

Роль магнитно-резонансной томографии сердца в оценке вероятности развития различных типов ремоделирования левого желудочка при синдроме некомпактного миокарда с учетом данных генетического анализа

Мершина Е. А.¹, Филатова Д. А.¹, Мясников Р. П.², Куликова О. В.², Мешков А. Н.², Киселева А. В.², Синецын В. Е.¹, Харлап М. С.²

¹ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Анализ данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием у пациентов с фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда левого желудочка (НКМЛЖ) и генетическими мутациями, вовлеченными в развитие данного заболевания; определение наличия взаимосвязи между мутациями и типами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), а также с рядом других параметров морфологии и функции сердца.

Материал и методы. Из регистра пациентов с НКМЛЖ и их родственников были выбраны пациенты с морфологическими признаками НКМЛЖ и мутациями в 4-х генах, отвечающих за развитие НКМЛЖ: *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, и генах группы десмина (*DES*, *DSG2*, *DSP* и *DSC2*). Всем пациентам была выполнена МРТ сердца с контрастированием, по результатам которой был определен тип ремоделирования ЛЖ.

Результаты. В исследование было включено 44 пациента, у которых по данным генетического анализа выявлены мутации в саркомерных генах, ответственные за развитие НКМЛЖ; у каждого пациента по результатам МРТ сердца был определен тип ремоделирования ЛЖ. Выявлено, что при наличии у пациентов с НКМЛЖ мутаций в генах *MYBPC3* и *TTN* шанс ремоделирования ЛЖ по дилатационному типу значимо выше. Напротив, при наличии мутации в генах *DES* шанс развития данного типа ремоделирования ЛЖ ниже, при этом отмечаются более "мягкие" морфологические проявления НКМЛЖ.

Заключение. Комбинация данных МРТ сердца и генетического анализа улучшает морфофункциональную стратификацию пациентов с НКМЛЖ.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, магнитно-резонансная томография, полногеномное секвенирование, сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца, тромбоз эмболия, контрастный препарат.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/12-2023

Рецензия получена 29/12-2023

Принята к публикации 15/02-2024



Для цитирования: Мершина Е. А., Филатова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Киселева А. В., Синецын В. Е., Харлап М. С. Роль магнитно-резонансной томографии сердца в оценке вероятности развития различных типов ремоделирования левого желудочка при синдроме некомпактного миокарда с учетом данных генетического анализа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3899. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3899. EDN USMZSQ

Role of cardiac magnetic resonance imaging in assessing the risk of various myocardial remodeling types in left ventricular noncompaction: genetic analysis data

Mershina E. A.¹, Filatova D. A.¹, Myasnikov R. P.², Kulikova O. V.², Meshkov A. N.², Kiseleva A. V.², Sinityn V. E.¹, Kharlap M. S.²

¹Lomonosov Moscow State University. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To analyze contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI) in patients with phenotypic manifestations of left ventricular non-compaction (LVNC) and related genetic mutations, as well as to determine the relationship between mutations and

types of left ventricular (LV) remodeling and with a number of other morphological and functional cardiac parameters.

Material and methods. From the registry of patients with LVNC and their relatives, patients with morphological signs of LVNC and 4 related

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dariafilatova.msu@mail.ru

[Мершина Е. А. — к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и терапии, зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Филатова Д. А.* — аспирант кафедры лучевой диагностики и терапии, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0002-0894-1994, Мясников Р. П. — к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1129-6033, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5187-0108, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-3254-1082, Синецын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. отделом лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра, зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-6855-4857].

mutations (*MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, and desmin genes (*DES*, *DSG2*, *DSP* and *DSC2*)). All patients underwent contrast-enhanced cardiac MRI, based on which the type of LV remodeling was determined.

Results. The study included 44 patients who, according to genetic analysis, had mutations in sarcomeric genes responsible for LVNC development. In each patient, the type of LV remodeling was determined based on cardiac MRI results. We found that if patients with LVNC have mutations in the *MYBPC3* and *TTN* genes, the chance of LV dilatation remodeling is significantly higher. On the contrary, in the presence of a *DES* gene mutation, the probability of this LV remodeling is lower, and milder morphological manifestations of LVNC are noted.

Conclusion. The combination of cardiac MRI data and genetic analysis improves the morphological and functional stratification of patients with LVNC.

Keywords: left ventricular non-compaction, magnetic resonance imaging, whole-genome sequencing, heart failure, cardiac arrhythmia, thromboembolism, contrast agent.

Relationships and Activities: none.

Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Filatova D. A.* ORCID: 0000-0002-0894-1994, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-1129-6033, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0002-5187-0108, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-3254-1082, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857.

*Corresponding author: dariafilatova.msu@mail.ru

Received: 17/12-2023

Revision Received: 29/12-2023

Accepted: 15/02-2024

For citation: Mershina E. A., Filatova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Sinitsyn V. E., Kharlap M. S. Role of cardiac magnetic resonance imaging in assessing the risk of various myocardial remodeling types in left ventricular noncompaction: genetic analysis data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3899. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3899. EDN USMZSQ

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГТ — гипертрофический тип, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДТ — дилатационный тип, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, ФВ — фракция выброса.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Некомпактный миокард левого желудочка (НКМЛЖ) — это генетически детерминированное состояние с выраженной гетерогенностью, доминирующими являются мутации саркомерных белков.
- Магнитно-резонансная томография является ведущим методом диагностики НКМЛЖ, однако ряд разработанных к настоящему времени визуализирующих критериев не обладает достаточной точностью для однозначного суждения о диагнозе.

Что добавляют результаты исследования?

- Наличие мутаций в генах *MYBPC3* и *TTN* повышает вероятность развития дилатационного типа ремоделирования левого желудочка, что признается фактором плохого прогноза.
- Комбинация данных магнитно-резонансной томографии сердца и генетического анализа улучшает морфофункциональную стратификацию пациентов с НКМЛЖ, поэтому важно проводить генетическое обследование пациентов с НКМЛЖ и их родственников.

Key messages

What is already known about the subject?

- Left ventricular non-compaction (LVNC) is a heterogeneous genetic pathology, the dominant ones being mutations of sarcomeric proteins.
- Magnetic resonance imaging is the leading method for diagnosing LVNC, while a number of imaging criteria developed to date do not have sufficient accuracy for an unambiguous diagnosis.

What might this study add?

- The presence of mutations in the *MYBPC3* and *TTN* genes increases the risk of a dilated left ventricular remodeling, which is recognized as a factor of poor prognosis.
- The combination of cardiac magnetic resonance imaging data and genetic analysis improves the morphological and functional stratification of LVNC patients; therefore, genetic testing of patients with LVNC and their relatives is necessary.

Введение

Некомпактный миокард левого желудочка (НКМЛЖ) — это сравнительно редкий фенотипический вариант строения левого желудочка (ЛЖ), при котором в миокарде ЛЖ четко прослеживаются два слоя: компактный и некомпактный, при этом полость желудочка сообщается с некомпактным слоем, и кровь свободно затекает в межтрабе-

кулярные пространства [1]. При наличии некомпактного слоя миокарда постепенно происходит процесс обеднения капиллярной сети и поступление крови в капиллярное русло происходит непосредственно из полости ЛЖ. Таким образом, со временем нарастает несоответствие между массой миокарда и количеством кровоснабжающих его капилляров, развивается микроциркуляторная не-

достаточность. В итоге, несмотря на отсутствие поражения коронарного русла, перфузия эндокарда снижается [2, 3].

Клиническая картина НКМЛЖ вариабельна: встречаются как случайно выявленные бессимптомные случаи, так и пациенты с терминальной стадией сердечной недостаточности, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, тромбоэмболическими событиями [4].

Оценка распространенности НКМЛЖ затруднительна ввиду гетерогенности критериев диагностики этого состояния. В литературе сообщается о частоте встречаемости бессимптомной НКМЛЖ в диапазоне от 0,05 до 0,26% среди всех пациентов, которым была выполнена эхокардиография; при этом около трети случаев являются семейными [5-7]. Среди пациентов с сердечной недостаточностью распространенность НКМЛЖ выше и составляет ~3% [8].

Большинство случаев НКМЛЖ имеют генетическую природу, причем многие авторы отмечают выраженную генетическую гетерогенность данного патологического состояния. Впрочем, наиболее распространенными среди генов, предрасполагающих к развитию НКМЛЖ, являются саркомерные гены [9, 10].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца является ведущим методом диагностики НКМЛЖ, для этого разработан ряд морфологических критериев; тем не менее, их корректная трактовка нередко представляет собой сложную задачу из-за наличия данных о недостаточной специфичности ряда критериев. В то же время, МРТ сердца с контрастированием играет важную роль в стратификации риска: показано, что наличие очагового фиброза по данным МРТ является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11].

Наблюдающийся в последние годы рост числа случаев НКМЛЖ свидетельствует не только о повышении осведомленности врачей и пациентов о данном заболевании, совершенствовании методов диагностики, но и о тенденции к его гипердиагностике [12]. Потенциальным решением данной проблемы может быть переход от исключительно визуализационных критериев к комбинированному подходу, включающему также данные генетического исследования и мониторинг неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако с учетом генетической гетерогенности НКМЛЖ разработка такой стратегии будет представлять определенные сложности.

Цель работы — проанализировать данные МРТ сердца с контрастированием пациентов с фенотипическими проявлениями НКМЛЖ и определенными генетическими мутациями, вовлеченными в развитие данного заболевания; определить наличие взаимосвязи между мутациями в генах и типами ремоделирования ЛЖ у пациентов с НКМЛЖ,

а также с рядом других параметров морфологии и функции сердца.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено обсервационное многоцентровое ретроспективное исследование на базе регистра пациентов с НКМЛЖ и их родственников, включающего >100 пробандов. Из регистра были выбраны пациенты с наиболее часто встречающимися мутациями в генах *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN* и генах группы десмина (*DES*, *DSG2*, *DSP* и *DSC2*) (далее будет использовано общее название — *DES*).

Критерии включения: совершеннолетние пациенты с верифицированными мутациями в одном или нескольких вышеперечисленных генах, отвечающих за развитие НКМЛЖ, которым была выполнена МРТ сердца с внутривенным введением гадолиний-содержащего контрастного препарата по стандартизированному протоколу сканирования; морфологическая картина соответствовала критериям НКМЛЖ — Petersen (соотношение толщины некомпактного и компактного слоев превышает 2,3:1), Jasquier (соотношение массы некомпактного и компактного миокарда превышает 0,2:1), Grothoff (индексированная масса некомпактного миокарда превышает 15 г/м², соотношение массы некомпактного и компактного миокарда превышает 0,2:1, соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда превышает 3:1, вовлечение базальных сегментов).

Критерии невключения: возраст пациентов <18 лет, отсутствие причинной мутации в выбранных генах, несоответствие критериям НКМЛЖ.

Критерии исключения: выполнение МРТ по нестандартизированному протоколу сканирования или без контрастирования.

Продолжительность исследования составила 8 лет 10 мес. (с декабря 2013г по октябрь 2022г).

Каждому пациенту из выборки была проведена МРТ сердца с внутривенным контрастированием гадолиний-содержащим контрастным препаратом (доза 0,3 мг/кг массы тела) на базе Медицинского научно-образовательного центра (МНОЦ) МГУ им. М.В. Ломоносова (томографы Siemens Avanto 1,5 T, Siemens Vida 3 T) или Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (томограф General Electric, 1,5 T) с 4-канальной ЭКГ-синхронизацией. Протокол исследования включал следующие последовательности: срезы толщиной 6 мм в аксиальной плоскости с "черной" и "белой" кровью для оценки анатомии сердца и крупных сосудов; кино-последовательности по длинной оси ЛЖ в 4- и 2-камерной проекциях на различных уровнях и по короткой оси ЛЖ (толщина среза 6 мм); последовательности для определения отека миокарда (режимы STIR/TIRM) по длинной оси ЛЖ в 4- и 2-камерной проекциях (по 1 срезу) и по короткой оси ЛЖ (3 среза на базальном, среднем и апикальном уровнях); последовательности в режимах DE и PSIR для определения отсроченного накопления контрастного препарата (по длинной оси ЛЖ в 4- и 2-камерной проекциях и по короткой оси ЛЖ (толщина среза 4 мм). Расчет показателей объемов камер сердца, глобальной сократимости (фракция выброса (ФВ)), массы миокарда и папиллярных мышц проводился на базе программного обеспечения cvi42 (США).

Таблица 1

Нормальные значения индексированных по площади поверхности тела КДО и ММЛЖ [16]

| Параметры | Мужской пол | | Женский пол | |
|-----------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | ИКДО ЛЖ, мл/м ² | ИММ ЛЖ, г/м ² | ИКДО ЛЖ, мл/м ² | ИММ ЛЖ, г/м ² |
| 20-29 лет | 61-112 | 44-87 | 54-100 | 29-72 |
| 30-39 лет | 59-103 | 41-86 | 52-102 | 32-68 |
| 40-49 лет | 55-100 | 43-84 | 50-96 | 32-66 |
| 50-59 лет | 49-105 | 42-83 | 48-89 | 31-70 |
| 60-69 лет | 57-99 | 38-87 | 51-84 | 31-74 |

Примечание: ИКДО — индексированный конечно-диастолический объем, ИММ — индексированная масса миокарда, ИКСО — индексированный конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ.

Геномная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) была выделена с помощью QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрация ДНК измерялась с помощью флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Секвенирование следующего поколения (NGS) было проведено на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием технологии Ampliseq. Библиотеки для таргетного секвенирования были приготовлены с помощью Ion Chef System (Thermo Fisher Scientific, США). Панель, разработанная с помощью программного обеспечения Ion AmpliSeq DESigner (Thermo Fisher Scientific, США), включала экзонные последовательности 137 генов, ассоциированных с НКМЛЖ и другими кардиомиопатиями. Верификация вариантов нуклеотидной последовательности проводилась с помощью секвенирования по Сенгеру на приборе Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием набора ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, США). Для клинической интерпретации были выбраны варианты нуклеотидной последовательности в генах, ассоциированных с развитием НКМЛЖ по имеющимся литературным данным с частотой минорного аллеля <0,1% в базе данных gnomAD (v2.1.1) [13, 14]. Патогенность вариантов оценивали по критериям, изложенным в Руководстве по интерпретации данных NGS [15, 16]. Верификацию находок выполняли путем прямого двунаправленного секвенирования по Сенгеру.

Основной исход исследования. Развитие у пациента с НКМЛЖ определенного типа ремоделирования ЛЖ в зависимости от мутации в гене.

Дополнительные исходы исследования. Выявление различий между группами исследования по ряду параметров, характеризующих структуру и функцию сердца.

Анализ в подгруппах. В ходе исследования были сформированы 4 группы пациентов по принципу наличия мутаций в следующих генах, отвечающих за развитие НКМЛЖ: *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN* и генах группы десмина (*DES*, *DSG2*, *DSP* и *DSC2*).

Этическая экспертиза. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработке персональных данных. Проведение исследования одобрено этическим комитетом МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова.

Статистический анализ. Предварительный расчет размера выборки не проводился. Статистический анализ выполнен на базе программного обеспечения STATISTICA и Excel (США). Использованы статические критерии: логистическая регрессия, многофакторный

дисперсионный анализ ANOVA, критерий Краскела-Уоллиса, критерий χ^2 с составлением произвольных таблиц сопряженности.

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Результаты

Участники исследования

Всего в реестре обследованных пациентов НКМЛЖ с результатами генетического тестирования и МРТ было 77 человек, средний возраст $35 \pm 15,7$ лет, 44 (57%) мужчины. У пациентов были выявлены мутации в 37 различных генах, у ряда пациентов было выявлено по несколько мутаций.

Для анализа были сформированы 4 группы пациентов (общее количество 44 пациента) с мутациями в следующих генах:

— ген *MYH7*: 19 человек, средний возраст $32,51 \pm 10,04$ лет, 12 (63,2%) мужчин;

— ген *MYBPC3*: 9 человек, средний возраст $42,70 \pm 13,51$ лет, 4 (44,4%) мужчины;

— ген *TTN*: 12 человек, средний возраст $36,17 \pm 12,75$ лет, 5 (41,6%) мужчин;

— гены, кодирующие десмин и белки его группы (*DES*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*): 14 человек, средний возраст $28,68 \pm 17,97$ лет, 9 (64,3%) мужчин.

У 9 пациентов были выявлены мутации в нескольких перечисленных генах.

По результатам МРТ сердца был охарактеризован тип ремоделирования сердца каждого пациента (рисунок 1). Основные типы ремоделирования включали:

— дилатационный тип (ДТ): повышено значение индексированного конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ (нормы для пола и возраста приведены в таблице 1);

— гипертрофический тип (ГТ): толщина миокарда в любом сегменте >13 мм; повышено значение индексированной массы миокарда (нормы для пола и возраста приведены в таблице 1);

— изолированный некомпактный миокард с сохраненной ФВ ЛЖ (>50%);

— изолированный некомпактный миокард с низкой ФВ ЛЖ (<50%).

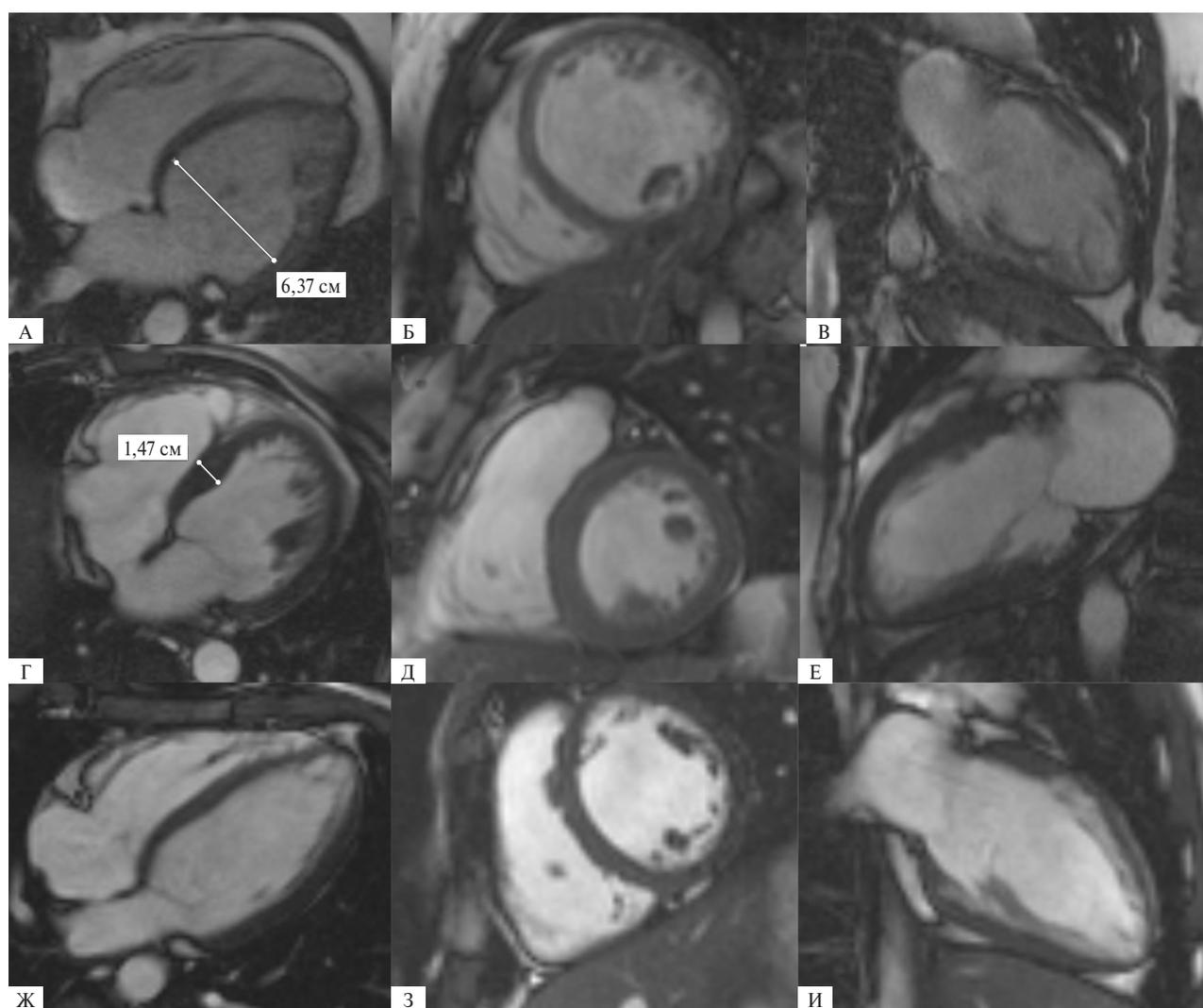


Рис. 1 Различные типы ремоделирования миокарда при НКМЛЖ: А-В — дилатационный тип, Г-Е — гипертрофический тип, Ж-И — изолированная НКМЛЖ. МРТ сердца: А, Г, Ж — 4-камерная проекция по длинной оси ЛЖ; Б, Д, З — проекция по короткой оси ЛЖ; В, Е, И — 2-камерная проекция по длинной оси ЛЖ.

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка.

Таблица 2

Основные показатели морфологии и функции сердца по данным МРТ у пациентов с различными мутациями

| Показатель, М±SD | <i>MYH7</i> | <i>MYBPC3</i> | <i>TTN</i> | <i>DES</i> |
|---|--------------|---------------|--------------|--------------|
| ИКДО ЛЖ, мл/м ² | 86,25±29,15 | 91,55±24,06 | 96,00±32,05 | 82,43±14,22 |
| ИКСО ЛЖ, мл/м ² | 44,05±28,13 | 50,66±23,75 | 54,75±29,15 | 44,35±18,79 |
| ФВ ЛЖ, % | 49,51±13,45 | 47,00±14,37 | 49,91±12,93 | 48,43±13,99 |
| ММЛЖ, г | 155,59±42,50 | 146,66±53,75 | 141,76±46,08 | 143,50±44,41 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 79,61±17,39 | 78,00±24,40 | 75,58±20,01 | 73,79±17,34 |
| Индексированная масса папиллярных мышц ЛЖ, г/м ² | 19,56±8,46 | 16,51±6,57 | 17,09±7,54 | 14,97±9,46 |
| Масса папиллярных мышц/ММЛЖ, % | 24,00±8,00 | 20,00±5,00 | 22,00±5,00 | 19,00±8,00 |

Примечание: ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ИКДО — индексированный конечно-диастолический объем, ИКСО — индексированный конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса.

Кроме перечисленных типов выделяют комбинированный тип ремоделирования, включающий в себя признаки гипертрофии и дилатации, а также изолиро-

ванный некомпактный миокард в сочетании с врожденными пороками сердца; пациентов с соответствующими фенотипами в группе исследования не было.

Основные показатели морфологии и функции сердца по данным МРТ у пациентов из разных групп приведены в таблице 2.

Основные результаты

В таблице 3 представлены данные по количеству пациентов с определенными типами ремоделирования в разных группах.

Анализ типов ремоделирования у пациентов при различных мутациях

В результате составления модели логистической регрессии с контролем по ряду параметров (пол, возраст, наличие у пациента мутаций в двух генах) были выявлены следующие закономерности: шанс развития ДТ при наличии у пациента мутаций в генах *MYBPC3* и *TTN* выше по сравнению с наличием мутаций в генах *DES* ($p < 0,05$). В целом при рассмотрении шансов развития ДТ в зависимости от влияния каждого конкретного гена можно отметить, что мутации в генах *DES* снижают вероятность развития ДТ в ~10 раз ($AUC = 0,782$), мутации в гене *TTN* — повышают в 10,74 раза ($AUC = 0,757$) ($p < 0,05$) (рисунок 2).

Анализ показателей морфологии и функции сердца у пациентов с различными мутациями

Был проанализирован ряд показателей морфологии и функции сердца (индексированный КДО ЛЖ, индексированный конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, ФВ ЛЖ, индексированная масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индексированная масса папиллярных мышц ЛЖ, количество сегментов с некомпактным миокардом, где соотношение толщины некомпактного слоя к компактному $> 2,3:1$); проведен многофакторный дисперсионный анализ ANOVA для выявления корреляций между данными признаками и генами (рисунок 3).

Значения индексированных КДО ЛЖ и КСО ЛЖ были максимальными в группе с мутацией в гене *TTN* (средние значения 96 и 54,75 мл/м², соответственно), минимальными — в группе с мутацией в гене *DES* (средние значения 82,43 и 44,36 мл/м², соответственно); тем не менее, статистически значимых различий достичь не удалось. Ожидается ФВ ЛЖ имела минимальные значения в группе с мутацией гена *TTN* (среднее значение 45,92%).

Также не было выявлено значимых различий между группами по показателям индексированных ММЛЖ и массы папиллярных мышц: максимальные значения отмечались в группе с мутацией в гене *MYH7* (средние значения 79,53 и 19,57 г/м², соответственно), минимальные — в группе с мутацией в гене *DES* (средние значения 73,78 и 15,00 г/м², соответственно).

Анализ количества сегментов ЛЖ с некомпактным миокардом

Для каждого пациента было определено количество сегментов ЛЖ, для которых выполняется условие: соотношение толщины некомпактного и ком-

Таблица 3

Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с различными мутациями

| Тип ремоделирования | <i>MYH7</i> | <i>MYBPC3</i> | <i>TTN</i> | <i>DES</i> |
|---------------------|-------------|---------------|------------|------------|
| ДТ | 4 | 3 | 5 | 1 |
| ГТ | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Сохраненная ФВ ЛЖ | 6 | 4 | 5 | 6 |
| Низкая ФВ ЛЖ | 8 | 1 | 2 | 5 |

Примечание: ДТ — дилатационный тип, ГТ — гипертрофический тип, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

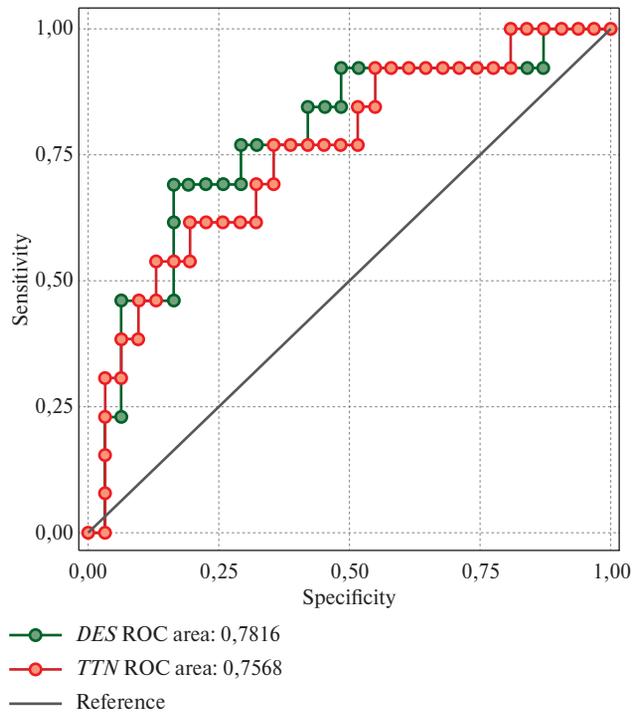


Рис. 2 ROC-кривая, показывающая возрастание шанса развития ДТ при мутации в гене *TTN* и снижение шанса — при мутации в генах *DES* (с контролем на пол, возраст и мутации в двух генах). Для *DES* $AUC = 0,782$, для *TTN* $AUC = 0,757$ (в обоих случаях $p < 0,05$).

Примечание: ДТ — дилатационный тип, AUC — площадь под кривой.

пактного слоев миокарда $> 2,3:1$. Группы статистически значимо различались между собой по показателю количества сегментов ЛЖ с некомпактным миокардом: максимальное значение таких сегментов отмечалось в группе с мутацией в гене *MYBPC3* (среднее значение 6,56), минимальное — в группе с мутацией в гене *DES* (среднее значение 3,93) ($p < 0,05$).

Анализ миокардиального фиброза у пациентов с различными мутациями

У ряда пациентов из выборки по данным МРТ был диагностирован миокардиальный фиброз:

— среди пациентов с мутациями в гене *MYH7* обнаружено 2 таких случая; у одного из пациентов отмечается тотальное субэпикардальное контрастирование во всех сегментах миокарда ЛЖ;

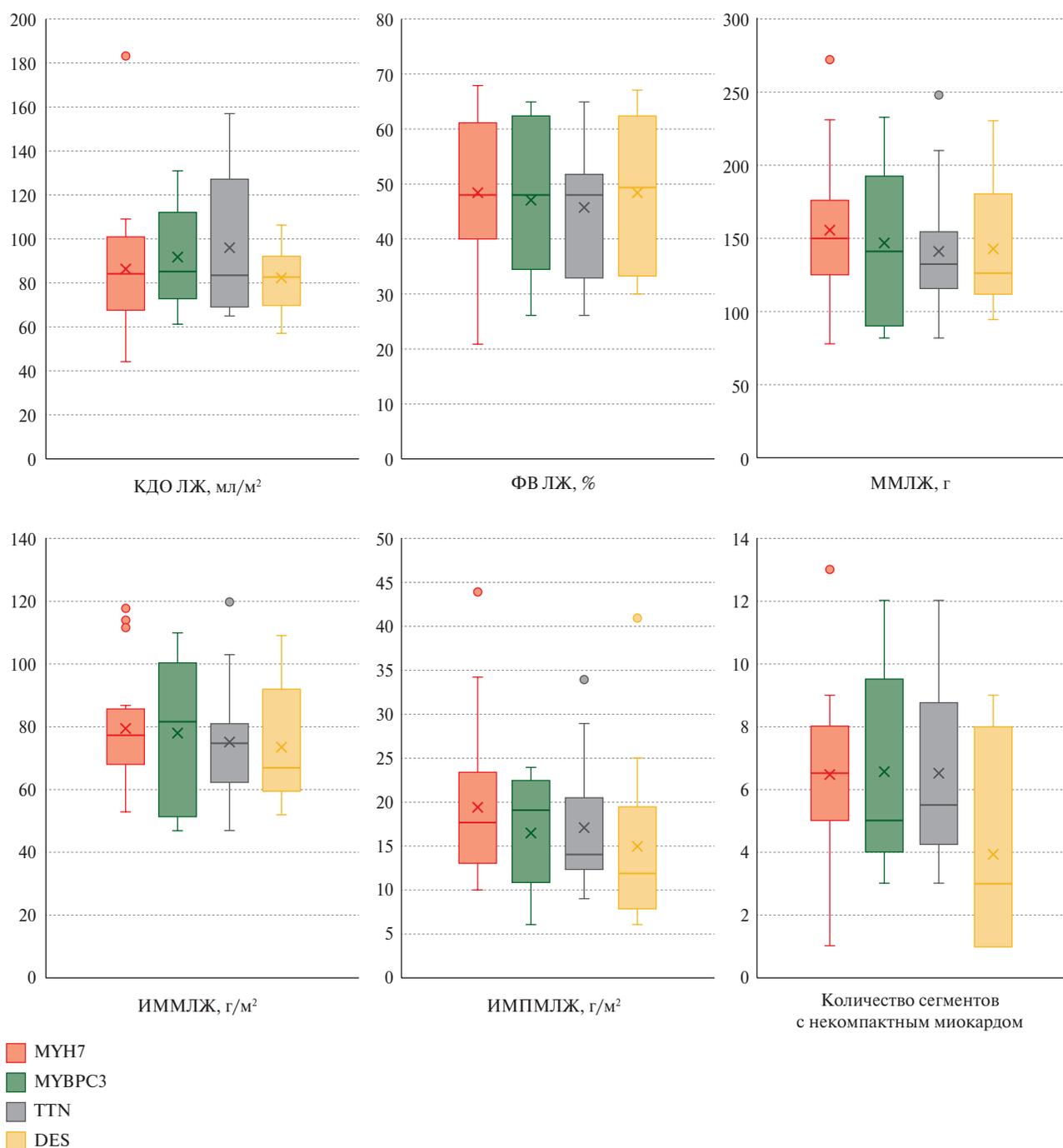


Рис. 3 Графики по типу "ящик с усами", демонстрирующие диапазоны значений различных показателей морфологии и функции сердца у пациентов с различными мутациями.

Примечание: КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ИМПМЛЖ — индексированная масса папиллярных мышц левого желудочка.

- среди пациентов с мутациями в гене *MYBPC3* — 3 случая;
- среди пациентов с мутациями в гене *TTN* — 2 случая;
- среди пациентов с мутациями в генах *DES* — 4 случая.

Исследована возможная ассоциация между наличием миокардиального фиброза по крайней мере

в одном из сегментов ЛЖ и выполнением критериев некомпактности (Petersen, Jacquier, Grothoff). При использовании критерия χ^2 достоверной связи между данными признаками выявлено не было. Кроме того, не было выявлено значимой связи между наличием миокардиального фиброза (по крайней мере, в одном из сегментов) и мутациями в различных генах. Тем не менее, была выявлена

значимая ассоциация между наличием миокардиального фиброза и ММЛЖ и индексированной по площади поверхности тела массой папиллярных мышц (в обоих случаях $p < 0,05$).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования зарегистрировано не было.

Обсуждение

В ходе проведения исследования выявлено, что при наличии у пациентов с НКМЛЖ мутаций в генах *MYBPC3* и *TTN* шанс развития ДТ ремоделирования значимо выше. Напротив, при наличии мутации в генах *DES* шанс развития ДТ типа ремоделирования ЛЖ ниже. При анализе групп пациентов с мутациями в различных генах не было выявлено значимых различий по ряду показателей морфологии и функции сердца (индексированные по площади поверхности тела КДО, ММЛЖ, масса папиллярных мышц; ФВ ЛЖ). Тем не менее, группы значимо различались по показателю количества сегментов ЛЖ с некомпактным миокардом, при этом минимальное значение зарегистрировано в группе с мутацией в генах *DES*. Кроме того, у некоторых пациентов из группы исследования был выявлен миокардиальный фиброз и отмечена значимая ассоциация между его наличием и ММЛЖ, а также индексированной по площади поверхности тела массой папиллярных мышц.

В настоящее время не вызывает сомнений, что НКМЛЖ может быть генетически детерминированным состоянием, которое может наследоваться по X-сцепленному, аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному, а также митохондриальному механизмам [17-19]. Кроме того, 60-70% случаев НКМЛЖ бывают спорадическими.

Выявлено множество генов предрасположенности к НКМЛЖ. Значительная генетическая гетерогенность этого заболевания показана во многих исследованиях, в т.ч. в крупных исследованиях со строгими критериями включения [20]. Ввиду этой выраженной фенотипической неоднородности ожидаемо, что генетический статус пациентов представлен широким спектром вариантов; могут быть выявлены мутации в генах, кодирующих компоненты белков саркомера, ядра, цитоскелета, митохондрий, ионных каналов и других структур [21].

Среди генов, предрасполагающих к развитию НКМЛЖ, ведущая роль принадлежит саркомерным генам; по данным Вайханской Т. Г. и др. [20], мутации в генах саркомера составили 57,9% от всех обнаруженных мутаций. Кроме того, был подтвержден факт общности саркомерных генов НКМЛЖ с другими первичными формами кардиомиопатии, прежде всего гипертрофической (ГКМП) и дилатационной (ДКМП). Не исключена вероятность наличия более сложных, чем известные на сегодня

механизмов патогенеза саркомерных кардиомиопатий с "переключением" различных фенотипов под воздействием определенных факторов. Мутации в генах, которые считаются предрасполагающими к развитию НКМЛЖ, могут приводить к развитию других кардиомиопатий: так, мутации в гене *MYH7* могут индуцировать развитие НКМЛЖ, ГКМП, ДКМП и рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) [22]; также мутации в *MYH7* были описаны как причина апикальной ГКМП [23]. Мутации в гене *TTN* известны как частая причина развития ДКМП [24].

В крупном исследовании van Waning JI, et al. [25], включавшем 327 пациентов с НКМЛЖ, было показано, что мутации в саркомерных генах *MYH7*, *MYBPC3* и *TTN* составляли 71% от всех выявленных вариантов, причем пациенты с мутациями в *MYH7* имели более благоприятный прогноз в плане систолической функции ЛЖ, чем пациенты с мутациями в *TTN* и множественными мутациями, что отчасти согласуется с данными нашего исследования, показавшими, что шанс развития более неблагоприятного ДТ выше при мутациях в гене *TTN*. Известно, что нормальная структура и функция титина (белка, кодируемого геном *TTN*), необходима для правильной сборки саркомера, передачи силы сокращения, молекулярной сигнализации посредством ассоциированных белков и поддержания эластичности саркомера [26]. Вместе с тем, есть данные о том, что наличия мутации в гене *TTN* может быть недостаточно для развития НКМЛЖ, поскольку они часто сочетаются с другими мутациями, а также регистрируются у женщин с перипартальным НКМЛЖ [27] и при кардиомиопатии, индуцированной химиотерапией [28]. Эти факты позволяют предположить, что в развитии *TTN*-опосредованного НКМЛЖ играют важную роль внешние кофакторы [29]. В том же исследовании van Waning JI, et al. [25] было выявлено, что наличие сложной гетерозиготной мутации в гене *MYBPC3* ассоциируется с тяжелыми ранними формами НКМЛЖ. Данный ген кодирует сердечную изоформу миозин-связывающего белка, который наряду со структурной ролью в организации толстых и тонких филаментов в саркомере является одним из регуляторов сокращений сердечной мышцы, влияя на формирование акто-миозинового комплекса [30]. Тем не менее, другие литературные данные относительно влияния мутаций в данном гене на фенотип очень ограничены.

Также к НКМЛЖ и другим видам кардиомиопатии (РКМП, ДКМП) могут приводить мутации в гене десмина и белков его группы; в частности, в гене *DSP*, кодирующем важный компонент десмосомной структуры миокарда [2]. Мутации этого гена являются известной причиной развития аритмогенной кардиомиопатии [31], и у пациен-

тов с НКМЛЖ мутации в гене *DSP* оказались ассоциированы с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Это свидетельствует о том, что наличие у пациентов с НКМЛЖ мутаций в десмосомных генах является маркером более высокого риска развития аритмических событий [32]. Вместе с тем, данные нашего исследования показали, что мутации в генах десмина и его группы ассоциированы с менее выраженным фенотипом некомпактности; это может свидетельствовать о том, что аритмические события вызваны не самим фактом наличия некомпактного миокарда, а другими проявлениями данного заболевания.

Одной из характерных особенностей НКМЛЖ является отсутствие четкой корреляции между генетикой и фенотипом. Так, в сравнительном исследовании 63 пробандов с различными мутациями, включая *MYH7* и *MYBPC3*, и пациентов с НКМЛЖ без мутаций не было выявлено различия между группами по параметрам клинической симптоматики (одышка, синкопы, шок, сердцебиение), нарушениям ритма сердца и сердечной недостаточности. Также группы не различались по показателям индексированного КДО ЛЖ и ФВ ЛЖ [33].

У нескольких пациентов из группы исследования был выявлен миокардиальный фиброз, который выглядит на МРТ как очаговое контрастирование неишемической природы в отсроченную фазу контрастирования (7-15 мин после внутривенного введения контрастного препарата). Выявление миокардиального фиброза является значимым для определения прогноза пациента: так, было показано, что наличие фиброза у пациентов с НКМЛЖ ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (внезапная сердечная смерть, необходимость в имплантации кардиовертера-дефибриллятора, трансплантация сердца), причем независимо от ФВ ЛЖ [11]. Подобные закономерности также отмечались среди больших когорт пациентов с неишемической кардиомиопатией [34].

В целом миокардиальный фиброз у пациентов с НКМЛЖ встречается не так часто, как в случае других кардиомиопатий: разные литературные данные говорят о 33-74%-ной встречаемости. У пациентов с НКМЛЖ также отмечается меньшая масса миокардиального фиброза — от 5 до 8% от ММЛЖ [35-37]. Миокардиальный фиброз обычно локализуется в области межжелудочковой перегородки, наиболее часто — в местах соединения волокон желудочков; чаще встречается в средних сегментах ЛЖ; может распространяться на трабекулы некомпактного слоя миокарда. Даже несмотря на то, что масса фиброза обычно мала, у таких пациентов отмечается больший объем ЛЖ, чем у пациентов без фиброза; есть также сведения о корреляции между наличием фиброза и систолической функцией

[35, 37]. Эти данные в целом согласуются с результатами, полученными в настоящем исследовании: мы обнаружили корреляцию между наличием миокардиального фиброза и массой миокарда. Пациенты с фиброзом имели в среднем больший объем ЛЖ, однако различия по данному показателю не достигли статистической значимости, вероятнее всего, ввиду малого размера выборки.

Давать однозначные прогнозы о течении заболевания по результатам генетического тестирования невозможно, реальным же его предназначением является подтверждение диагноза и наличия мутации у бессимптомных родственников пациента, у которых существует риск развития НКМЛЖ. Стоит отметить, что имеющиеся в литературе данные о корреляциях между генотипом и фенотипом в целом носят недостаточно системный характер и, в основном, сосредоточены на описании семей с конкретными мутациями [38-41]. Тем не менее, исследования корреляций между генотипом и фенотипом представляются перспективными, поскольку постепенное накопление знаний в этой области поможет выработать критерии повышенного риска для пациентов с НКМЛЖ, что может сыграть значимую роль в планировании симптоматической терапии и мониторинге возможных осложнений.

Ограничения исследования. Проведенное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, возможна недооценка генетических факторов в развитии НКМЛЖ, поскольку не все пациенты были исследованы на полную генетическую кардиопанель (45 генов). Во-вторых, несмотря на то, что мы использовали современные, широко применяемые диагностические критерии для НКМЛЖ, некоторые из них не обладают достаточно высокой диагностической точностью, поэтому необходима разработка новых критериев диагностики, которые учитывали бы не только морфологическую картину, но и генетические факторы. В-третьих, мы не анализировали неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы у пациентов, проведение такого анализа планируется в ближайшем будущем.

Заключение

Результаты исследования показали, что наличие мутаций в генах *MYBPC3* и *TTN* повышает вероятность развития ДТ ремоделирования ЛЖ у пациентов с НКМЛЖ. Напротив, мутации в генах, кодирующих десмин и другие белки его группы, снижают вероятность развития ДТ типа ремоделирования и способствуют более "мягким" морфологическим проявлениям НКМЛЖ. Комбинация данных МРТ сердца и генетического анализа, таким образом, улучшает морфофункциональную стратификацию пациентов с НКМЛЖ; выявлять мутации у пациентов с морфологическими признаками этого заболевания крайне важно, поскольку

известный генетический статус может позволить более точно и персонализировано определить прогноз и риски для пациента.

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

Литература/References

- Ilyinsky IM, Ivanov AS, Mozheiko NP, et al. Isolated noncompact myocardium of the left ventricle of the heart: clinical and morphologic study. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2020;22(1):16-25. (In Russ.) Ильинский И. М., Иванов А. С., Можейко Н. П. и др. Изолированный некомпактный миокард левого желудочка сердца: клинико-морфологическое исследование. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(1):16-25. doi:10.15825/1995-1191-2020-1-16-25.
- Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet Lond. Engl*. 2015;386(9995):813-25. doi:10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
- Paluszkiwicz J, Milting H, Kałużna-Oleksy M, et al. Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy-Still More Questions than Answers. *J Clin Med*. 2022;11(14):4135. doi:10.3390/jcm11144135.
- Mirza H, Mohan G, Khan W, et al. A Review of Left Ventricular Non-compaction Cardiomyopathy (LVNC). *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2022;12(6):51-63. doi:10.55729/2000-9666.1120.
- Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(1):26-31. doi:10.4065/72.1.26.
- Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006;12(9):726-33. doi:10.1016/j.cardfail.2006.08.002.
- Sandhu R, Finkelhor RS, Gunawardena DR, et al. Prevalence and characteristics of left ventricular noncompaction in a community hospital cohort of patients with systolic dysfunction. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2008;25(1):8-12. doi:10.1111/j.1540-8175.2007.00560.x.
- 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. doi:10.1159/000147899.
- Polyak ME, Merzhina EA, Zaklyazminskaya EV. Noncompact left ventricular myocardium: symptom, syndrome or developmental variant? *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):106-13. (In Russ.) Поляк М. Е., Мершина Е. А., Заключьминская Е. В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):106-13. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
- Kulikova OV, Myasnikov RP, Merzhina EA, et al. Familial form of noncompaction cardiomyopathy: types of myocardial remodeling, variants of clinical course. Results of a multicenter registry. *Therapeutic Archive*. 2021;93(4):381-8. (In Russ.) Куликова О. В., Мясников Р. П., Мершина Е. А. и др. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):381-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200677.
- Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, et al. Meta-Analysis of the Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement and Global Systolic Impairment in Left Ventricular Noncompaction. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2019;12(11):2141-51. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.029.
- Ross SB, Jones K, Blanch B, Puranik R, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1428-36. doi:10.1093/eurheartj/ehz317.
- Kudryavtseva MM, Kiseleva AV, Myasnikov RP, et al. Nucleotide sequence variant of the TPM1 gene in a family with different phenotypes of noncompaction left ventricular myocardium. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;21(12):3471. (In Russ.) Кудрявцева М. М., Киселева А. В., Мясников Р. П. и др. Вариант нуклеотидной последовательности гена TPM1 в семье с различными фенотипами некомпактного миокарда левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;21(12):3471. doi:10.15829/1728-8800-2022-3471.
- Karczewski K, Francioli KC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-43. doi:10.1038/s41586-020-2308-7.
- Petersen S, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
- Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, et al. Reference ranges ("normal values") for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):87. doi:10.1186/s12968-020-00683-3.
- Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, et al. Clinical Characterization of Left Ventricular Noncompaction in Children. *Circulation*. 2003;108(21):2672-8. doi:10.1161/01.CIR.0000100664.10777.B8.
- Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics*. 2004;114(4):925-31. doi:10.1542/peds.2004-0718.
- Towbin JA, Bowles NE. The failing heart. *Nature*. 2002;415(6868):227-33. doi:10.1038/415227a.
- Vaihanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Noncompaction cardiomyopathy: part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavourable prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3872. (In Russ.) Вайханская Т. Г., Сивецкая Л. Н., Курушко Т. В. и др. Некомпактная кардиомиопатия: часть I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11): 3872. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-3872.
- 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). *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1308-39. doi:10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
- Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3449-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx545.
- Arad M, Penas-Lado M, Monserrat L, et al. Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112(18):2805-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.547448.
- Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated

- cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2327-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv253.
25. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
 26. Hoedemaekers YM, 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(3):232-9. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.903898.
 27. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2165-73. doi:10.1093/eurheartj/ehu050.
 28. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, et al. Truncating Titin (TTN) Variants in Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2017;23(6):476-9. doi:10.1016/j.cardfail.2017.03.003.
 29. Miszalski-Jamka K, Jefferies JL, Mazur W, et al. Novel Genetic Triggers and Genotype-Phenotype Correlations in Patients With Left Ventricular Noncompaction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(4):e001763. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001763.
 30. Saber W, Begin KJ, Warshaw DM, et al. Cardiac myosin binding protein-C modulates actomyosin binding and kinetics in the in vitro motility assay. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(6):1053-61. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.03.012.
 31. Fressart V, Duthoit G, Donal E, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *EP Europace*. 2010;12(6):861-8. doi:10.1093/europace/euq104.
 32. Li S, Zhang C, Liu N, et al. Genotype-Positive Status Is Associated With Poor Prognoses in Patients With Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20):e009910. doi:10.1161/JAHA.118.009910.
 33. 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. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.959270.
 34. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309(9):896-908. doi:10.1001/jama.2013.1363.
 35. Nucifora G, Aquaro GD, Pingitore A, et al. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(2):170-6. doi:10.1093/eurjhf/hfq222.
 36. Wan J, Zhao S, Cheng H, et al. Varied distributions of late gadolinium enhancement found among patients meeting cardiovascular magnetic resonance criteria for isolated left ventricular non-compaction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):20. doi:10.1186/1532-429X-15-20.
 37. Ashrith G, Gupta D, Hanmer J, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of left ventricular non-compaction provides independent prognostic information in patients with incident heart failure or suspected cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):64. doi:10.1186/s12968-014-0064-2.
 38. Kulikova OV, Myasnikov RP, Meshkov AN, et al. Nucleotide sequence variant of the RBM20 gene in a family with dilatational phenotype of noncompaction myocardium of the left ventricle. *Cardiovascular Therapeutics and Prevention*. 2023;21(12):3470. (In Russ.) Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н. и др. Вариант нуклеотидной последовательности гена RBM20 в семье с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;21(12):3470. doi:10.15829/1728-8800-2022-3470.
 39. Myasnikov R, Bukaeva A, Kulikova O, et al. A Case of Severe Left-Ventricular Noncompaction Associated with Splicing Altering Variant in The FHOD3 Gene. *Genes*. 2022;13(2). doi:10.3390/genes13020309.
 40. Brodehl A, Meshkov A, Myasnikov R, et al. Hemi- and Homozygous Loss-of-Function Mutations in DSG2 (Desmoglein-2) Cause Recessive Arrhythmogenic Cardiomyopathy with an Early Onset. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3786. doi:10.3390/ijms22073786.
 41. Kulikova O, Brodehl A, Kiseleva A, et al. The Desmin (DES) Mutation p.A337P Is Associated with Left-Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy. *Genes*. 2021;12(1):121. doi:10.3390/genes12010121.