анемия, ассоциированная с ВГ. Степень перегрузки железом печени и миокарда на фоне хелаторной терапии, но с учетом патогенеза



**Рис. 2. А)** МРТ печени пациентки 1-1, T1-взвешенные изображения. Гепатомегалия, выраженное снижение интенсивности сигнала от паренхимы печени (вследствие перегрузки железом). Спленомегалия. Отсутствуют признаки перегрузки железом поджелудочной железы, селезенки, костей скелета; **Б)** длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция; **В)** длинная ось ЛЖ, 2-х камерная проекция; **Г)** короткая ось; **Б-Г)** МРТ-сердца пациентки 1-1 в кино-режиме. Нормальные размеры камер сердца, гипертрофии миокарда нет, повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ (толщина некомпактного слоя указана стрелками), дополнительные хорды в полости ЛЖ (пунктирные стрелки).

**Примечание:** обозначения на рис. **Б:** l — печень, s — селезенка, p — поджелудочная железа, v — позвонок.

заболевания и невозможности отказа от трансфузионной терапии — без изменений. Проявлений сердечной недостаточности выявлено не было.

По данным МГИ патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности выявлено не было. Были выявлены два миссенс варианта неопределенного значения, один в гене *TTN* rs199640194 и один в гене *NKX2-5* rs766199339.

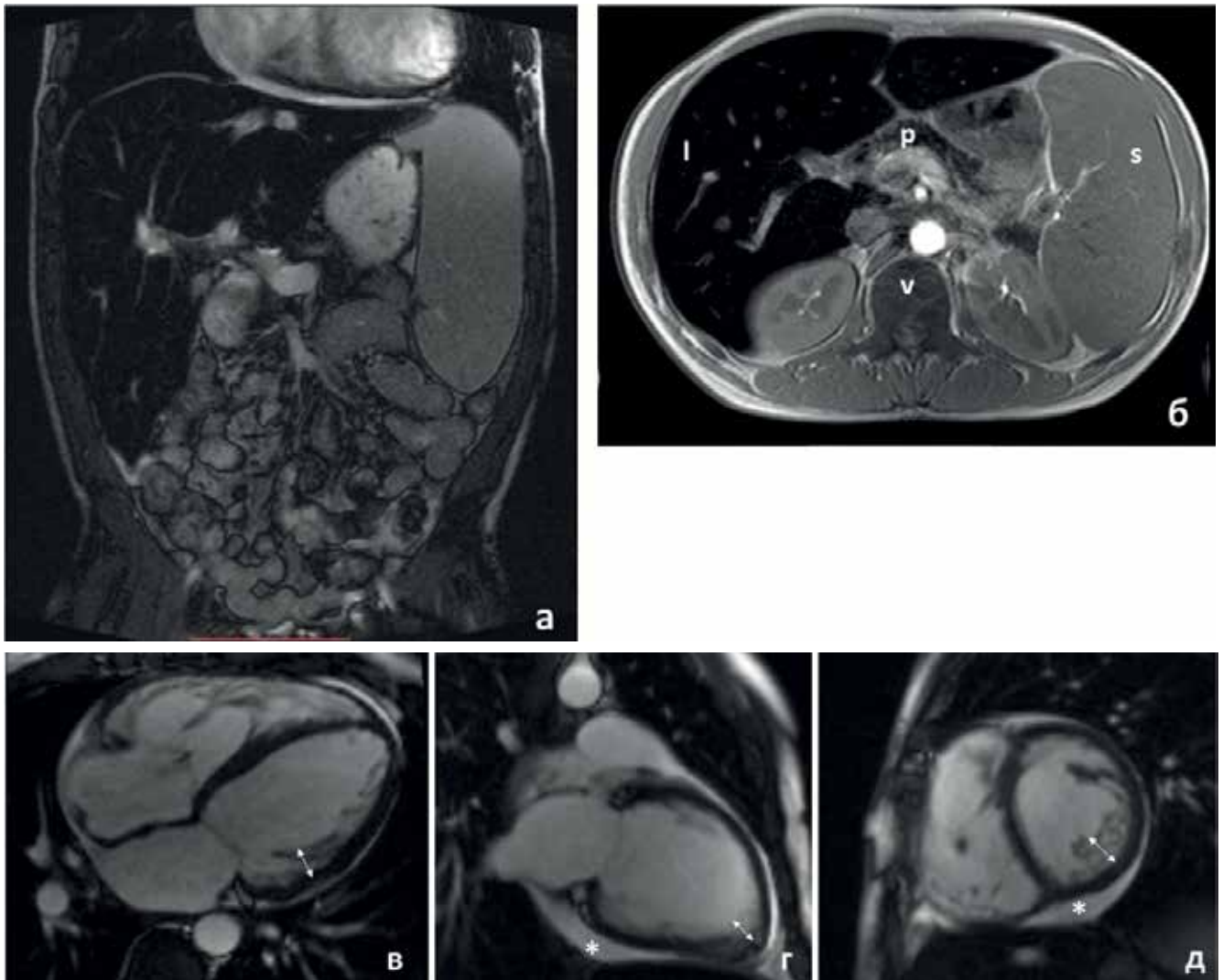
Пациент П-4 (рис. 1) 44 года (дядя пациентки 1). Диагноз: наследственная дизэритропоэтическая анемия. ВГ. Умеренная анемия выявлена в возрасте 24 лет. В декабре 2015г подтвержден диагноз наследственной дизэритропоэтической анемии, ВГ (ферритин 1100 нг/мл, тяжелая степень перегрузки железом печени и по данным МРТ печени (рис. 3 А, Б) время релаксации T2\* печени составило 1,5 мсек (норма >11,4 мсек), что соответствует содержанию железа в сухом остатке ткани печени 18,2 мг/г. Определялись

**Таблица 1**

**Параметры ЭхоКГ-исследования**

№	Критерии			КДО	ТМЖП	ФВ
	Stollberger	Jenni	Chin			
1-1	+	-	-	93	0,8	59%
1-2	+	-	-	195	1,2	51%
1-3	+	-	-	151	1,1	53%
2-1	+	+	+	180	0,8	40%
2-2	-	-	-	92	1,1	59%
2-3	-	-	-	105	1	67%
3-1	+	+	+	146	0,9	49%
3-2	-	-	-	160	1	58%

клинические признаки хронической сердечной недостаточности: отеки нижних конечностей, дилатация всех камер сердца со снижением систолической функции (ФВ ЛЖ 40% по Simpson), диастолическая



**Рис. 3. А, Б)** МРТ печени пациента 1-2, T1-взвешенные изображения. Гепатомегалия, выраженное снижение интенсивности сигнала от паренхимы печени (вследствие перегрузки железом). Спленомегалия. Снижение интенсивности сигнала от паренхимы поджелудочной железы, от жирового костного мозга тел позвонков и костей таза (признаки перегрузки железом); **В-Д)** МРТ-сердца пациента 1-2 в кино-режиме. Умеренная дилатация полости ЛЖ (КДР — 65 мм), гипертрофии миокарда нет, повышенная трабекулярность миокарда боковой стенки и в области верхушки ЛЖ (толщина некомпактного слоя указана стрелками), гидроперикард (обозначен \*); **В)** длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция; **Г)** длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция; **Д)** короткая ось.

**Примечание:** обозначения на рис. **Б:** l — печень, s — селезенка, p — поджелудочная железа, v — позвонок.

дисфункция I типа, повышение давления в легочной артерии (35 мм рт.ст.), признаки НМ в области боковой стенки и верхушки (табл. 1). По данным МРТ сердца (рис. 3 В-Д) была выявлена средняя/тяжелая степень накопления железа миокарда. Время релаксации T2\* миокарда составило 10,5 мсек, норма >20 мс), что соответствует содержанию железа в сухом остатке ткани =2,54 мг/г. Также отмечался синдром некомпактного миокарда: критерий Petersen, 2 критерия Grothoff (табл. 2, 3). ФВ ЛЖ — 65%. Начата хелаторная терапия деферазироксом в дозе 20 мг/кг массы тела, терапия бета-блокаторами, петлевыми и калийсберегающими диуретиками.

Пациент П-2 (рис. 1), отец пациентки 1, 54 года, диагностирована легкая анемия (Hb 109 г/л). ЭхоКГ:

конечно-диастолический размер (КДР) 5,5 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) 1,1 см, ФВ ЛЖ 53%, признаки НМ в области верхушки, боковой стенки (критерий Stollberger). МРТ сердца не проводилось.

#### **Семья 2**

Пациентка П-2 (рис. 4) 61 год, диагноз: миелодиспластический синдром. Рефрактерная анемия (5q-синдром). ВГ. В возрасте 49 лет (2007г) впервые выявлена двуххростковая цитопения (Hb 71 г/л, лейкоц. 3 тыс./мкл), в течение 6 мес. проводилась терапия препаратами железа. В 2008г в НМИЦ гематологии установлен диагноз миелодиспластического синдрома, вариант — рефрактерная анемия. С 2008г проводились регулярные гемотрансфузии донорских

Таблица 2

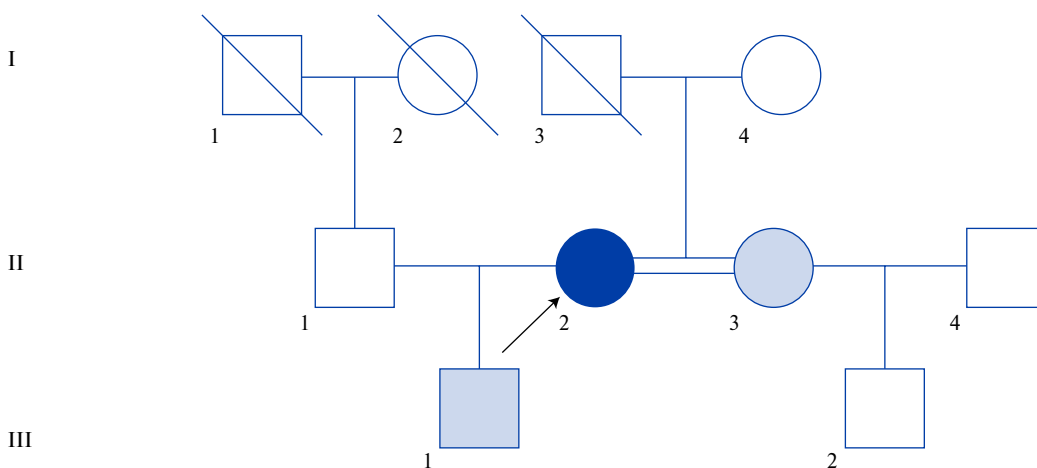
Параметры МРТ сердца

№	КДО	ФВ	Grothoff				Jacquier, %	Petersen
			Индекс массы НМ, г/м <sup>2</sup>	Нм/массе миокарда, %	Нм/к ≥3:1 в одном сегменте 1-3, 7-16	Нм/к ≥2:1 в 4-6 сегментах		
1-III-1	81	70	10	13	-	+	13	+
1-III-1динамика	82	72	14	16	-	+	16	+
1-III-1динамика	88	73	13	14	+	+	14	+
1-II-4	142	65	23	17	-	+	17	+
2-II-3	131	39	24	20	+	+	20	+
3-II-1	111	59	14	14	-	+	14	+
3-II-1динамика	127	56	14	14	+	+	14	+

Таблица 3

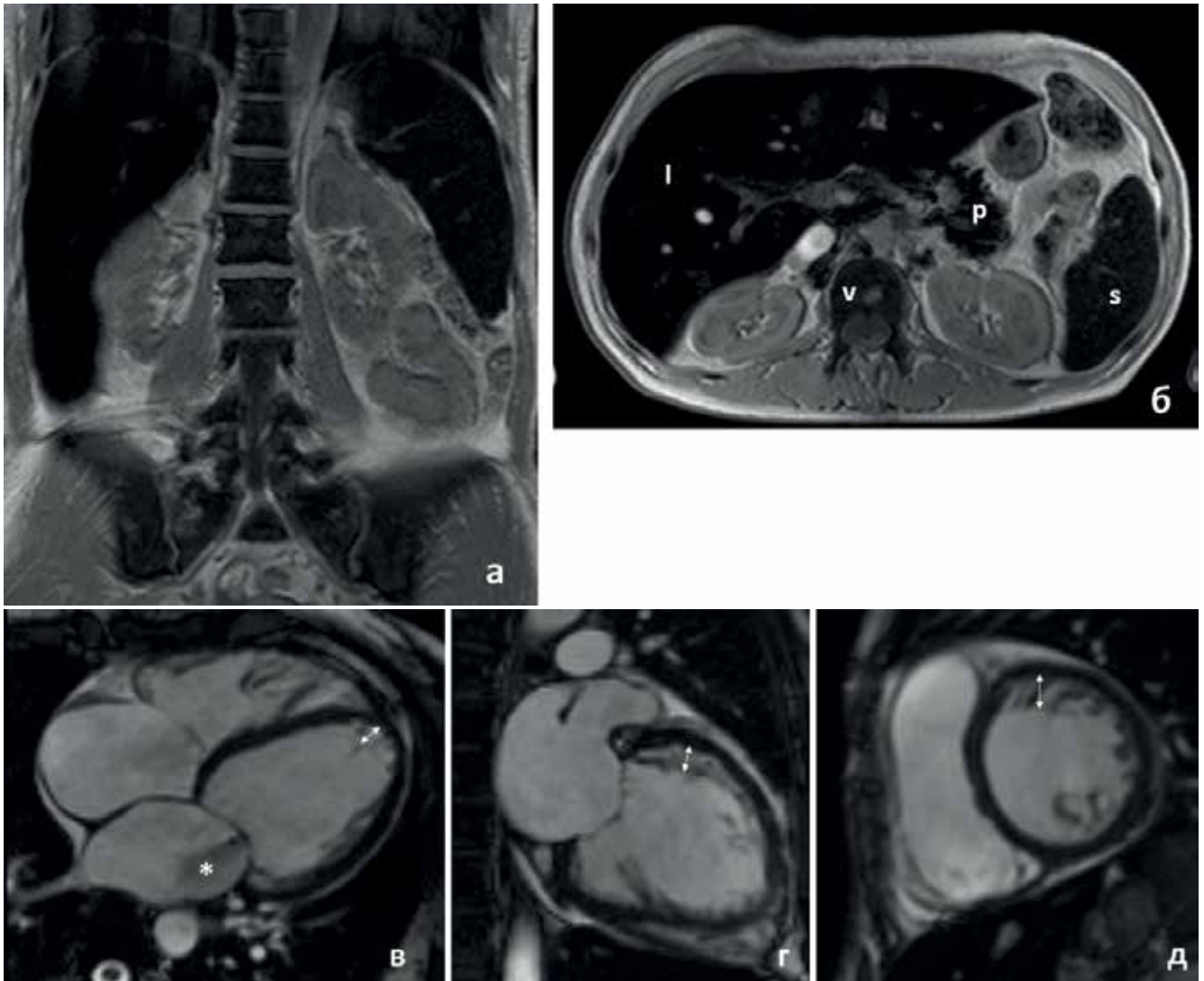
Результаты МРТ сердца по сегментам

№	Соотношение нм/к по сегментам																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1-III-1	1,6	0,0	0,0	1,4	0,9	2,5	1,9	0,0	0,0	1,7	2,1	3,2	2,9	1,2	3,2	3,7	2,6
1-III-1динамика	2,0	0,0	0,0	2,9	0,7	2,2	0,6	0,0	0,0	1,8	1,7	2,2	0,0	1,7	1,6	2,1	0,0
1-III-1динамика	1,9	0,0	0,0	2,9	0,7	2,2	0,6	0,0	0,0	1,8	1,7	2,1	0,0	1,7	1,6	2,1	0,0
1-II-4	0,0	0,0	0,0	1,9	2,2	2,1	2,2	1,0	0,0	2,2	1,7	2,3	1,5	1,1	1,6	2,2	0,0
2-II-3	3,4	0,0	0,0	5,3	1,2	2,0	2,6	3,5	0,0	1,5	2,2	2,8	1,8	1,4	1,4	0,8	2,4
3-II-1	1,2	0,0	0,0	1,5	0,0	2,6	1,7	1,8	0,8	1,3	1,1	2,5	1,1	1,8	1,3	1,3	3,2
3-II-1динамика	1,4	0,0	0,0	2,3	1,1	1,6	2,8	2,1	0,0	1,7	1,1	3,4	1,6	1,6	1,5	3,3	3,3



I-1	Не известно
I-2	Не известно
I-3	Умер в 75 лет, ИБС
I-4	80 лет, артериальная гипертензия
II-1	60 лет, здоров
II-2	Пробанд 57 лет, мислодиспластический синдром, ВГ, кардиопатия, сердечная недостаточность
II-3	57 лет, повышенная трабекулярность ЛЖ
II-4	63 года, здорова
III-1	33 года, повышенная трабекулярность ЛЖ
III-2	30 лет, не обследован

Рис. 4. Родословная. Семья 2.



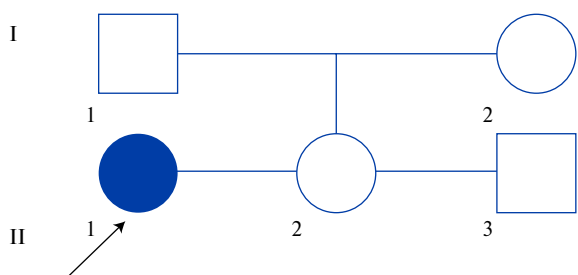
**Рис. 5. А, Б** МРТ печени пациентки 2-1, T1-взвешенные изображения. Гепатомегалия, выраженное снижение интенсивности сигнала от паренхимы печени (вследствие перегрузки железом). Спленомегалия. Выраженное снижение интенсивности сигнала от паренхимы селезенки, поджелудочной железы, от жирового костного мозга тел позвонков и костей таза (признаки перегрузки железом); **В-Д** МРТ-сердца пациентки 2-1 в кино-режиме. Умеренная дилатация левых отделов (КДР ЛЖ — 65 мм, ЛП — 48 мм), гипертрофии миокарда нет, повышенная трабекулярность миокарда переднебоковой стенки и в области верхушки ЛЖ (толщина некомпактного слоя указана стрелками), низкоинтенсивный поток митральной регургитации 2 ст. (обозначен \*); **В**) длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция; **Г**) длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция; **Д**) короткая ось.

**Примечание:** обозначения на рис. Б: l — печень, s — селезенка, p — поджелудочная железа, v — позвонок.

эритроцитов. В 2009 по 2013гг проведена терапия эритропоэтином и леналидомидом с временным эффектом в виде уменьшения анемического синдрома. В 2013г впервые выявлены лабораторные признаки перегрузки железом, начата хелаторная терапия деферазироксом в дозе 20-25 мг/кг массы тела. В 2015г у больной сохранялась трехростковая цитопения с зависимостью от гемотрансфузий, определялась лабораторная (ферритин 820 нг/мл) и инструментальная (МРТ в режиме T2\* — тяжелая степень перегрузки печени, легкая степень перегрузки миокарда) картина посттрансфузионного гемохроматоза. Клинически выявлены признаки сердечной недостаточности: отеки нижних конечностей, одышка

в покое. При выполнении эхокардиографии обращала на себя внимание дилатация всех камер сердца с умеренно выраженной легочной гипертензией, в полости ЛЖ определялась повышенная трабекулярность, китерии Chin, Jenni, Stollberger (табл. 1). По данным суточного мониторинга электрокардиограммы зафиксированы пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии. При выполнении МРТ (рис. 5) диагностирован НМЛЖ с дилатацией полости ЛЖ и перегрузкой миокарда железом средней степени тяжести (T2\* миокарда =11,8 мсек, что соответствует концентрации железа в миокарде MIC =2,21 мг/г), тяжелая степень перегрузки железом паренхимы печени (T2\* =1,0 мсек, что соответствует кон-





I-1	41 год, здоров
I-2	39 лет, не обследована
II-1	Пробанд 19 лет, бета-талассемия, ВГ, НМ ЛЖ, сердечная недостаточность
II-2	15 лет, не обследован
II-3	7 лет, не обследован

Рис. 6. Родословная. Семья 3.

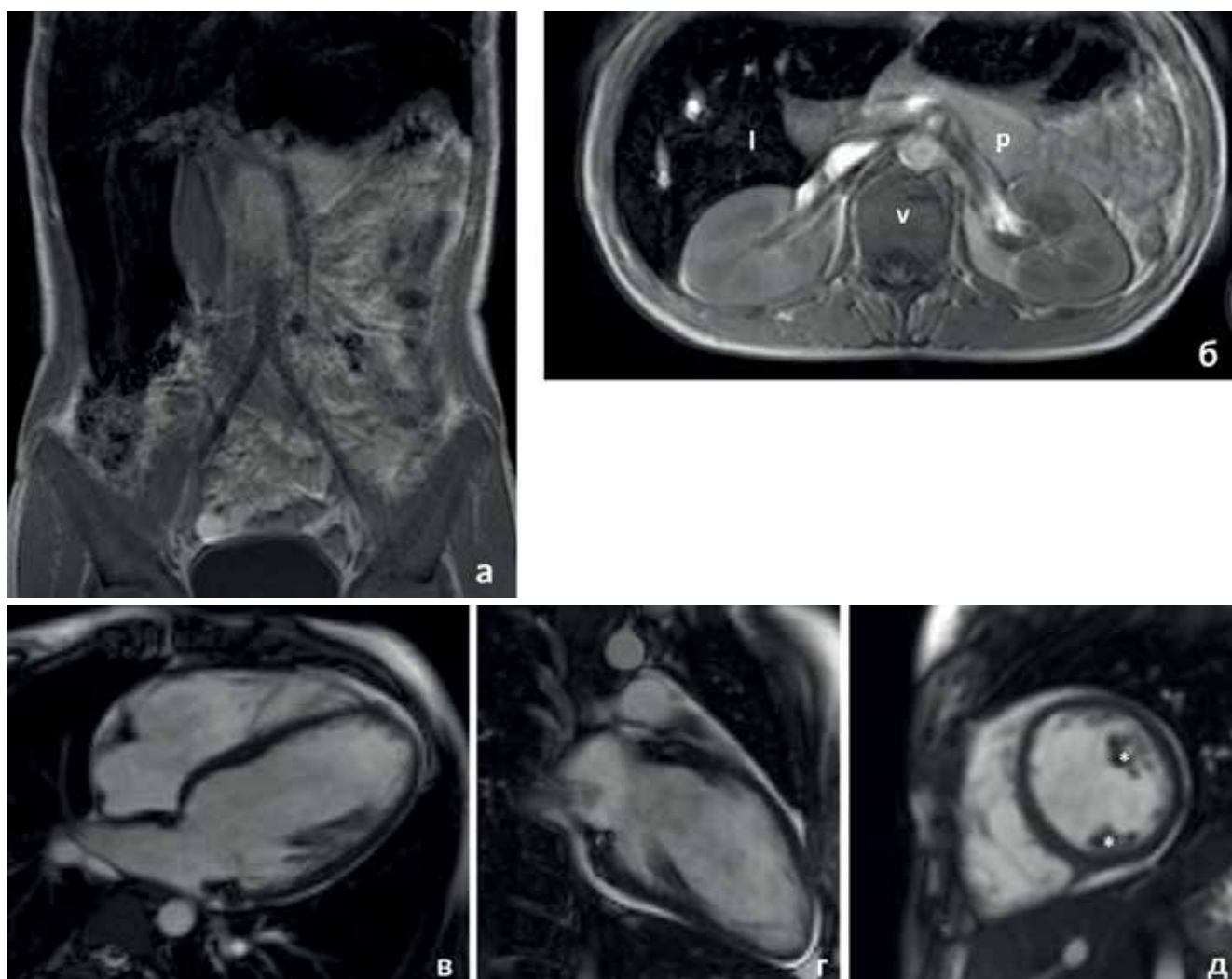


Рис. 7. А, Б) МРТ печени пациентки 3-1, T1-взвешенные изображения. Гепатомегалия, выраженное снижение интенсивности сигнала от паренхимы печени (вследствие перегрузки железом). Состояние после спленэктомии. Признаков перегрузки железом поджелудочной железы, жирового костного мозга тел позвонков, костей таза нет; В-Д) МРТ-сердца пациентки 3-1 в кино-режиме. Небольшая дилатация полости ЛЖ (КДР ЛЖ — 54 мм, индексированный КДО ЛЖ — 111 мл/м<sup>2</sup>) со снижением его сократимости (ФВ ЛЖ — 41%), гипертрофии миокарда нет, “рассыпной” тип строения папиллярных мышц (указаны \*), минимальный гидроперикард; В) длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция; Г) длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция; Д) короткая ось.

Примечание: обозначения на рис. Б: l — печень, p — поджелудочная железа, v — позвонок.

центрации железа в печени LIC = 28,8 мг/г). Клиническая ситуация была интерпретирована как кардиомиопатия смешанного генеза: рестриктивная кардиомиопатия с НМЛЖ, хроническая сердечная недостаточность 2Б стадии. Пациентке была начата терапия бета-блокаторами, петлевыми и калий-сберегающими диуретиками, продолжена хелаторная терапия. По данным МГИ были выявлены два миссенс варианта неопределенного значения, один в гене *NEBL* rs200534792 и один в гене *BAG3* rs727502900.

Учитывая выявленные изменения, родственникам пациентки было рекомендовано пройти обследование.

Пациентка II-3 (рис. 4), сестра-близнец. ЭхоКГ: КДР 4,8 см, ТМЖП 1,0 см, ФВ ЛЖ 67%, выраженная трабекулярность ЛЖ, без четких критериев НМ. Было выявлено два миссенс варианта неопределенного значения, один в гене *NEBL* rs200534792 и один в гене *BAG3* rs727502900.

Пациент III-1 (рис. 4), сын 33 года. ЭхоКГ КДР 5,6 см, ТМЖП 1,1 см, ФВ ЛЖ 56%. Синдром компактного миокарда без четких диагностических критериев. По данным МГИ был выявлен миссенс вариант неопределенного значения в гене *BAG3* rs727502900.

### Семья 3

Пациентка II-1 (рис. 6) 24 года, диагноз: бета-талассемия, промежуточная форма. Состояние после спленэктомии. ВГ. Диагноз бета-талассемии установлен в возрасте 5 лет, с этого времени анемия приобрела трансфузионно-зависимый характер. В возрасте 15 лет выполнена спленэктомия, что несколько уменьшило трансфузионную потребность. В возрасте 18 лет выявлена лабораторная и инструментальная картина перегрузки железом. По данным МРТ печени (рис. 7 А, Б) диагностирована тяжелая степень перегрузки железом паренхимы печени: время релаксации T2\* печени = 0,8 мсек (норма > 11,4 мсек), что соответствует содержанию железа в сухом остатке ткани печени 34,2 мг/г. Начата хелаторная терапия деферазироксом в дозе 20 мг/кг массы тела. На фоне четырёх лет хелаторной терапии был достигнут выраженный положительный эффект в виде повышения концентрации гемоглобина и значительного уменьшения трансфузионной зависимости. По данным ЭхоКГ выявлено умеренное снижение систолической функции (ФВ ЛЖ — 49%), КДР 5,8 см, НМ в области верхушки и боковой стенки ЛЖ (табл. 1). МРТ сердца (рис. 7 В-Д): синдром НМ с умеренной дилатацией полости со снижением сократительной способности ЛЖ. К терапии были добавлены антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При контрольном обследовании в 2019г, на фоне хелаторной терапии у больной сохранялась минимальная трансфузионная зависимость (2 дозы эритроцитарной взвеси в год). Уменьшилась степень перегрузки железом (ферритин 450 нг/мл, перегрузка печени легкой степени тяжести

по данным МРТ: значение времени релаксации T2\* — 4,5 мсек, что соответствует LIC 5,84 мг/г, данных за перегрузку железом миокарда не получено). Было зафиксировано восстановление систолической функции сердца и восстановление скорости атрио-вентрикулярного проведения. По данным генетической диагностики патогенных и вероятно-патогенных вариантов нуклеотидной последовательности выявлено не было. Было выявлено только два миссенс варианта неопределенного значения, один в гене *TTN* rs199501185 и один в гене *PLEC* rs782724039.

Пациент I-1 (рис. 6), отец пациентки 41 год. По данным ЭхоКГ данных за НМ нет, камеры сердца не расширены, ФВ ЛЖ 67%.

### Обсуждение

В этой работе мы провели сравнительный анализ данных визуализирующих исследований наших пациентов с ВГ и НМЛЖ, сопоставили их с модифицированными современными критериями НМЛЖ и результатами МГИ.

На примере представленных пациентов видно, что у одной из пациенток (2-II-2) прослеживается наследственный характер заболевания (у сына и сестры-близнеца выявлены признаки НМ без признаков ремоделирования миокарда). Также в этой семье выявлены варианты в генах, ответственных за развитие кардиомиопатии. А наличие у пациентки длительно существующей анемии и перегрузки железом на фоне исходно скомпрометированного миокарда, вероятно усугубило клиническое течение заболевания пациентки.

В другой семье (семья 1) имеет место наследственная дизэритропоэтическая анемия. К сожалению, в настоящее время МГИ родственникам пациентки проведено не было. Однако у пациентки по результатам проведенного обследования выявлены невыраженные изменения в сердце, отсутствует клиника сердечной недостаточности, что в свою очередь является дополнительным фактором для оценки изменений морфологии миокарда, как вторичного повышения трабекулярности миокарда. Также из таблицы 2 видно, что у пациентки I-III-1 индекс массы НМ равен 10 г/м<sup>2</sup> при первичном проведении МРТ сердца, при проведении исследования через год отмечено некоторое увеличение индекса массы НМ до 14 г/м<sup>2</sup>, что также не дает нам основание думать о первичном характере НМ и склоняет нас в пользу гипертрабекулярности на фоне перегрузки сердца железом. Результаты МГИ, не выявившего патогенных вариантов в генах, ассоциированных с развитием кардиомиопатий, также говорят в пользу вторичных изменений структуры миокарда. У родного дяди (I-II-4) и отца (I-II-3) пациентки также выявлены ЭхоКГ признаки НМ (табл. 1). По данным МРТ сердца у пациента (I-II-4) отмечается повышение индекса массы НМ

до 23%, соотношение толщины некомпактный/ком-пактный слой >3 только в одном сегменте (табл. 2, 3). Возможно, в данной ситуации в этой конкретной семье разобраться с причинами гипертрабекулярности нам поможет МГИ, которое на настоящий момент не было выполнено.

Судить о генезе возникновения повышенной трабекулярности и НМ у пациентки 3-II-1 не представляется возможным, поскольку кардиологический скрининг был проведен не всем близким родственникам пациентки, по данным МГИ были найдены варианты в генах саркомерных белков, однако все выявленные варианты имеют неопределенную клиническую значимость. При этом стоит отметить, что у пациентки отмечались только МРТ признаки накопления железа в печени. И делать вывод на основании полученных данных — крайне непростая задача.

Достаточно большая распространенность НМЛЖ среди пациентов с накоплением железа в миокарде в очередной раз поднимает проблему гипердиагностики НМ. В представленных выше исследованиях была продемонстрирована попытка дифференциальной диагностики истинного НМЛЖ и повышенной трабекулярности миокарда вторичного генеза. Дальнейшая тенденция к ужесточению современных визуализирующих критериев закономерна, в то же время подобные исследования должны сопровождаться обязательным инструментальным обследованием

и МГИ родственников первой линии. В семьях с генетически детерминированными кардиомиопатиями при одном и том же патогенном варианте в гене, ассоциированном с кардиомиопатией возможно наличие родственников с НМЛЖ, удовлетворяющего всем современным критериям и родственников с повышенной трабекулярностью миокарда. Кроме того, для более полного понимания патогенеза и механизма гипертрабекулярности необходимо проведение проспективной оценки параметров ремоделирования у данных пациентов и сопоставление полученных данных со степенью тяжести перегрузки железом.

**Ограничения исследования:** небольшое количество пациентов с ВГ и НМЛЖ; не всем родственникам проведено МГИ и МРТ сердца с контрастом.

### Заключение

У пациентов с ВГ сердца отмечается ремоделирование миокарда по типу НМЛЖ, генез которого с большей долей вероятности носит вторичный характер. С целью подтверждения данной гипотезы необходимо проведение проспективного наблюдения (МРТ сердца), в т.ч. включающего семейный скрининг и МГИ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Jenni R, Oechslin EN, Van Der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart*. 2007;93(1):11-5. doi:10.1136/hrt.2005.082271.
- Stöllberger C, Gerecke B, Finsterer J, Engberding R. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *International journal of cardiology*. 2013;165(3):463-7. doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.845.
- Gati S, Chandra N, Bennett RL, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart*. 2013;99(6):401-8. doi:10.1136/heartjnl-2012-303418.
- Gati S, Papadakis M, Van Niekerk N, et al. Increased left ventricular trabeculation in individuals with sickle cell anaemia: Physiology or pathology? *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1658-60. doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.039.
- Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: Implications for the diagnosis of left ventricular non-compaction in low-risk populations. *Circulation*. 2014;130(6):475-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circ J*. 1990;83:507-17.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and Pathoanatomical Characteristics of Isolated Left Ventricular Non-Compaction: A Step Towards Classification as a Distinct Cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left Ventricular Non-Compaction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
- Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
- Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol*. 2012;22(12):2699-709. doi:10.1007/s00330-012-2554-7.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(1):328-43. doi:10.1002/hep.24330.
- Brissot P, Cavey T, Ropert M, et al. Genetic hemochromatosis: Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management. *Presse Med*. 2017;46(12Pt2):e288-e295. doi:10.1016/j.lpm.2017.05.037.
- Wells RA, Leber B, Buckstein R, et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: A Canadian consensus guideline. *Leuk Res*. 2008;32(9):1338-53. doi:10.1016/j.leukres.2008.02.021.
- Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2\* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011;123(14):1519-28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007641.
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171-9. doi:10.1053/euhj.2001.2822.
- Pepe A, Positano V, Santarelli MF, et al. Multislice multiecho T2\* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(5):662-8. doi:10.1002/jmri.20566.
- Wood JC. Editorial: History and current impact of cardiac magnetic resonance imaging on the management of iron overload. *Circulation*. 2009;120(20):1937-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907196.
- Piga A, Longo F, Musallam KM, et al. Left ventricular noncompaction in patients with beta-thalassemia: Uncovering a previously unrecognized abnormality. *Am J Hematol*. 2012;87(12):1079-83. doi:10.1002/ajh.23323.
- Chiodi E, Nardoza M, Gamberini MR, et al. Left ventricle remodeling in patients with beta-thalassemia major. An emerging differential diagnosis with left ventricle noncompaction disease. *Clinical Imaging*. 2017;45:58-64. doi:10.1016/j.clinimag.2017.05.010.
- Myasnikov RP, Shcherbakova NV, Kulikova OV, et al. Des gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(10):9-16. (In Russ.) Мясников Р.П., Щербакова Н.В., Куликова О.В., и др. Мутация гена DES в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(10):9-16. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-9-16.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.