

# Синдром первичной гипертрофии миокарда: клиничко-морфологическая, генетическая диагностика и сопоставление саркомерных вариантов кардиомиопатии и ее фенотипов

Ольга Владимировна Благова<sup>1\*</sup>, Елена Валерьевна Заклязьминская<sup>2</sup>,  
Евгения Александровна Коган<sup>1</sup>, Всеволод Парисович Седов<sup>1</sup>,  
Гюльнара Магомедовна Раджабова<sup>2</sup>, Маргарита Евгеньевна Поляк<sup>2</sup>,  
Александр Викторович Недоступ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>2</sup> Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2

**Цель.** Изучить нозологический спектр при синдроме первичной гипертрофии миокарда левого желудочка (ПГЛЖ) с применением морфологической и генетической диагностики и сопоставить клиническое течение истинной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и ее фенотипов.

**Материал и методы.** В исследование включено 55 больных (29 мужчин, средний возраст 48,2±17,0 лет) с синдромом ПГЛЖ (от 12 мм и более). Критериями исключения были спортивное, гипертоническое сердце, пороки сердца и другие причины вторичной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Проведено 11 эндомикардиальных биопсий, 8 интраоперационных биопсий, 1 исследование explantированного сердца, 1 аутопсия с вирусологическим исследованием (полимеразная цепная реакция в реальном времени) крови и миокарда. Основная часть пациентов (n=45) консультирована генетиком. Генетический скрининг включал одновременное секвенирование NGS (Ion Torrent) генов *MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYH7*, *TNNI3* и *TNNT2* с подтверждением выявленных вариантов капиллярным секвенированием по Сенгеру. При клиническом подозрении на конкретный генетический синдром вначале проводилась прямая ДНК-диагностика мутаций в соответствующем гене. Клиническое обследование включало электрокардиографию, холтеровское мониторирование, эхокардиографию, коронарографию, компьютерную/магнитно-резонансную томографию (по показаниям). Средний срок наблюдения составил 8 [3;32] мес.

**Результаты.** У 28 пациентов диагностирована изолированная ГКМП, еще у 10 – ее сочетание с некомпактным миокардом (НКМ). Мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3* обнаружены у 6 больных. В 17 случаях (30,9%) диагностированы несаркомерные причины ПГЛЖ. У 3 пациентов диагностирована болезнь Фабри, у 2 – болезнь Данона, у 10 – амилоидоз, у 1 – атаксия Фридрейха, у 1 – синдром LEOPARD (мутации в генах *GLA*, *LAMP*, *TTR*, *FXN*, *PTPN11*). Нозологический диагноз подтвержден генетически у 23,6% больных. У пациентов с ГКМП статистически значимо чаще встречалась асимметричная гипертрофия перегородки с обструкцией и мышечными мостиками, при других формах первичной гипертрофии – гипертрофия правого желудочка, снижение вольтажа QRS, комплексы QS и более низкая фракция выброса (55,7±12,5% против 62,5±10,1% при ГКМП; p=0,08). Морфологические признаки миокардита выявлены у 46,7% пациентов с ГКМП: у 3 больных – с НКМ и у 4 – с изолированной ГКМП. Вирусный геном в миокарде обнаружен у 11 пациентов с ГКМП (73,3%), в основном – вирус герпеса человека 6 типа (имелась корреляция с миокардитом) и парвовирус В19. Умерли 11 больных (от инсульта/сердечной недостаточности) без достоверных различий между пациентами с ГКМП и фенотипами.

**Заключение.** Спектр причин первичной гипертрофии левого желудочка очень широк. Частота миокардита, связанного с истинной ГКМП, составила 46,7%. Если снижение сократимости миокарда (фракции выброса) у пациентов с ГКМП может быть следствием миокардита, то у пациентов с фенотипами оно обычно является результатом самого заболевания.

**Ключевые слова:** первичная гипертрофия миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, биопсия миокарда, миокардит, амилоидоз, болезнь Фабри, болезнь Данона, атаксия Фридрейха, синдром LEOPARD.

**Для цитирования:** Благова О.В., Заклязьминская Е.В., Коган Е.А., Седов В.П., Раджабова Г.М., Поляк М.Е., Недоступ А.В. Синдром первичной гипертрофии миокарда: клиничко-морфологическая, генетическая диагностика и сопоставление саркомерных вариантов кардиомиопатии и ее фенотипов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):484-494. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-484-494

## Syndrome of Primary Myocardial Hypertrophy: Clinical and Morphological, Genetic Diagnostics and Comparison of Sarcomerial Variants of Cardiomyopathy and its Phenocopy

Olga V. Blagova<sup>1\*</sup>, Elena V. Zaklyazminskaya<sup>2</sup>, Evgeniya A. Kogan<sup>1</sup>, Vsevolod P. Sedov<sup>1</sup>, Gulnara M. Radzhabova<sup>2</sup>, Margarita E. Polyak<sup>2</sup>, Alexander V. Nedostup<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup> B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. Abrikosovsky per. 2, Moscow, 119991 Russia

**Aim.** To study the nosological spectrum in the syndrome of primary left ventricle hypertrophy (PLVH) using morphological and genetic diagnostics and to compare the clinical course of true hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and its phenocopy.

**Material and methods.** Fifty five adult patients (29 men, 48.2±17.0 years) with PLVH (12 mm and more) were included. The exclusion criteria were athletic heart, hypertensive heart disease, severe valvular disease and other causes of secondary left ventricle (LV) hypertrophy. We performed 11 endomyocardial biopsy, 8 intraoperative biopsy, 1 study of explanted heart, 1 autopsy with virus investigation (real-time polymerase chain reaction) of the blood and myocardium. Mutational screening had included simultaneous sequencing of the *MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYH7*, *TNNI3* and *TNNT2* genes based on NGS technology (Ion Torrent PGMTM) with following Sanger resequencing of potentially significant genetic variants. For patients with a phenotype of particular genetic syndrome the Sanger sequencing of target gene(s) for performed first. Clinical examination had included electrocardiography, Holter monitoring, echocardiography, coronary angiography, computer tomography/magnetic resonance imaging (by indication). The mean follow-up was 8 [3;32] month.

**Results.** Isolated HCM was found in 28 patients, and 10 have a combination of HCM and noncompaction myocardium (NCM). Mutations in the *MYH7* and *MYBPC3* genes were detected in six cases. In 17 cases (30.9%) the non-sarcomeric causes of LVHS were detected. Three patients had Fabry disease, 2 – had Danon disease, in 10 patients we found amyloidosis, in 1 – Friedreich ataxia, and 1 patient was diagnosed with LEOPARD syndrome (all cases were confirmed by DNA diagnostics). Genotype-positive diagnosis was established in 23.6% of patients. In patients with HCM were significantly more frequent asymmetric septal hypertrophy with obstruction and muscle bridges, in other forms of primary hypertrophy – right ventricular hypertrophy, low QRS voltage, QS complexes and increasing of ejection fraction (EF) ( $55.7 \pm 12.5\%$  vs  $62.5 \pm 10.1\%$  in HCM,  $p=0.08$ ). The morphologic signs of myocarditis were in 46.7% of patients with HCM detected: in 3 patients with NCM and in 4 patients with isolated HCM. The viral genome in the myocardium was in 11 patients with HCM (73.3%) detected, previously human herpes virus type 6 (it was correlation with myocarditis) and parvovirus B19. Eleven patients died due to a stroke/heart failure without no significant differences between patients with HCM and phenocopy.

**Conclusion.** The spectrum of causes of the primary left ventricular hypertrophy is very wide. The frequency of myocarditis associated with sarcomeric HCM was 46.7%. When lower EF and heart failure in patients with HCM can be result of myocarditis, in patients with storage disease they are the result of disease itself.

**Keywords:** primary myocardial hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, myocardial biopsy, myocarditis, amyloidosis, Fabry disease, Danone's disease, Friedreich's ataxia, LEOPARD syndrome.

**For citation:** Blagova O.V., Zaklyazminskaya E.V., Kogan E.A., Sedov V.P., Radzhabova G.M., Polyak M.E., Nedostup A.V. Syndrome of Primary Myocardial Hypertrophy: Clinical and Morphological, Genetic Diagnostics and Comparison of Sarcomeric Variants of Cardiomyopathy and its Phenocopy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):484-494. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-484-494

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): blagovao@mail.ru

Received / Поступила: 31.12.2019

Accepted / Принята в печать: 03.06.2019

Гипертрофия миокарда является универсальным ответом на его длительную перегрузку и относится к наиболее часто выявляемым структурным изменениям сердца. О первичной гипертрофии левого желудочка (ПГЛЖ) следует думать при выявлении объективных признаков этого феномена в отсутствие перегрузки миокарда объемом/давлением, либо при несоответствии выраженности факторов перегрузки и степени гипертрофии. К примеру, наличие нетяжелой, недавней и контролируемой артериальной гипертензии не может служить объяснением гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) от 15 мм. Нередки сочетания ПГЛЖ с другими болезнями.

Наиболее частой формой ПГЛЖ является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически детерминированное заболевание, которое характеризуется гипертрофией ЛЖ, не объяснимой вторичными причинами, при отсутствии его дилатации и при сохраненной фракции выброса (ФВ) [1]. Действующие критерии диагноза ГКМП (W.J. McKenna, 1997 г.) предполагают наличие гипертрофии различных участков миокарда от 12-15 мм в сочетании с нарушениями реполяризации, патологическими Q на электрокардиограмме (ЭКГ), переднесистолическим движением створки митрального клапана, необъяснимыми болями в сердце, одышкой, обмороками [2].

Это наиболее частая из кардиомиопатий (последние работы говорят о частоте 1:200 [3]), при которой в наибольшем проценте случаев удается верифицировать мутации преимущественно в генах саркомерных белков с аутосомно-доминантным типом наследования. Почти у 60% больных удается установить семейный характер заболевания [1]. Однако истинная

ГКМП является далеко не единственной причиной ПГЛЖ. Спектр генетически детерминированных или приобретенных заболеваний миокарда с его первичной гипертрофией или псевдогипертрофией настолько широк, что сегодня о ПГЛЖ следует говорить, как о синдроме.

Рекомендации европейских экспертов по ГКМП (2014 г.) придерживаются именно такого подхода [4]. Большинство не-ГКМП вариантов синдрома (т.н. фенокопий) протекают с теми или иными системными проявлениями, которые, с одной стороны, облегчают постановку нозологического диагноза, а с другой – создают большую вариабельность клинической картины, течения и исходов синдрома ПГЛЖ. Собственно, к истинной ГКМП следует относить только те 40-60%, которые обусловлены мутациями в генах саркомерных белков, главным образом, миозина 7 (*MYH7*) и миозин-связывающего протеина C 3 типа (*MYBPC3*).

Исходя из этого, нозологическая диагностика у пациентов с синдромом ПГЛЖ является важнейшей (после выяснения его первичности) задачей. Нередко именно постановка точного, в первую очередь, генетического диагноза ставит точку в вопросе о первичности гипертрофии. Несомненный интерес представляет также выявление особенностей диагностики и прогрессирования поражения миокарда у больных с ГКМП и ее фенокопиями в целом.

Целью исследования было изучить нозологический спектр при синдроме первичной гипертрофии миокарда левого желудочка с применением морфологической и генетической диагностики и сопоставить клиническое течение истинной ГКМП и ее фенокопий.

## Материал и методы

В исследование включено 55 больных (26 женщин и 29 мужчин, в возрасте от 18 до 83 лет; средний возраст  $48,2 \pm 17,0$  лет) с синдромом ПГЛЖ. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование служили:

1) возраст от 18 лет и старше;

2) наличие гипертрофии ЛЖ от 12 мм и выше при отсутствии аортальных пороков сердца, артериальной гипертензии 2-3 степени или гипертрофии ЛЖ от 15 мм и выше при невозможности полностью объяснить ее в рамках перегрузки;

3) определенный диагноз истинной ГКМП или конкретного варианта одной из ее фенкопий.

Для диагностики истинной ГКМП использовались критерии W.J. McKenna [2], в качестве дополнительных критериев учитывались наличие типичных анатомических вариантов (асимметричная или верхушечная формы), внутрижелудочковой обструкции, передне-систолического движения створки митрального клапана, патогенных мутаций в генах саркомерных белков, типичной морфологической картины. Диагноз фенкопий ГКМП устанавливался с применением генетических, морфологических или иных клинико-лабораторно-инструментальных критериев, общепринятых для каждого из заболеваний.

Критериями невключения служили невозможность провести дифференциальную диагностику между истинной ГКМП и ее фенкопиями, отсутствие определенного диагноза у больных с предполагаемыми фенкопиями ГКМП, отказ пациента от участия в исследовании.

## Методы обследования

Всем больным проведены общеклиническое обследование, ЭКГ, эхокардиография (ЭХО-КГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. В рамках дифференциальной диагностики синдрома ПГЛЖ дополнительно выполнены определение уровня антикардиальных антител (лаборатория иммуногистохимии трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова), вирусного генома в крови/миокарде методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (ООО «ДНК-технология»), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с внутривенным контрастированием ( $n=34$ ), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием ( $n=23$ ). Для диагностики некомпактного миокарда (НКМ) использовались критерии C. Stöllberger и соавт. (2013 г., ЭХО-КГ) и A. Jacquier и соавт. (2010 г., МРТ). Большая часть пациентов ( $n=45$ ; 81,8%) консультирована генетиком с последующим

проведением ДНК-диагностики в панели 10 генов, кодирующих саркомерные белки (*MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYH7*, *TNNI3* и *TNNT2*), или таргетной диагностики фенкопий ГКМП (в генах *GLA*, *LAMP2*, *TTR*, *FXN*, *PTPN11* и ряде других).

Морфологическое исследование миокарда было выполнено 20 больным (36,4%): эндомиокардиальная биопсия правого желудочка ( $n=11$ ), интраоперационная биопсия ЛЖ в ходе операции расширенной миектомии ( $n=8$ ), исследование эксплантатов сердца после эндомиокардиальной биопсии ( $n=1$ ), аутопсия ( $n=1$ ). Эндомиокардиальная биопсия проводилась по стандартной методике доступом через бедренную вену биопсийными щипцами Cordis STANDARD 5.5 F 104 FEMORAL с забором 3-5 участков. Биоптаты исследовались в световом микроскопе (окраски гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, Мэссону, Перлсу, конго красным, ШИК-реактивом) и методом ПЦР на геном парвовируса В19, герпетические вирусы. Для постановки диагноза сопутствующего миокардита использовались Далласские критерии. Дополнительно проводилась биопсия слизистой прямой кишки, подкожной жировой клетчатки на амилоид ( $n=8$ ).

Медиана срока наблюдения составила 8 [3;32] мес. В качестве основной конечной точки оценивалась летальность. Медикаментозное лечение ГКМП проводилось в соответствии с последними Европейскими рекомендациями (2014 г.) [4].

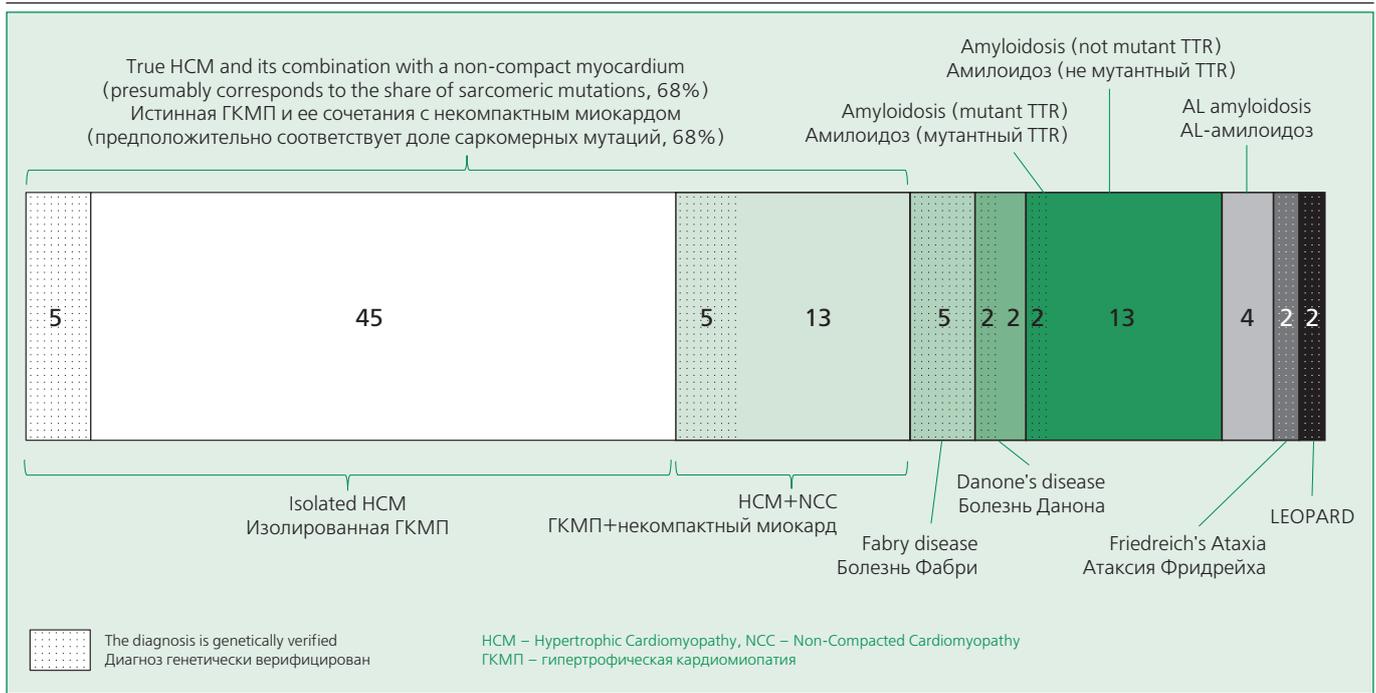
Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы SPSS 21 (IBM, США). Нормальность распределения оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как  $M \pm SD$  (среднее  $\pm 1$  стандартное отклонение) или в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различие считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты нозологической диагностики у больных с синдромом первичной гипертрофии ЛЖ представлены на рис. 1.

Диагноз генетически верифицирован у 13 больных (23,6%): выявлены саркомерные и несаркомерные мутации в соотношении 6:7 (табл. 1). О наличии семейной формы болезни с той или вероятностью можно говорить у 11 пациентов (20%). Как минимум в 3 семьях отмечено сочетание разных морфофункциональных типов кардиомиопатий (ГКМП, НКМ), у 1 пациентки – трансформация за 12 лет из гипертрофического в некомпактный фенотип.

*Syndrome of Primary Myocardial Hypertrophy*  
Синдром первичной гипертрофии миокарда



**Figure 1. Etiology of the syndrome of primary hypertrophy of the left ventricle (%)**  
**Рисунок 1. Этиология синдрома первичной гипертрофии ЛЖ (%)**

Среди несаркомерных причин синдрома ПГЛЖ основную долю (10 больных, 18,2%) составил амилоидоз, однако TTR-амилоидоз выявлен лишь у одного из них; еще у 7 – диагностирован (точно или предположительно) сенильный амилоидоз и у двоих – AL-амилоидоз, имеющие негенетическую природу. Среди более редких фенотипов ГКМП диагностированы болезни Фабри, Данона, атаксия Фридрейха, синдром LEOPARD.

Охарактеризуем каждую из клинических подгрупп в сопоставлении с данными генетического и морфологического исследований.

**Клинические особенности истинной ГКМП (саркомерной кардиомиопатии)**

Изолированная форма саркомерной ГКМП диагностирована у 28 больных (50,1%) преимущественно на основании клинических данных, хотя у 3 из них выявлены саркомерные мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3*. Семейный анамнез отягощен у 6 (21,4%) больных. Средний возраст не отличался от группы с гипертрофией в целом (48 лет). Средняя толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) по данным ЭХО-КГ составила 17 мм, задней стенки ЛЖ – 13 мм. По данным МСКТ/МРТ выраженность гипертрофии достигала

**Table 1. Pathogenic mutations found in patients with primary left ventricular hypertrophy syndrome**  
**Таблица 1. Спектр патогенных мутаций, выявленных у больных с синдромом первичной гипертрофии ЛЖ**

Ген	Клинический диагноз	n	Мутация	Тип мутации	% среди всех мутаций
<b>Гены саркомерных белков (истинная ГКМП)</b>					
<i>MYH7</i>	ГКМП	1	p.L395M	миссенс	7,7%
<i>MYBPC3</i>	ГКМП	2	p.Q1233*	нонсенс	38,5%
		ГКМП+НКМ	3	p.R1048H	
				p.W1214*	
			p.Q1233*	нонсенс	
<b>Гены несаркомерных белков (фенотипы ГКМП)</b>					
<i>GLA</i>	Болезнь Фабри	3	p.Q283E с.964delG	миссенс делеция со сдвигом рамки	23,1%
<i>LAMP2</i>	Болезнь Данона	1	с.65-2A>G	мутация сплайсинга	7,7%
<i>TTR</i>	Амилоидоз	1	p.T40A	миссенс	7,7%
<i>FXN</i>	Атаксия Фридрейха	1	Нет увеличения числа повторов (GAA) <sub>7-12</sub> в гене <i>FXN</i>		7,7%
<i>PTPN11</i>	Синдром LEOPARD	1	p.T468M	миссенс	7,7%

ЛЖ – левый желудочек, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, НКМ – некомпактный миокард

**Table 2. Comparative characteristics of patients with true hypertrophic cardiomyopathy and other diseases that occur with primary left ventricular hypertrophy syndrome (phenocopies)**

**Таблица 2. Сравнительная характеристика больных с истинной ГКМП и другими заболеваниями, протекающими с синдромом первичной гипертрофии ЛЖ (фенокопиями).**

Признак	ГКМП (без НКМ) (n=28)	Не ГКМП (n=17)	p
Возраст, лет	48,0±14,0	54,9±21,2	p>0,05
Женщины, %	50	23,5	p>0,05
Отягощенный семейный анамнез, %	21,4	11,8	p>0,05
Стадия ХСН	IIA	IIБ	p<0,05
Функциональный класс ХСН	2 [0;3]	3[2;3]	p>0,05
Обмороки/ВСС, %	14,3	23,5	p>0,05
Фибрилляция предсердий, %	35,7	58,8	p>0,05
Гипертрофия ЛЖ (ЭКГ), %	67,9	29,4	p<0,05
Низкий вольтаж, %	3,6	35,3	p<0,01
Зубцы Q/QS, %	25,0	29,4	p>0,05
КДР ЛЖ, см	4,7±0,6	4,9±0,5	p>0,05
Фракция выброса ЛЖ, %	62,5±10,1	55,7±12,5	p=0,080
Толщина МЖП (ЭХО-КГ), мм	16,9±5,0	15,7±5,0	p>0,05
Гипертрофия ПЖ, %	7,1	29,4	p<0,05
Локальная гипертрофия МЖП, %	50	0	p<0,001
Обструкция выходного тракта ЛЖ, %	46,4	5,9	p<0,01
Митральная регургитация, %	1 [0,625;1,875]	2 [1;2]	p<0,05
Мышечные мостики, %	31,6	0	p=0,077
Летальность, %	14,3	17,6	p>0,05

Данные представлены в виде M±SD или Me[25%;75%], если не указано иное

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ВСС – внезапная сердечная смерть, ЛЖ – левый желудочек, КДР – конечный диастолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ПЖ – правый желудочек

24 мм. Средний конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ составил 4,8±0,6 см, конечно-диастолический объем (КДО) – 92,4±29,6 мл, фракция выброса (ФВ) – 62,5±10,1%, были типичны дилатация левого предсердия (ЛП) (03,7±37,6 мл) и в меньшей степени – правого предсердия (ПП) (71,3±23,4 мл), тенденция к повышению систолического давления в легочной артерии (СДЛА) (32,6±11,1 мм рт. ст.).

Отмечены следующие клинические формы ГКМП:

1. Обструктивная (n=13) – у всех больных имелась сердечная недостаточность IIA-IIБ стадии, 2-4 ФК, у 6 – мерцательная аритмия (преимущественно персистирующая), у 8 – митральная недостаточность II-III степени. Девяти пациентам выполнена операция расширенной миеэтомии (проф. С.Л. Дземешкевич), в т.ч. с протезированием митрального клапана. Отмечены признаки дисплазии клапана, эктопия и выраженная гипертрофия папиллярных мышц, что поз-

волило говорить о диффузно-генерализованной форме ГКМП [5]. Шестерым больным предварительно имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Один пациент умер в раннем послеоперационном периоде от хронической сердечной недостаточности (ХСН).

2. Необструктивная асимметричная ГКМП с преимущественной гипертрофией МЖП или без нее (n=12). В целом эти больные отличались отсутствием столь выраженной ХСН, однако у 3 пациентов имелись клинически значимые проявления коронарной недостаточности, у 3 – мерцательная аритмия, один пациент умер внезапно до имплантации ИКД.

3. Апикальная (верхушечная) форма (n=3), проявлением которой были симптомы ишемии, помимо «коронарных» зубцов Т на ЭКГ в левых грудных отведениях. Летальность среди больных с изолированной ГКМП составила 10,7% (3 больных). Кроме этого, предположительно, от повторного инсульта скончалась больная 17 лет без достоверной мерцательной аритмии, но с выраженной ишемией миокарда (рис. 2).

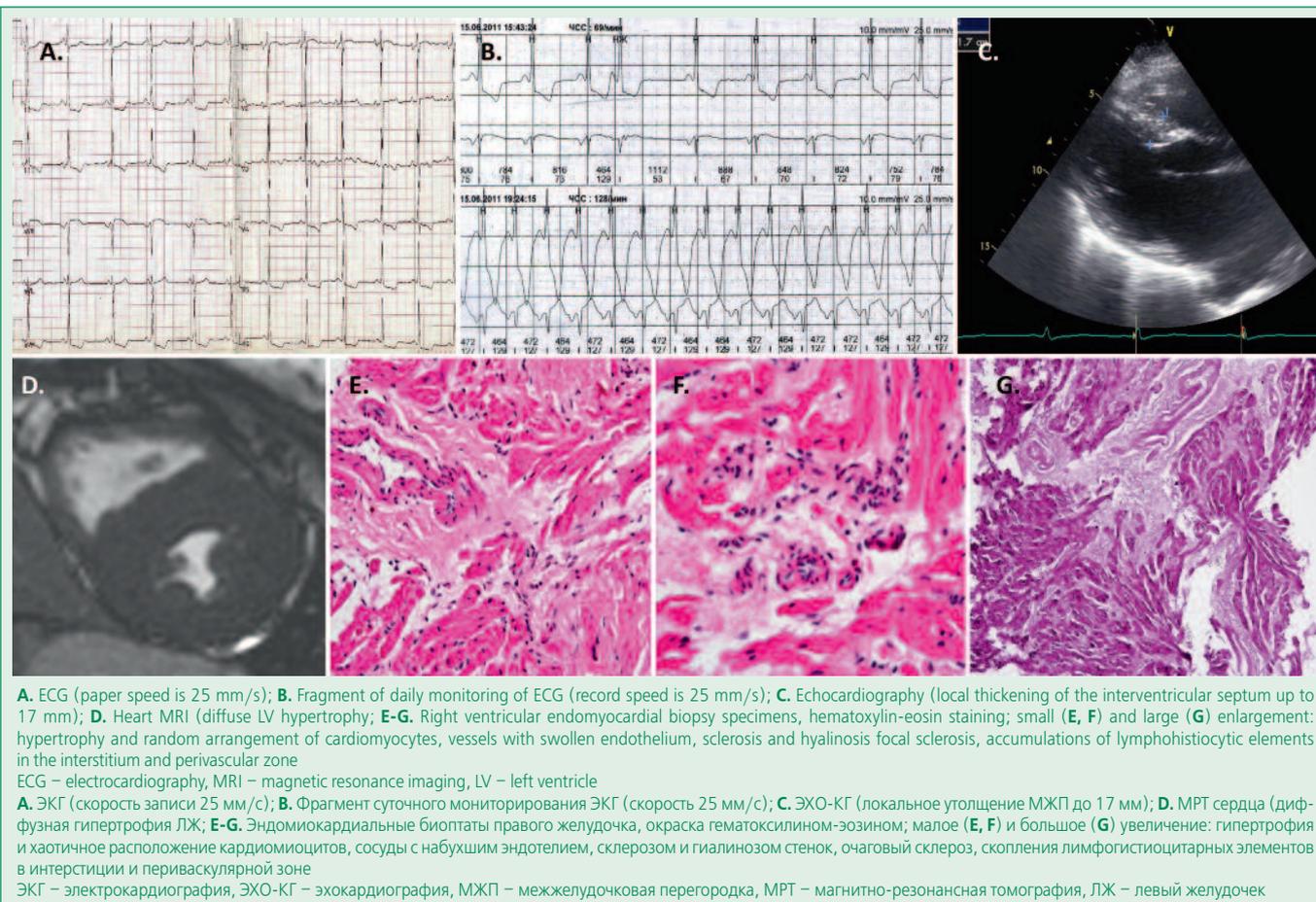
### Клинические особенности ГКМП в сочетании с НКМ ЛЖ

Данная форма оказалась второй по частоте среди всех пациентов с ПГЛЖ (n=10) и характеризовалась высокой частотой обнаружения патогенных мутаций в гене *MYBPC3* (37,5%). Их средний возраст был почти на 10 лет меньше (37,1±11,6 лет, от 25 до 58 лет), что связано с большей тяжестью течения болезни. Обструкции ЛЖ, а также апикальной формы не было (за одним исключением), средняя толщина МЖП составила 16 мм, задней стенки ЛЖ – 11 мм, максимальная толщина стенок по данным МСКТ/МРТ – 22,3±4,8 мм; митральная недостаточность II-III степени диагностирована лишь у 3 больных.

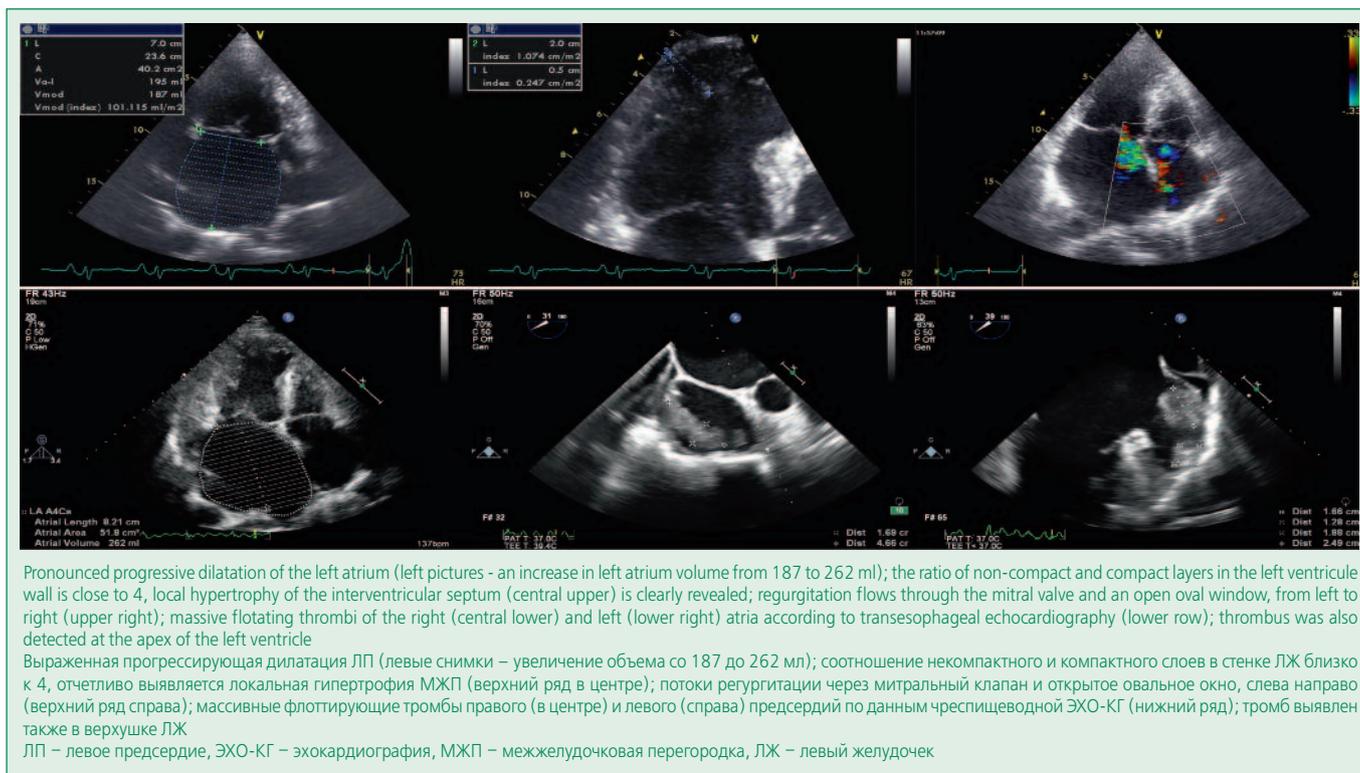
Главным клиническим проявлением была сердечная недостаточность (60%), обусловленная сочетанием рестриктивной и систолической дисфункции: отношение E/A составило в среднем 2,4; ФВ 45,3±13,0%; КДР ЛЖ 5,5±0,7 см; ЛП 124,0±60,8 мл; СДЛА 31,2±12,5 мм рт.ст. Мерцательная аритмия присутствовала у 7 больных (70%), сопровождалась развитием внутрисердечного тромбоза (у 2-х пациентов) (рис. 3), ишемического инсульта (у 2-х пациентов) и инфаркта миокарда (у 1 пациента). Неустойчивая желудочковая тахикардия выявлена у 9 (90%) больных; 2 пациента пережили клиническую смерть, ИКД имплантированы 5 больным, срабатываний на фоне терапии амиодароном и β-адреноблокаторами не зафиксировано.

Исходы оказались наихудшими среди всех больных с ГКМП: летальность составила 50% (4 больных), в т.ч. одна смерть от инфаркта/инсульта, одна – от тер-

*Syndrome of Primary Myocardial Hypertrophy*  
*Синдром первичной гипертрофии миокарда*



**Figure 2. The results of an instrumental examination of a patient 17 years old**  
**Рисунок 2. Результаты инструментального обследования больной 17 лет**



**Figure 3. Echocardiography of a patient 38 years old for 2010 (upper row) and 2015 (lower row)**  
**Рисунок 3. ЭХО-КГ больной 38 лет от 2010 г. (верхний ряд) и 2015 г. (нижний ряд)**

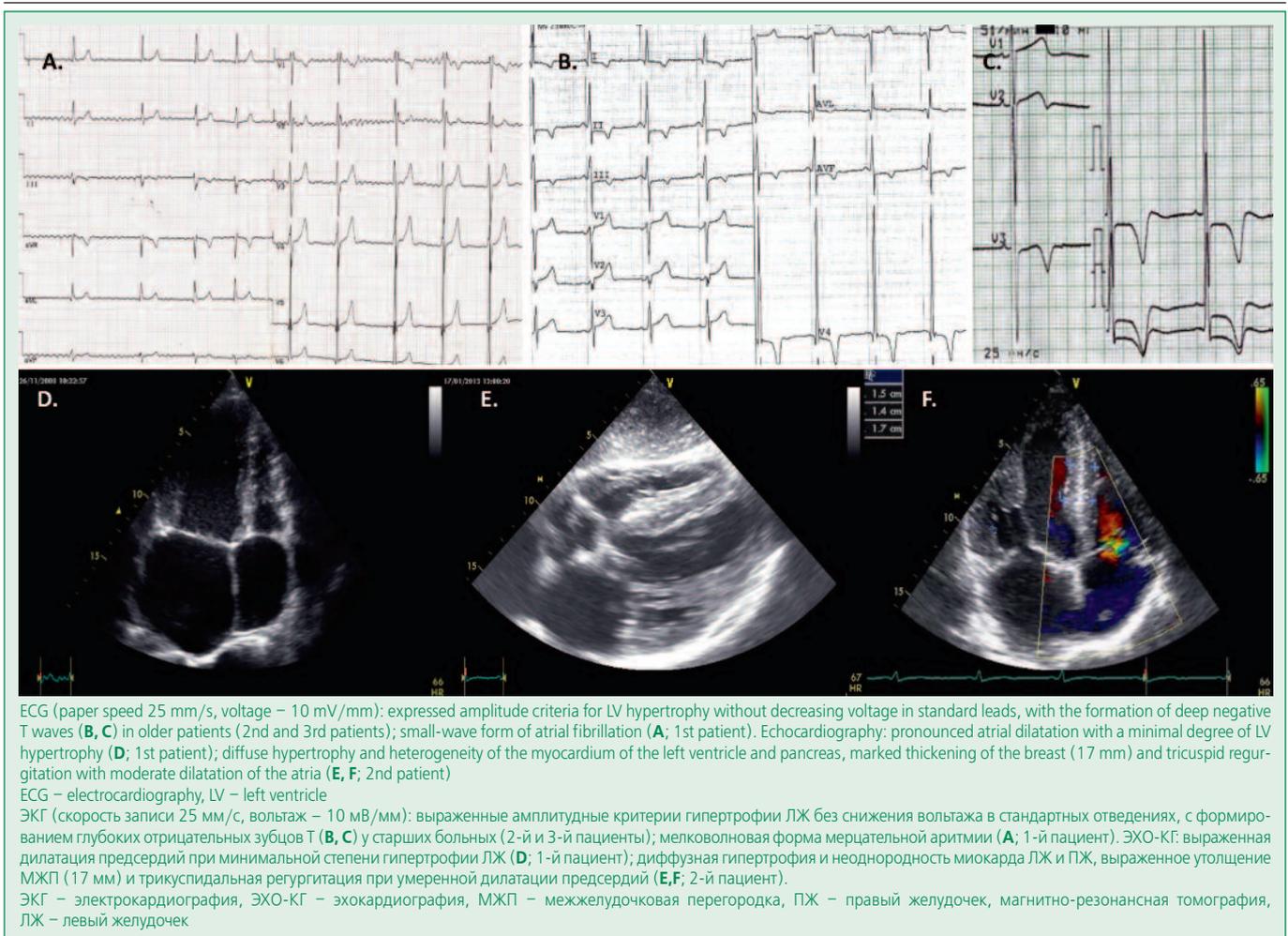


Figure 4. ECG and Echocardiography of the 1st (34 years), 2nd (53 years) and 3rd patients (51 years) with Fabry disease

Рисунок 4. ЭКГ и ЭХО-КГ первого (34 года), второго (53 года) пациентов и третьей пациентки (51 год) с болезнью Фабри

минальной ХСН, одна – по неустановленной причине, и одна – в ранний послеоперационный период после трансплантации сердца; еще одной больной трансплантация сердца выполнена успешно. Выживаемость без трансплантации составила всего 44,4% за 13 [2;39,5] мес наблюдения.

#### Результаты морфологического исследования миокарда у больных с истинной ГКМП / ее сочетанием с НКМ

Целью прижизненной биопсии миокарда было не только исключение болезней накопления и амилоидоза, но и верификация миокардита (3 больных с НКМ, тяжелой систолической дисфункцией и клиническим подозрением на миокардит), либо его исключение (у остальных, биопсия выполнялась интраоперационно). Всего морфологическое исследование выполнено 15 больным с истинной ГКМП. Вирусный геном выявлен в крови у 5 (33,3%) больных, в миокарде – у 11 (73,3%), в т. ч. микст-инфекция в 20%,

преимущественно – парвовирус В19 и вирус герпеса 6 типа, в т. ч. у всех троих больных с клиническим подозрением на миокардит.

В 100% случаев подтверждено наличие выраженной гипертрофии кардиомиоцитов, у 2/3 больных выявлено хаотичное расположение кардиомиоцитов, и более чем у 90% – признаки очагового (заместительного) и перимускулярного склероза. Признаки миокардита (лимфогистиоцитарные инфильтраты) выявлены не только у всех больных с клиническим подозрением на него, но также у 33,3% пациентов без клинических признаков миокардита (всего у 46,7%). У 16,7% из них выявлена также воспалительная инфильтрация в эндокарде (в одном случае – через полгода после операции отмечено развитие клиники инфекционного эндокардита). Наличие миокардита коррелировало с обнаружением в миокарде и крови генома вируса герпеса 6 типа, но не парвовируса В19. Отмечены корреляции морфологического диагноза миокардита с рядом клинических признаков (симп-

томы ишемии, повышение титров антикардиальных антител в крови). Предрасполагало к развитию миокардита также наличие НКМ: среди больных с НКМ миокардит диагностирован в 60% случаев.

### **Клинические особенности первичной гипертрофии миокарда ЛЖ вследствие амилоидоза**

Больные с амилоидозом сердца были существенно старше (в среднем – 68 лет), чем остальные пациенты с синдромом ПГЛЖ. Именно этот пункт становился оправданным в дифференциальной диагностике (хотя самой молодой больной с AL-типом было 40 лет). Диагноз верифицирован с помощью биопсии миокарда ( $n=2$ ), подкожной жировой клетчатки, исследования крови и мочи на свободные легкие цепи иммуноглобулинов (AL-тип) или сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом (TTR-тип). Внутрижелудочковой обструкции и асимметричного паттерна гипертрофии не было ни у кого, средняя толщина МЖП и задней стенки ЛЖ составила 14 мм, КДР ЛЖ  $4,9 \pm 0,6$  см; ФВ  $49,6 \pm 10,5\%$ ; ЛП  $90,2 \pm 24,9$  мл; отношение Е/А 1,9; СДЛА  $37,0 \pm 9,8$  мм рт.ст.; митральная недостаточность более I степени имела в 70%.

ХСН, преимущественно 3 ФК, была главным проявлением болезни, мерцательная аритмия развилась в 70% случаев (отсутствовала в основном при AL-типе). Снижение вольтажа комплексов QRS на ЭКГ отмечено в 60%, патологические зубцы Q/комплексы QS – в 50%, в то время как признаков гипертрофии ЛЖ не было ни у кого. Из системных проявлений TTR-амилоидоза наблюдалась только нейропатия. У пациента 83 лет диагностировано сочетание TTR-амилоидоза и дегенеративного аортального стеноза. Кардиостимулятор и ИКД имплантированы двоим больным. Летальность составила 30%, включая пациента с TTR-амилоидозом (срок его жизни после постановки диагноза достиг 10 лет); причиной смерти во всех случаях была терминальная сердечная недостаточность.

### **Клинические особенности первичной гипертрофии миокарда ЛЖ вследствие редких фенокopies ГКМП**

Наиболее частой из редких причин гипертрофии оказалась болезнь Фабри, верифицированная у 2-х мужчин 34 и 54 лет и женщины 51 года с помощью ДНК-диагностики и определения уровня  $\alpha$ -галактозидазы в крови. У первого пациента ключом к постановке диагноза стали характерные морфологические изменения в миокарде (накопление PAS-положительной субстанции в кардиомиоцитах), однако у всех троих имелись типичные внекардиальные проявления болезни. Диагноз болезни Фабри в семьях поставлен не был.

Изменения на ЭКГ были однотипны и весьма характерны: выраженность синдрома гипертрофии ЛЖ значительно превышает обычную для вторичной гипертрофии, ярко выражены заостренные зубцы Т (рис. 4). Степень гипертрофии ЛЖ по данным ЭХО-КГ у мужчин также нарастала с возрастом (от 14 до 18 мм), у женщины она минимальна (12 мм); ФВ сохранна. Существенное увеличение ЛП и мерцательная аритмия отмечены у клинически более легких пациентов (молодого мужчины и женщины). Развернутой почечной недостаточности не было ни у кого, артериальная гипертония выражена умеренно. Все больные получают фермент-заместительную терапию, состояние их стабильно. В одном случае одновременно с началом фермент-заместительной терапии развилось заметное учащение пароксизмов мерцательной аритмии, что расценено как следствие активизации обменных процессов в кардиомиоцитах (по аналогии с синдромом реперфузии) и вторичного воспаления (выявлено резкое повышение титров антикардиальных антител).

Основанием для диагностики болезни Данона у двух молодых мужчин (18 и 24 лет) стали, в первую очередь, крайняя степень выраженности диффузной гипертрофии (до 3 см и более) в сочетании со значимой систолической дисфункцией (в одном случае), умеренной умственной отсталостью, повышением уровня печеночных ферментов, КФК, а также пол и возраст пациентов. В одном случае имелись больные мать и братья, у которых состояние длительное время расценивалось педиатрами как ГКМП. Диагноз был подтвержден методами ДНК-диагностики и биопсии миокарда. Контакт с одним пациентом потерян, второй жив, у него зарегистрированы оправданные срабатывания ИКД.

Наконец, по одному больному имели атаксию Фридрейха и синдром LEOPARD, также подтвержденные с помощью ДНК-диагностики. В обоих случаях поражение сердца длительное время расценивалось как ГКМП, основанием для пересмотра диагноза стали, в первую очередь, характерные внекардиальные проявления. У пациента 22 лет с атаксией гипертрофия миокарда была выражена очень умеренно (минимальные вольтажные критерии на ЭКГ, 12-13 мм по данным ЭХО-КГ, до 15 мм по данным МРТ), но носила диффузный характер; отмечены неглубокие отрицательные зубцы Т, которым при МРТ соответствовала зона отсроченного накопления в задней стенке. У больного 54 лет с синдромом LEOPARD имелся выраженный внутрижелудочковый градиент, толщина МЖП составляла 16 мм, клиническую картину определяли желудочковые нарушения ритма (имплантирован ИКД), тяжелая застойная сердечная недостаточность и синкопальные эпизоды вследствие гипотонии, один из которых закончился фатально.

Сравнительный анализ больных с истинной ГКМП и ее фенотипами проведен с целью выделения общих особенностей кардиологических проявлений фенотипов в сравнении с истинной ГКМП (табл. 2). В результате были выявлены признаки, которые достоверно отличались у пациентов с различной этиологией синдрома ПГЛЖ, т.е. с ГКМП и не-ГКМП. Из этого анализа исключены больные с сочетанием ГКМП и НКМ, отличия которых от пациентов с изолированной ГКМП обсуждались выше.

Для пациентов с ГКМП оказались более специфичны асимметричная гипертрофия МЖП с обструкцией выводного тракта ЛЖ и наличие мышечных мостиков над коронарными артериями. Пациентов с фенотипами ГКМП отличали более тяжелая сердечная недостаточность, снижение вольтажа комплексов QRS, гораздо более редкое обнаружение синдрома гипертрофии ЛЖ на ЭКГ, наличие гипертрофии ПЖ и более низкая ФВ ЛЖ (особенно это касается амилоидоза и болезни Данона). Толщина миокарда в целом не отличалась между группами, хотя по данному параметру различные фенотипы очень неоднородны. Фенотипы чаще встречались у мужчин, что отчасти обусловлено X-сцепленным характером наследования некоторых из них (болезней Фабри, Данона).

## Обсуждение

Несмотря на относительно небольшое число больных, включенных в настоящее исследование, установленный нозологический спектр синдрома ПГЛЖ включает практически все возможные его причины (за исключением митохондриальных миопатий и еще ряда редких генетических синдромов). Следует подчеркнуть, что пациенты в исследование не отбирались специально, в него включали всех больных, обратившихся в кардиологическое отделение, которым удалось поставить точный диагноз. При этом доля саркомерных мутаций среди всех обнаруженных мутаций составила 46,2%.

Этот показатель соответствует данным европейских экспертов, которые отводят на долю саркомерных мутаций 40-60%. Если рассмотреть всю когорту (в т.ч. больных без генетического диагноза) и отсеять пациентов с болезнями накопления (болезнь Фабри, Данона), амилоидозом, атаксией Фридрейха и синдромом LEOPARD, у которых несаркомерная природа болезни не вызывает сомнения, то оставшиеся 68% (т.е. 2/3) больных с истинной ГКМП могут быть с большой вероятностью расценены как пациенты с саркомерной кардиомиопатией (мутации выявлены у 5). Эти данные говорят о том, что фенотипы ГКМП встречаются чаще, чем принято считать, и недооцениваются в клинике.

Так, по данным литературы, только наследственный транстиретиновый амилоидоз составляет 5% среди всех случаев гипертрофии ЛЖ более 15 мм среди пациентов со средним возрастом 62 года [6]. В нашем регистре доля всех форм амилоидоза достигла 18% – очевидно, это наиболее частая из фенотипов ГКМП у взрослых. Однако и доля болезни Фабри составила у нас 6,5%. В литературе частота болезни Фабри среди пациентов с неясной гипертрофией ЛЖ оценивается на уровне 4% [7]. Как рассчитал P. Garcia-Pavia, кардиолог за свою профессиональную жизнь может встретить в среднем 2-5 пациентов с болезнью Фабри (12-30, если принять во внимание по 5 родственников на каждого пробанда). В 2-х случаях из 3-х диагноз был поставлен нами первично.

С другой стороны, весьма вероятно, что многие пациенты с ГКМП долгое время не имеют симптомов, что позволяет болезни оставаться нераспознанной. Поскольку к нам обращались лишь больные с развернутыми проявлениями болезни, их доля в регистре не в полной мере отражает частоту болезни. Среди 37 больных с истинной ГКМП также отмечен значительный полиморфизм: изолированная ГКМП была представлена не только обструктивной формой (основной контингент кардиохирургического отделения), но и необструктивной асимметричной (поровну), а также апикальной. Несмотря на отсутствие выраженных нарушений гемодинамики, две последние формы характеризовались ишемическими проявлениями и случаем внезапной смерти.

Значительный интерес представляют результаты предпринятого морфологического исследования у больных с ГКМП. В качестве показаний к эндомикардиальной биопсии при ГКМП европейские эксперты рассматривают необходимость исключить не только болезни накопления, но и воспаление (класс IIb, уровень доказательности C [4]). Так, среди 42 пациентов с ГКМП и необъяснимой декомпенсацией миокардит при биопсии выявлен в 67% (в половине случаев вирус-позитивный), и ни у кого из 77 пациентов со стабильным течением ГКМП [8]. Дилатации ЛЖ с падением его сократимости у больных с изолированной ГКМП мы не отмечали, биопсия миокарда выполнялась преимущественно интраоперационно; однако у 1/3 из них выявлены признаки миокардита и у 3/4 – вирусный геном в миокарде. Наличие вируса герпеса человека б типа наиболее четко коррелировало с миокардитом. Можно предполагать повышенную тропность вирусов к генетически неполноценному миокарду и, одновременно, повышенную уязвимость последнего в отношении развития воспаления.

Следует обсуждать возможность миокардита и при фенотипах ГКМП. У одной из пациенток с болезнью Фабри мы предполагаем развитие миокардита парал-

лельно началу фермент-заместительной терапии, что проявилось выраженным нарастанием пароксизмов мерцательной аритмии и резким повышением титров антикардиальных антител. При эндомикардиальной биопсии признаки иммунно-опосредованного миокардита выявляли у 48 из 78 пациентов (56%) с болезнью Фабри [9], причем клинически их также отличали большая тяжесть аритмий и боли в области сердца. Частота миокардита нарастала с возрастанием толщины миокарда. В качестве его основного индуктора рассматривается иммунная реакция на Gb3, подтверждающаяся повышением уровня антинуклеарного фактора, антикардиальных антител, что коррелировало с количеством CD3-позитивных клеток. При МРТ отек выявлен у 24 больных [9]. Миокардит является возможной причиной резистентности к фермент-заместительной терапии, предполагается возможность назначения азатиоприна для его лечения.

Совершенно особую и довольно многочисленную группу составили больные с сочетанием ГКМП и НКМ. Наличие НКМ не всегда распознается у таких пациентов, его толщина оценивается вместе с толщиной компактного слоя, имитируя выраженную гипертрофию. Однако в ряде случаев мы действительно наблюдали постепенное уменьшение степени гипертрофии с появлением/нарастанием некомпактности, а также сочетание случаев ГКМП и НКМ в одной семье с саркомерной мутацией (в гене *MYBPC3*). Описаны также пациенты с мутациями генов саркомерных белков, у которых некомпактность ЛЖ предшествовала развитию ГКМП [10], и случай сочетания ГКМП и НКМ с мутацией в гене тропонина I3 [11]. Эти данные свидетельствуют в глубоком родстве и единстве саркомерных кардиомиопатий. С клинической точки зрения сочетание ГКМП и НКМ всегда означает большую тяжесть течения: в нашей когорте выживаемость без трансплантации составила 44% за 13 мес, что подтверждается и в детской популяции [12].

Наконец, установлены отличия фенокопий в целом от истинной (саркомерной) ГКМП. Имелись особенности ЭКГ в отдельных подгруппах (выраженное увеличение амплитуды комплексов QRS при болезнях накопления и, напротив, ее снижение при инфильтрации амилоидом), более часто выявлялась одновременная гипертрофия ПЖ. Однако в первую очередь фенокопии отличала более или менее выраженная систолическая дисфункция, не свойственная абсолютному большинству пациентов с ГКМП. Наши данные подтверждаются результатами большого сравнительного исследования 1697 пациентов, в котором систолическая дисфункция достоверно чаще регистрировалась у больных с фенокопиями ГКМП: ФВ менее 50% отмечена у 26% больных с фенокопиями в сравнении с 3% идиопатической или саркомерной ГКМП [13]. В

наших группах этот показатель составил, соответственно, 53,8% и 15,8% ( $p < 0,05$ ).

Среди пациентов с верифицированными саркомерными мутациями развитие систолической дисфункции отмечали в 17% случаев, хотя обычно этот показатель не превышает 5% [14]. С другой стороны, у пациентов с конечной (дилатационной) стадией ГКМП частота выявления саркомерных мутаций (в 80% случаев – в генах *MYH7* и *MYBPC3*, в т. ч. в 20% – комплексный генотип, т. е. несколько мутаций) достаточно высока, и составляет 67% [15], что облегчает дифференциальную диагностику при ГКМП со сниженной ФВ.

## Заключение

Первичная гипертрофия левого желудочка представляет из себя синдром и не является синонимом нозологического понятия ГКМП, в основе которой, как правило, лежат мутации в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда. Спектр причин синдрома ПГЛЖ у взрослых весьма широк – доля изолированной ГКМП составила лишь 46%, доля всех форм ГКМП (изолированной и в сочетании с НКМ, предположительно или точно саркомерной) – 68%. Среди фенокопий ГКМП выявлены амилоидоз сердца (наиболее часто), болезни Фабри, Данона, атаксия Фридрейха, синдром LEOPARD. Эффективность ДНК-диагностики у больных с синдромом ПГЛЖ составила 23,6%; саркомерные (наиболее часто в гене *MYBPC3*) и несаркомерные мутации выявлены в соотношении 6:7.

При изолированной ГКМП, в отличие ее фенокопий, ФВ ЛЖ оказалась выше ( $62,5 \pm 10,1\%$  и  $55,7 \pm 12,5\%$ ,  $p = 0,08$ ), несмотря на выраженную обструкцию ЛЖ у половины больных. Вирусный геном выявлен в миокарде у 73,3% пациентов с истинной ГКМП, морфологические признаки мио/эндокардита – у 46,7%, в т. ч. у 33,3% больных без клинических подозрений на миокардит. Вирус герпеса б типа ассоциировался с признаками миокардита, что свидетельствует о его роли в индукции воспаления и, возможно, о повышенной тропности к генетически скомпрометированному миокарду. Низкая систолическая функция у пациентов с болезнями накопления может быть обусловлена как самой болезнью (когда отсутствуют морфологические признаки воспаления), так и развитием вторичного (?) иммунного миокардита. Сочетание ГКМП с НКМ прогностически наиболее неблагоприятно в данной группе больных (летальность + трансплантация 56%, в т. ч. при наличии ИКД).

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского д.м.н. Ю.В. Фроловой

и проф. С.Л. Дземешкевичу, сотруднику отделения кардиологии ФТК им. В.Н. Виноградова, к.м.н. Д.А. Царегородцеву, 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.

## References / Литература

1. Marian A.J., Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res.* 2017;121(7):749-70. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
2. McKenna W.J., Spirito P., Desnos M., et al. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart.* 1997;77(2):130-2. DOI:10.1136/hrt.77.2.130.
3. Maron B.J., Maron M.S. A Discussion of Contemporary Nomenclature, Diagnosis, Imaging, and Management of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118(12):1897-907. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.08.086.
4. Authors/Task Force members, Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehu284.
5. Dzemeshkevich S.L., Frolova Y.V., Kim S.Y., et al. Anatomic and morphological signs of a diffuse-generalized hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(5):58-63 (In Russ.) [Дземешкевич С.Л., Фролова Ю.В., Ким С.Ю. и др. Анатомические и морфологические признаки диффузно-генерализованной формы гипертрофической кардиомиопатии. *Российский Кардиологический Журнал.* 2015;5(121):58-63]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-5-58-63.
6. Damy T., Costes B., Hagège A.A., et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 2016;37(23):1826-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehv583.
7. Palecek T., Honzikova J., Poupetova H., et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS). *J Inher Metab Dis.* 2014;37(3):455-60. DOI:10.1007/s10545-013-9659-2.

### About the Authors:

**Olga V. Blagova** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

**Elena V. Zaklyazminskaya** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Medical Genetics, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

**Evgeniya A. Kogan** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Pathological Anatomy n.a. Academician A.I. Strukov, Sechenov University

**Vsevolod P. Sedov** – MD, PhD, Professor, Chair of Radiology, Sechenov University

**Gulnara M. Radzhabova** – MD, Geneticist, Laboratory of Medical Genetics, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

**Margarita E. Polyak** – MD, Geneticist, Laboratory of Medical Genetics, B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

**Alexander V. Nedostup** – MD, PhD, Professor, Researcher, Cardiology Research Department, Sechenov University

**Conflict of interest.** All authors declare no conflict of interest regarding the content of this paper.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

8. Frustaci A., Verardo R., Caldarulo M., et al. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. *Eur Heart J.* 2007;28(6):733-40. DOI:10.1093/eurheartj/ehl525.
9. Frustaci A., Verardo R., Grande C., et al. Immune-Mediated Myocarditis in Fabry Disease Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(17):e009052. DOI:10.1161/JAHA.118.009052.
10. Captur G., Lopes L.R., Patel V., et al. Abnormal cardiac formation in hypertrophic cardiomyopathy: fractal analysis of trabeculae and preclinical gene expression. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(3):241-8. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.113.000362.
11. Sohn D.W., Kim H.K., Kim Y.J., et al. Cardiomyopathies with Mixed and Inapparent Morphological Features in Cardiac Troponin I3 Mutation. *Korean Circ J.* 2017;47(3):413-417. DOI:10.4070/kcj.2016.0302.
12. Jefferies J.L., Wilkinson J.D., Sleeper L.A., 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.
13. Rosmini S., Biagini E., O'Mahony C., et al. Relationship between aetiology and left ventricular systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2017;103(4):300-6. DOI:10.1136/heartjnl-2016-310138.
14. Fujino N., Konno T., Hayashi K., et al. Impact of systolic dysfunction in genotyped hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2013;36(3):160-5. DOI: 10.1002/clc.22082.
15. Biagini E., Olivetto I., Iacone M., et al. Significance of Sarcomere Gene Mutations Analysis in the End-Stage Phase of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;114(5):769-76. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.05.065.

### Сведения об авторах:

**Благова Ольга Владимировна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет

**Заклязьминская Елена Валерьевна** – д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского

**Коган Евгения Александровна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова, Сеченовский Университет

**Седов Всеволод Парисович** – д.м.н., профессор, кафедра лучевой диагностики, Сеченовский Университет

**Раджабова Гольнара Магомедовна** – врач-генетик, лаборатория медицинской генетики, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского

**Поляк Маргарита Евгеньевна** – врач-генетик, лаборатория медицинской генетики, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского

**Недоступ Александр Викторович** – д.м.н., профессор, н.с., научно-исследовательского отдела кардиологии, Сеченовский Университет