

## НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: СИМПТОМ, СИНДРОМ ИЛИ ВАРИАНТ РАЗВИТИЯ?

Поляк М. Е.<sup>1</sup>, Мершина Е. А.<sup>2</sup>, Заклязьминская Е. В.<sup>1,3</sup>

Синдром некомпактного миокарда левого желудочка — относительно новый диагноз, вошедший в клиническую практику с совершенствованием методов визуализации сердца. Проводится большое количество исследований, посвященных генетическому разнообразию синдрома некомпактного миокарда и его вкладу в течение различных ассоциированных кардиомиопатий. Однако единого мнения о патогенезе некомпактности миокарда нет, как нет и единых диагностических критериев, и руководства по лечению и динамическому наблюдению пациентов с СНМЛЖ. В настоящем обзоре мы обобщаем данные о природе этого состояния, его генетических причинах, о диагностике и лечении.

**Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 106–113**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-106-113>

**Ключевые слова:** синдром некомпактного миокарда левого желудочка, кардиомиопатия.

<sup>1</sup>ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва; <sup>2</sup>ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Поляк М. Е.\* — врач-генетик, лаборатория медицинской генетики, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделом томографии Центра лучевой диагностики, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., зав. лабораторией медицинской генетики, доцент кафедры молекулярной и клеточной генетики медико-биологического факультета.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[margaritapolyak@gmail.com](mailto:margaritapolyak@gmail.com)

ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СНМЛЖ — синдром некомпактного миокарда левого желудочка, СССУ — синдром слабости синусового узла, ЭхоКГ — эхокардиография

Рукопись получена 14.01.2017

Рецензия получена 16.01.2017

Принята к публикации 23.01.2017

## NON-COMPACTION LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM: A SYMPTOM, SYNDROME OR DEVELOPMENT VARIATION?

Polyak M. E.<sup>1</sup>, Mershina E. A.<sup>2</sup>, Zaklyazminskaya E. V.<sup>1,3</sup>

The left ventricle non-compaction myocardium syndrome is relatively new diagnosis entered clinical practice with improvement of the heart visualization methods. There is plenty of studies on genetic heterogeneity of non-compaction myocardium syndrome and its impact on a variety of associated cardiomyopathies. However, there is no single opinion on pathogenesis of non-compaction, as there are no unified diagnostic criteria and no guideline on treatment and management of patients with this syndrome. Current review provides a summary of data on this pathology nature, its genetics, diagnostics and treatment.

**Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 106–113**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-106-113>

**Key words:** non-compaction left ventricle myocardium syndrome, cardiomyopathy.

<sup>1</sup>V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; <sup>2</sup>Treatment-Rehabilitation Center of the Ministry of Health, Moscow; <sup>3</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Впервые феномен некомпактного миокарда был описан в 1926г [1]. Впоследствии несколько работ, основанных на результатах патоморфологического исследования и/или вентрикулографии, подтвердили существование “губчатого” миокарда [2]. Целенаправленное изучение некомпактного миокарда стало возможным после внедрения эхокардиографии (ЭхоКГ) в клиническую практику, и изолированный некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) был описан в 1984г [2]. Диагноз “синдром некомпактного миокарда левого желудочка” (СНМЛЖ) вошел в клиническую практику относительно недавно — первые диагностические критерии были предложены в 1990-х годах [3].

Сейчас феномен “некомпактности” миокарда хорошо описан морфологически. Миокард пораженного левого желудочка (ЛЖ) состоит из двух слоев — из тонкого компактизированного эпикардиального

слоя и утолщенного эндокардиального слоя с выраженными трабекулами и полостями, не связанными с коронарным кровотоком (рис. 1). Некомпактный миокард обнаруживается в основном в верхушке ЛЖ, латеральной стенке и, реже, в межжелудочковой перегородке, описаны и бивентрикулярные формы [4, 5].

СНМЛЖ проявляется явлениями сердечной недостаточности и нарушениями ритма сердца. По мнению некоторых авторов, клиническая триада симптомов сердечной недостаточности, желудочковых аритмий и системной эмболии — классическая клиническая картина СНМЛЖ [6]. По определению, синдром является устойчивым сочетанием симптомов с едиными этиологией и патогенезом. Однако патогенез клинических проявлений при наличии некомпактного миокарда неизвестен. Учитывая эту неопределенность, многие авторы ставят вопрос

о правомерности термина “синдром” применительно к НМЛЖ. Кроме того, описаны бессимптомные пациенты с НМЛЖ [5]. Однако сроки динамического наблюдения за такими пациентами ограничены, и нет данных, как долго они остаются бессимптомными после постановки диагноза, есть ли изменения в качестве и продолжительности жизни. В настоящем обзоре мы суммируем сложившиеся фундаментальные и клинические представления о СНМЛЖ, а также обсуждаем спорные и нерешенные вопросы, касающиеся этого состояния.

### Эпидемиология СНМЛЖ

Несмотря на прогресс, достигнутый в визуализации и диагностике СНМЛЖ, его распространённость не определена. По данным нескольких ЭхоКГ-исследований взрослой популяции, частота СНМЛЖ колеблется в пределах 0,014–1,3% [7]. Среди пациентов с сердечной недостаточностью частота СНМЛЖ выше и составляет около 3% [8]. Такие разные оценки частоты СНМЛЖ связаны, скорее всего, с различными подходами к диагностике и разными методами визуализации. Самая высокая частота СНМЛЖ была обнаружена среди пациентов детского возраста — 9% от всех случаев кардиомиопатии (КМП) у детей [9]. Таким образом, по данным нескольких ретроспективных ЭхоКГ исследований, СНМЛЖ является третьей по частоте КМП детского возраста после дилатационной (ДКМП) (58,6%) и гипертрофической (ГКМП) (25,5%). Природа высокой частоты СНМЛЖ у детей неясна. Предполагается, что у части пациентов детского возраста наблюдается “волнообразный” фенотип с восстановлением систолической функции на некоторый период времени, в результате чего развернутая клиническая картина наблюдается уже во взрослом возрасте.

### Гипотезы возникновения НМЛЖ

Существует две гипотезы возникновения феномена НМЛЖ — эмбриональная и “неэмбриональная” (или гипотеза стадии КМП).

Согласно эмбриональной гипотезе, НМЛЖ — следствие нарушения компактизации миокарда в период эмбрионального развития. Камеры обоих желудочков сердца развиваются в результате выпячивания наружной кривизны миокарда бульбовентрикулярной складки [10]. Этот процесс происходит параллельно с формированием трабекул, ориентированных снаружи (компактный эндокардиальный слой) внутри, в направлении бесклеточного внеклеточного матрикса (кардиального геля) и первичной полости желудочков [10]. Рост миокарда тесно коррелирует с увеличением трабекулярности и формированием “губчатого” миокарда. К концу первого триместра внутриутробного развития в человеческом сердце наблюдаются желудочковые трабекулы в виде

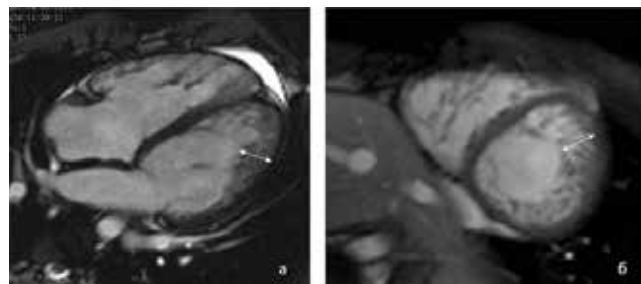


Рис. 1. Случай некомпактного миокарда ЛЖ: фрагмент МРТ пациента П., 23 года. Стрелками отмечен некомпактный слой миокарда.

эндокардиальных выступов. Функциональное значение трабекулярности в эмбриональном сердце изучено недостаточно. Возможно, за счет них обеспечивается возможность наращивания массы миокарда и осуществляется внутрисердечный кровоток до развития коронарных артерий [11]. Начиная с 8 недели внутриутробного развития, трабекулярный слой компактизируется, и к 4 месяцу (по некоторым данным [12] — к 18-ой неделе) гестации компактизированный миокард уже составляет большую часть сердца эмбриона. Компактизация трабекулярного слоя происходит по направлению от основания сердца к верхушке и снаружи вовнутрь — от эпикарда к эндокарду. Процесс завершается формированием спиральной структуры волокон миокарда, ответственной за “скручивание” миокарда во время сокращения [2]. В пользу гипотезы нарушения эмбрионального развития говорят несколько фактов. Во-первых, верхушка сердца всегда вовлечена в патологический процесс при СНМЛЖ, а именно на верхушке заканчивается процесс компактизации. Во-вторых, слой некомпактного миокарда располагается всегда эндокардиально, что соответствует направлению компактизации “снаружи вовнутрь”. В-третьих, многочисленные описания диагностики СНМЛЖ внутриутробно и у новорожденных не позволяют предположить развитие НМЛЖ вследствие длительно текущей кардиомиопатии [13–16].

Известно большое число генов, контролирующих эмбриогенез сердца, однако их точная роль в процессах компактизации миокарда в эмбриональном периоде изучена недостаточно. Также обсуждается роль генов, кодирующих саркомерные белки миокарда, в нормальном эмбриогенезе сердца [17]. Однако эта гипотеза всё ещё нуждается в экспериментальном и клиническом подтверждении.

“Не-эмбриональная” гипотеза рассматривает некомпактный миокард как проявление функциональной дезадаптации, возможный этап в развитии кардиомиопатии. Эта гипотеза подкрепляется фактами обнаружения НМЛЖ у взрослых пациентов, у которых в ходе предыдущих ЭхоКГ исследований структурных аномалий миокарда выявлено не было.

Таблица 1

Гены, мутации в которых обнаруживаются при СНМЛЖ, и ассоциированные с ними заболевания

№	Название гена	Название белка	Ассоциированные заболевания	Ссылка
1	<i>MYH7</i>	Тяжелая цепь бета-миозина	ГКМП, ДКМП, СНМЛЖ, дистальная миопатия с ранним началом	15, 22, 24, 25
2	<i>MYBPC3</i>	Миозин-связывающий белок С	ГКМП, ДКМП, СНМЛЖ	15, 22, 24, 25
3	<i>ACTC1</i>	α-актин	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ	15, 22, 24, 25
4	<i>TNNT2</i>	Тропонин Т	ГКМП, ДКМП, РКМП, СНМЛЖ	15, 22, 24, 25
5	<i>TPM1</i>	α-1 цепь тропомиозина	ГКМП, ДКМП, СНМЛЖ,	15, 22, 24, 25
6	<i>LDB3</i>	СМ-домен связывающий белок 3	ДКМП, СНМЛЖ, миофибриллярная миопатия	22, 24
7	<i>TAZ</i>	Таффазин	Синдром Барта	15, 25
8	<i>TNNC1</i>	Тропонин С	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ	22
9	<i>TNNI3</i>	Тропонин I	ГКМП, РКМП, ДКМП, СНМЛЖ	15, 22
10	<i>MYL2</i>	Регуляторная легкая цепь миозина-2	ГКМП, СНМЛЖ	22
11	<i>MYL3</i>	Легкая цепь миозина-3	ГКМП, СНМЛЖ	22
12	<i>CSRP3</i>	Цистеин- и глицин-обогащенный белок 3	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ	22
13	<i>TCAP</i>	Телетонин	ГКМП, СНМЛЖ, поясно-конечностная миодистрофия 2G	22
14	<i>CASQ2</i>	Кальсеквестрин-2	СНМЛЖ, калехоламинергическая желудочковая тахикардия	24
15	<i>CALR3</i>	Кальретикулин-3	ГКМП, СНМЛЖ	22
16	<i>PLN</i>	Фосфоламбан	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ	22
17	<i>LMNA</i>	Ламин А/С	Миодистрофия Эмери-Дрейфуса, ДКМП, липодистрофия, поясно-конечностная мышечная дистрофия 1В, ДКМП с гипогонадизмом, СНМЛЖ и др.	15, 24, 25
18	<i>DTNA</i>	Дистробревин	СНМЛЖ, наследственные пороки сердца	24
19	<i>mtDNA</i>		Митохондриальные болезни	15,25
20	<i>DMD</i>	Дистрофин	Миодистрофия Дюшена-Беккера	12
21	<i>GLA</i>	α-галактозидаза	Болезнь Фабри	24
22	<i>SCN5A</i>	α-субъединица Na <sub>v</sub> 1.5 натриевого канала	LQT3, синдром Бругада, ДКМП, СНМЛЖ, СССУ и др.	15

**Сокращения:** ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СНМЛЖ — синдром некомпактного миокарда левого желудочка, СССУ — синдром слабости синусового узла.

Также, по данным Arbustini E, et al. [12], транзиторная повышенная трабекулярность миокарда обнаруживается более чем у 25% беременных женщин, что позволяет рассматривать ее как вариант физиологической адаптации к увеличенной нагрузке на ЛЖ. Авторы приводят свидетельства наличия некомпактного миокарда у молодых спортсменов и у пациентов с серповидно-клеточной анемией. Описаны случаи “регресса” ЭхоКГ-признаков НМЛЖ после ресинхронизирующей терапии [18], что также более вероятно в случае вторичного характера процесса.

НМЛЖ часто обнаруживается при врожденных заболеваниях различной генетической природы: митохондриальных болезнях, моногенной синдромальной патологии (синдромы Альпорта, Нунан), хромосомных нарушениях (синдром делеции 1p36 и др.), при врожденных пороках сердца [5]. Представляется маловероятным, чтобы у заболеваний с такой разнообразной генетической природой и различными молекулярными механизмами реализации была единая дискретная причина нарушения развития миокарда. Скорее можно предположить, что

феномен некомпактности миокарда является вариантом универсального ответа на рассогласование молекулярных сигналов в эмбриогенезе, расстройства метаболизма, функциональную перегрузку или несостоятельность саркомерных или структурных белков миокарда.

Существование перекрывающихся фенотипов (НМЛЖ+ГКМП, НМЛЖ+ДКМП и т.д.) и случаи наличия нескольких типов кардиомиопатий у носителей одного и того же генетического дефекта в одной семье также свидетельствует в пользу “неэмбриональной” гипотезы, однако ставит вопрос, почему этот вариант дезадаптации развивается только у части пациентов.

**Клиническая и молекулярная генетика НМЛЖ**

Несмотря на отсутствие единой точки зрения на этиологию и патогенез НМЛЖ, высокая доля наследственных случаев НМЛЖ отмечается во многих исследованиях. В исследовании Probst S, et al. [19] по результатам обследования 63 семей наследственный характер СНМЛЖ был установлен в 25% слу-

чаев. По данным Ichida F, et al. [20], у 44% обследованных пациентов наблюдался семейный характер заболевания, с аутосомно-доминантным наследованием в 70% случаев и X-сцепленным рецессивным в 30%. Наиболее полное в этом отношении исследование было опубликовано Hoedemaekers Y, et al. [21] в 2010г. Было обследовано 56 пробандов, молекулярно-генетическое исследование включало в себя секвенирование 17 генов. Семейный характер заболевания прослеживался в 67% случаев, однако генетический дефект удалось обнаружить в 50% подтвержденных инструментально случаях НМЛЖ. Увеличение доли семейных случаев НМЛЖ по сравнению с исследованием Ichida F, et al. связано, скорее всего, с более детальным обследованием родственников пробандов.

Во всех приведенных исследованиях аутосомно-доминантный тип наследования описан как наиболее частый при СНМЛЖ. Сочетание НМЛЖ и врожденных пороков сердца, по данным Towbin JA [22], также в большей части случаев наследуется аутосомно-доминантно с вариабельной экспрессивностью порока в семье. Второй по частоте тип наследования СНМЛЖ — X-сцепленный рецессивный (например, в рамках синдрома Барта), реже встречаются случаи аутосомно-рецессивного и митохондриального наследования. Клиническая и генетическая гетерогенность НМЛЖ диктует необходимость детального клинического обследования родственников пробанда, т.к. в этом случае возможно определение типа наследования и установление диагноза даже в отсутствие выявленной мутации. К настоящему времени известно не менее 20 генов, в которых обнаруживаются мутации у больных с СНМЛЖ (табл. 1).

Наиболее часто обнаруживаются мутации в генах, ответственных за развитие различных типов кардиомиопатий — гены *MYH7*, *MYBPC3*, *ACTC1*, *LMNA*, *TRPM1* и др., что свидетельствует в пользу этиологической общности КМП и некомпактности миокарда.

СНМЛЖ был описан у нескольких пациентов с нервно-мышечными заболеваниями: дистрофинопатиях (миодистрофия Дюшена, Беккера), ламинопатиях, миотонической дистрофии 2 типа (мутации в гене *ZFP9*), болезни Шарко-Мари-Тут, тип 1А (мутации в гене *PMP22*) [4]. Также НМЛЖ обнаруживается при некоторых хромосомных абберациях. Так, НМЛЖ является частью фенотипа при синдроме микроделеции 1р36. Единичные описания НМЛЖ встречаются при синдромах Шерешевского-Тернера, Отахара, делеции 1q43, дистальной делеции 5q, мозаичной форме трисомии 22, микроделеционных синдромах Ди Джорджи и Корнелии де Ланге. Довольно часто, особенно у детей, НМЛЖ ассоциирован с митохондриальными заболеваниями. В настоящее время описано не менее 40 пациентов с сочетанием митохондриальной патологии и НМЛЖ [23].

Одним из первых синдромов, для которых было описано сочетание с НМЛЖ, был синдром Барта, обусловленный мутациями в гене *TAZ*. Ген *TAZ*, расположенный на X-хромосоме, кодирует белок таффазин, вовлеченный в метаболизм фосфолипидов. Клинические проявления синдрома Барта включают в себя низкий рост, легкие когнитивные расстройства, ДКМП, митохондриальную миопатию и гематологические нарушения [24]. Синдром Барта наследуется X-сцепленно рецессивно, поражая практически исключительно мальчиков; возраст манифестации колеблется от младенческого до среднего (от 1 до 49 лет [23]), однако, как правило, развернутая клиническая картина наблюдается в подростковом возрасте. К настоящему времени ассоциация синдрома Барта с НМЛЖ описана в нескольких исследованиях [23].

По результатам исследований мутаций генов саркомерных белков показано, что на долю генов *MYH7* и *MYBPC3* приходится около 20% мутаций, выявленных при СНМЛЖ [11]. Для сравнения, при ГКМП мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3* составляют около 40% от всех выявленных мутаций. Эти данные могут свидетельствовать об универсальной роли генов *MYH7* и *MYBPC3* в генезе различных КМП. Однако в случае обнаружения мутации в генах саркомерных белков возникает следующий вопрос: является ли выявленный генетический дефект причиной феномена НМЛЖ или причиной развития КМП, приведшей к феномену НМЛЖ? Ответ на этот вопрос может быть получен в ходе исследований с большим количеством пациентов, с выполнением детального фенотипирования и изучением корреляций между генотипом и фенотипом. В настоящее время данных о таких корреляциях недостаточно.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2011г [25], ДНК-диагностика при СНМЛЖ может быть полезна для пациента с установленным кардиологическим диагнозом “СНМЛЖ”. Родственникам пробанда ДНК-диагностика рекомендована в случае выявления мутации у пробанда.

В 2000г авторами Bowles N, Bowles K и Towbin J была предложена “гипотеза общего патогенеза” КМП. Согласно предложенной гипотезе, структурно-функциональные сходства белков, повреждаемых из-за мутаций кодирующих их генов, являются причиной общности фенотипа для группы заболеваний [26, 27]. В “общий патологический путь” включаются не только белки, непосредственно повреждающиеся в результате мутаций кодирующих их генов, но и белки, взаимодействие с которыми нарушается в результате повреждения сайтов связывания. Однако такой гипотетический “общий патологический путь” пока не выявлен и эта концепция нуждается в дальнейшей разработке.

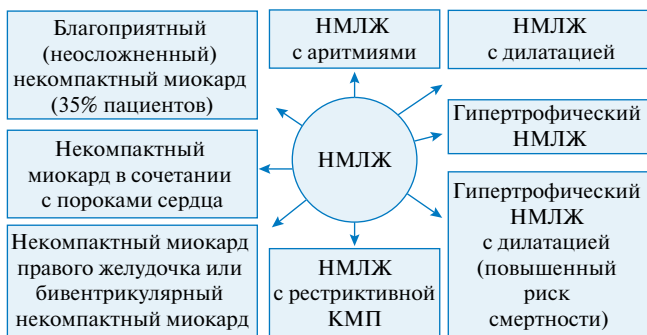


Рис. 2. Схема классификации СНМЛЖ Towbin J, et al. (2015).

### Клинико-диагностические аспекты СНМЛЖ

С момента описания феномена некомпактного миокарда было разработано 3 группы диагностических критериев: Chin T, et al. [28], Jenni R, et al. [29], и Stollberger C, et al. [30]. В клинической практике наиболее часто применяются ЭхоКГ-критерии Jenni R (2001):

1. при наличии признаков НМЛЖ — отсутствие сопутствующей сердечной патологии;
2. выраженная гипертрофия стенки ЛЖ, состоящей из двух слоев: тонкого компактизированного эпикардиального слоя и утолщенного эндокардиального слоя с выраженными трабекулами и полостями;
3. в конце систолы максимальное отношение толщины некомпактного слоя миокарда к компактному >2;
4. по результатам цветной доплерографии — наличие кровотока в глубоких межтрабекулярных пространствах.

Необходимо отметить, что основное ограничение всех исследований, по результатам которых были предложены ЭхоКГ критерии, состоит в малых размерах обследованных выборок. В результате предложенные критерии могут оказаться неспецифичными. Действительно, согласно Ikeda F, et al. [6], при обследовании здоровой популяции у 8,3% лиц выполняется как минимум один ЭхоКГ диагностический критерий. Возможно, принятые в настоящее время ЭхоКГ-критерии излишне чувствительны и недостаточно специфичны.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца может применяться для уточнения диагноза после проведения ЭхоКГ, также МРТ сердца позволяет диагностировать СНМЛЖ в случае затруднения визуализации верхушки сердца. Было предложено два подхода к диагностике НМЛЖ методом МРТ: критерии Peterson S, et al. [31] и критерии Jacquier A, et al. [32]. Согласно критериям Jacquier A, et al., масса некомпактного миокарда оценивается как разница между общей массой и массой компактного миокарда, измерения проводятся в конце диастолы. Диагностически значимой считается масса некомпактного миокарда,

составляющая >20% от общей массы миокарда. Однако, в клинической практике чаще применяются диагностические критерии, оценивающие соотношение толщины некомпактного и компактного слоев (критерии Peterson S, et al.). Согласно критериям Peterson S, et al., диагностически значимым считается отношение некомпактного слоя миокарда к компактному, превышающее 2.3 (измерение толщины слоев проводится в диастолу). Несмотря на высокую диагностическую ценность МРТ, у нее есть определенные ограничения, в основном обусловленные невозможностью выполнения исследования пациентам с имплантированными устройствами.

Также диагностика НМЛЖ возможна с помощью метода компьютерной томографии [27].

Некоторые авторы отмечают, что увеличение частоты постановки диагноза “СНМЛЖ” обусловлено не только повышением информированности врачей, но и совершенствованием методик визуализации. При этом, возрастает частота обнаружения феномена некомпактного миокарда. Оправданность постановки диагноза “СНМЛЖ” у бессимптомных пациентов с “губчатым” миокардом в настоящее время дискуссионна. Из-за отсутствия длительного периода динамического наблюдения за такими пациентами прогнозирование исхода и оценка риска внезапной сердечной смерти (ВСС) в настоящее время невозможны.

Согласно классификации Американской ассоциации сердца (АНА, 2006), СНМЛЖ является самостоятельной формой генетически детерминированных КМП [23]. Однако классификация Европейского кардиологического общества (ЕКС, 2008) относит СНМЛЖ к “неклассифицированным” КМП с последующим делением на “семейную” и “несемейную” формы. Первую попытку классифицировать собственно НМЛЖ предпринял Towbin JA, et al. [5] в своем исследовании 2015г. В его довольно обширной классификации учитывалось наличие сопутствующей кардиальной патологии; классификация в виде блок-схемы представлена на рис. 2.

Прогностическое значение феномена некомпактного миокарда, обнаруживаемого при различных КМП, остается спорным, и, возможно, различно в разных возрастных группах. Как было представлено выше в классификации подтипов НМЛЖ Towbin JA, et al., прогноз заболевания у взрослых определяется степенью выраженности КМП, а не фактом обнаружения некомпактного миокарда, хотя отмечено, что наличие некомпактного миокарда может увеличивать послеоперационные риски у пациентов с клапанной патологией. Такой подход к прогнозу тяжести КМП в сочетании с НМЛЖ подкрепляется результатами исследования Amzulescu M.-S, et al. [33], в котором оценивается вклад повышенной трабекулярности или некомпактного миокарда в исход заболевания

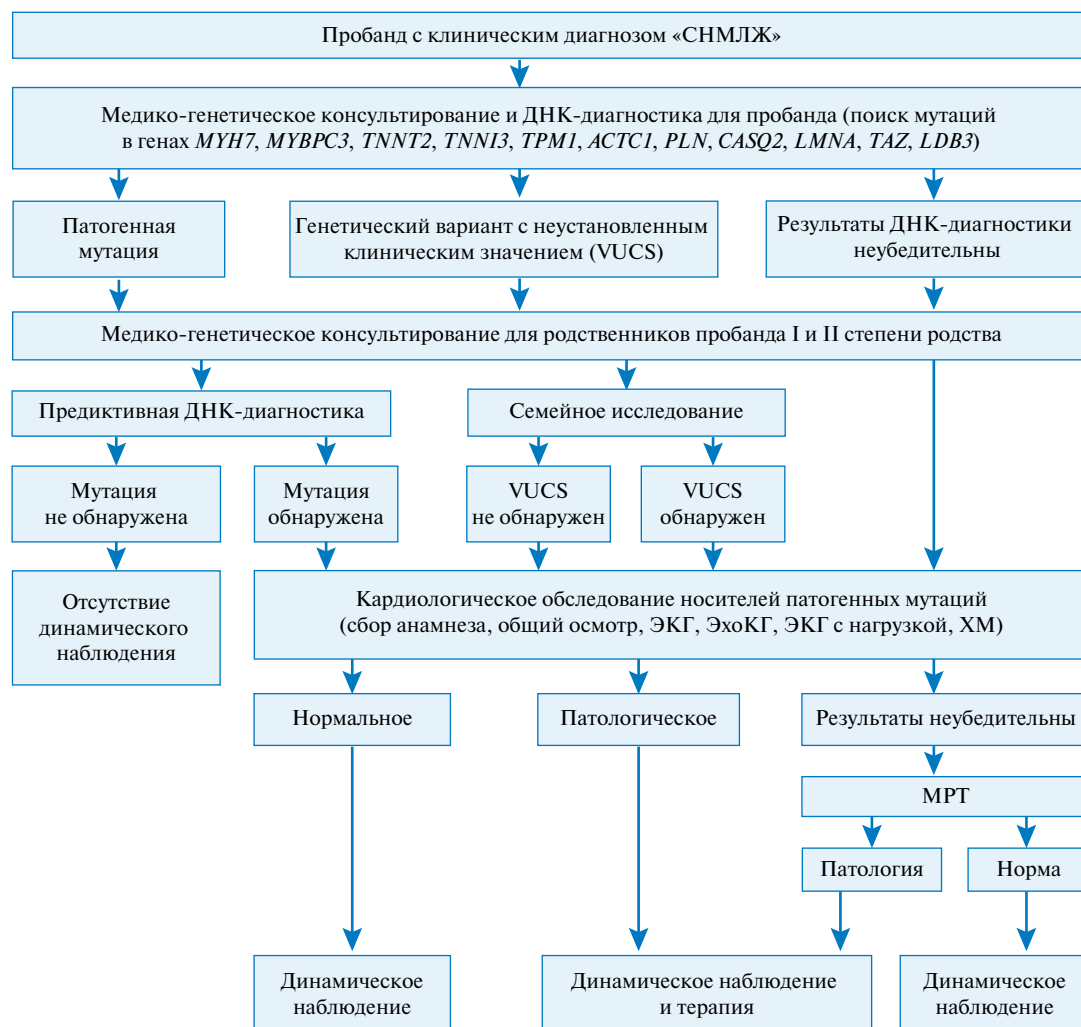


Рис. 3. Схема клинического и генетического обследования пробанда и родственников.

у взрослых пациентов с неишемической ДКМП. По результатам исследования, включавшего анализ исходов ДКМП у 162 пациентов, было установлено, что наличие и объем НМЛЖ не коррелирует с тяжестью заболевания и не является предиктором сердечно-сосудистой смертности. Тяжесть клинической картины заболевания была обусловлена степенью ремоделирования желудочков и систолической дисфункцией, но не фактом наличия НМЛЖ. Также было показано, что некомпактность миокарда является частой находкой у взрослых пациентов с ДКМП — 36% и 44%, по результатам применения различных диагностических критериев. Зачастую такие пациенты отвечают критериям диагностики СНМЛЖ.

Noedemaekers Y, et al. [21] была предложена схема клинического и генетического обследования пробанда и родственников (рис. 3). Как видно из приведенной схемы, убедительно исключить СНМЛЖ у родственников пробанда возможно только при отсутствии выявленной ранее патогенной мутации.

Во всех остальных случаях под наблюдением кардиолога оказывается не только пробанд, но и родственники I и II степени родства. На данный момент руководство по динамическому наблюдению и терапии СНМЛЖ не разработано, что во многом обусловлено отсутствием клинических исследований с достаточным количеством пациентов. Проведенные исследования охватывают только отдельные аспекты терапии, такие как назначение бета-блокаторов [34], антикоагулянтной терапии, имплантации имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Было показано, что в группе пациентов с НМЛЖ наблюдается высокая частота развития сердечной недостаточности (НУНА III-IV) и ВСС [26, 35].

Выявление СНМЛЖ на стадии внутриутробного развития и у новорожденных является, по-видимому, прогностически неблагоприятной находкой, и ассоциировано с высоким риском развития хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболий и ВСС [16].

Широкомасштабных исследований исходов заболевания у пациентов с сочетанием кардиомиопатии

и НМЛЖ в настоящее время мало. По результатам исследования пациентов с ДКМП и НМЛЖ было показано, что наличие НМЛЖ не коррелирует с тяжестью заболевания у пациентов с ДКМП [25]. На этом основании было предложено не применять более агрессивную тактику терапии у пациентов с ДКМП и НМЛЖ.

В целом, у взрослых больных рекомендуется экстраполировать руководство по терапии кардиомиопатий на терапию пациентов с НМЛЖ [36], при наличии сниженной фракции выброса ЛЖ рекомендуется применять стандарт лечения ДКМП. Однако некоторые аспекты терапии являются уникальными для СНМЛЖ. Вопросы о назначении антикоагулянтной терапии и об имплантации ИКД стоит рассмотреть особо.

В ретроспективном исследовании Stollberger C, et al. риск тромбоэмболии у пациентов с НМЛЖ оценивался по шкале CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc [37]. Было показано, что у пациентов с НМЛЖ и тромбоэмболией или инсультом в анамнезе баллы по шкале CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc были существенно выше. Таким образом, шкала CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc может служить дополнительным инструментом при принятии решения о назначении антикоагулянтной терапии у пациентов с НМЛЖ. При наличии тромба ЛЖ или документированной фибрилляции предсердий антикоагулянтную терапию следует назначать независимо от баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc [26].

Один из наиболее сложных аспектов терапии СНМЛЖ — решение об имплантации ИКД. Известно, что один из подтипов СНМЛЖ — неосложненный НСЛЖ без нарушений ритма сердца и с благоприятным прогнозом. Поскольку ВСС может быть первым симптомом заболевания при кардиомиопатиях, оценку риска ВСС необходимо проводить даже у пациентов, бессимптомных на момент обнаружения НМЛЖ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по терапии желудочковых нарушений ритма сердца и профилактике ВСС [38], решение об имплантации ИКД у пациентов с НМЛЖ стоит принимать на основании тяжести диастолической дисфункции и наличия устойчивых желудочковых аритмий с использованием критериев для ДКМП. Для дополнительной оценки риска ВСС у пациентов с сохранной фракцией выброса ЛЖ Bennet, et al. предлагают холтеровское мониторирование с целью исключения пароксизмальной формы желудочковой тахикардии. Также в качестве дополнительных факторов риска могут рассматриваться случаи ВСС в семье и/или наличие синкопе в анамнезе.

Вклад выявляемых генетических нарушений в развитие собственно некомпактного миокарда требует дополнительных исследований [23]. В ходе клинического обследования пациента с СНМЛЖ необходимо

исключать синдромальную патологию, нервно-мышечные и митохондриальные заболевания. Учитывая значимый процент наследственных случаев СНМЛЖ и широкий спектр ассоциированной наследственной патологии, клиническое обследование и медико-генетическое консультирование необходимо проводить не только пациенту, но и родственникам I степени родства.

#### **Хирургическое лечение некомпактного миокарда**

Хирургическая тактика при НМЛЖ определяется тяжестью сердечной недостаточности и наличием жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Имеющиеся публикации по вопросам хирургического лечения, в основном, касаются трансплантации сердца при НМЛЖ, имплантации ИКД и лечению клапанной патологии, и представлены описаниями отдельных клинических случаев. Как и по остальным аспектам НМЛЖ, основная проблема — отсутствие широкомасштабных исследований, посвященных динамическому наблюдению за достаточным количеством пациентов с НМЛЖ. Oechslin E, et al. [7] наблюдали 34 взрослых пациента с НМЛЖ на протяжении 44±40 месяцев. За этот период времени пересадка сердца была выполнена 4 пациентам (12%). В ряде случаев в качестве промежуточной терапии перед трансплантацией сердца пациентам с СНМЛЖ выполнялась имплантация искусственного ЛЖ. В нескольких сообщениях был указан высокий риск обструкции вводной канюли имплантированных устройств вследствие специфической губчатой структуры миокарда [39, 40].

Необходимо отметить публикацию Gan C, et al. [41], посвященную хирургическому удалению некомпактного слоя миокарда у пациента 16 лет. Пациенту с сердечной недостаточностью IV функционального класса (NYHA) была выполнена частичная резекция трабекулярного слоя миокарда на верхушке сердца, нижней и боковых стенках желудочка и замена митрального клапана на механический протез. В послеоперационном периоде отмечено улучшение состояния до II функционального класса (NYHA), этот результат сохранялся на протяжении двух лет динамического наблюдения. По нашим данным, сведений о других подобных операциях в литературе нет. Безусловно, данная операция, концептуально напоминающая операции ремоделирования при КМП, представляет большой интерес. Однако необходим детальный анализ проведенного вмешательства и оценка возможности его выполнения у других пациентов с НМЛЖ.

#### **Заключение**

Известно, что в патологии нет ничего такого, что принципиально бы отсутствовало в норме. Некомпактность (“губчатость”?) миокарда является необхо-

димой стадией эмбрионального развития сердца, хотя роль повышенной трабекулярности на этой стадии развития окончательно не ясна. Этиология и патогенез пост-эмбриональной НМЛЖ также остаются недостаточно изученными.

Представляется вероятным предположение, что НМЛЖ — не самостоятельная КМП, а некий общий

фенотип, характерный для различного генетического контекста. Детальное изучение генетических каскадов, контролирующих эмбриогенез сердца, а также развитие разных вариантов КМП, могло бы прояснить патогенез НМЛЖ, его клиническое значение и оптимизировать подходы к лечению и динамическому наблюдению.

### Литература

- Grant RT. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart* 1926; 13:273–83.
- Bennett CE, Freudenberger R. The Current Approach to Diagnosis and Management of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Review of the Literature. *Cardiology Research and Practice*, 2016; (5172308): 2090-8016.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990; 82(2): 507–13.
- Finsterer J. Cardiogenetics, Neurogenetics, and Pathogenetics of Left Ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 659–81.
- Towbin J, Lorts A, Jefferies J. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *The Lancet*, 2015; 386: 813–25.
- Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *Journal of Cardiology*, 2015; 65: 91–7.
- Oechslin E, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(2): 493–500.
- Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, et al. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. *Cardiology* 2009; 112(2): 158–64.
- Nugent A, Daubeney P, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1639–46.
- Kirby M. *Cardiac Development*. Oxford University Press, 2007: 104–5.
- Captur G, Nihoyannopoulos P. Left ventricular non-compaction: Genetic heterogeneity, diagnosis and clinical course. *International Journal of Cardiology*, 2010; 140: 145–53.
- Jeffrey J, Towbin A. Inherited Cardiomyopathies. *Circ* 2014; 78(10): 2347–56.
- Ng D, Bouhail Y, Ursell P, et al. Monoamniotic Monochorionic Twins Discordant for Noncompaction Cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. 2013 June; 161(6): 1339–44.
- Nomura Y, Momoi N, Hirono K, et al. A novel MYH7 gene mutation in a fetus with left ventricular noncompaction. *Can J Cardiol*. 2015; 31(1): 103.
- Vinograd CA, Srivastava S, Panesar LE. Fetal diagnosis of left-ventricular noncompaction cardiomyopathy in identical twins with discordant congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34(6): 1503–7.
- Arunamata A, Punn R, Cuneo B, et al. Echocardiographic diagnosis and prognosis of fetal left ventricular noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25(1): 112–20.
- McNally E, Dellefave L. Sarcomere mutations in cardiogenesis and ventricular noncompaction. *Trends Cardiovasc Med*. 2009; 19(1): 17–21.
- Bertini M, Ziacchi M, Biffi M, et al. Effects of cardiac resynchronisation therapy on dilated cardiomyopathy with isolated ventricular noncompaction. *Heart* 2011; 97(4): 295–300.
- Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011; 4(4): 367–74.
- Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: hemodynamic properties and genetic background: long-term clinical course. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1233–40.
- Hoedemaekers Y, Caliskan K, Michels M, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3: 232–9.
- Towbin J. Left Ventricular Noncompaction: A New Form of Heart Failure. *Heart Failure Clin* 6, 2010; 6(4): 453–69.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. AHA SCIENTIFIC STATEMENT Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology. *Circulation*. 2006 Apr 11; 113(14): 1807–16.
- Barth P, Valianpour F, Bowen V, et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet*, 2004; 126A(4): 349–54.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*, 2011; 13(8): 1077–109.
- Bowles N, Bowles K, Towbin J, et al. The “final common pathway” hypothesis and inherited cardiovascular disease. The role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz*, 2000; 25(3): 168–75.
- Benjamin M, Khetan R, Kowal R, et al. Diagnosis of left ventricular noncompaction by computed tomography. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 2012; 25(4): 354–6.
- Chin T, Perloff J, Williams R, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990; 82(2): 507–13.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular noncompaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86(6): 666–71.
- Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol* 2002; 90(8): 899–902.
- Peterson S, Selvanayagam J, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(1): 101–5.
- 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.
- Amzulescu M.-S, Rousseau M, Ahn S, et al. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy. A CMR Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2015; 8(8): 934–46.
- Li J, Franke J, Pribe-Wolferts R, et al. Effects of beta-blocker therapy on electrocardiographic and echocardiographic characteristics of left ventricular noncompaction. *Clinical Research in Cardiology*, 2016; 2016: 5172308.
- Tian T, Liu Y, Gao L, et al. Isolated left ventricular noncompaction: clinical profile and prognosis in 106 adult patients. *Heart Vessels*. 2014; 29(5): 645–52.
- Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013; 128: 240–327.
- Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. CHADS<sub>2</sub>- and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores and embolic risk in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2013; 22(6): 709–12.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2015), 36(41): 2793–867.
- Kumar N, Troianos C, Baisden J, et al. Left Ventricular Assist Device Insertion in a Patient With Biventricular Noncompaction Cardiomyopathy, Ebstein Anomaly, and a Left Atrial Mass: A Case Report. *A Case Rep*. 2016; 7 (12), 251–5.
- Kornberger A, Stock U, Risteski P, et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy and left ventricular assist device: a word of caution. *J Cardiothorac Surg.*, 2016; 11: 108.
- Gan C, Hu J, Luo S, et al. Surgical Restoration of Left Ventricular Diastolic Function: Possible Treatment for Noncompaction Cardiomyopathy. *J Card Surg*. 2014; 29(6): 827–8.