

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ МИОДИСТРОФИЯМИ

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Благова Ольга Владимировна –
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
факультетской терапии № 1
ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России
E-mail: blagovao@mail.ru

Благова О.В.¹, Недоступ А.В.¹, Седов В.П.¹, Коган Е.А.¹, Шестак А.Г.²,
Поляк М.Е.², Заклязьминская Е.В.^{2,3}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

Первичные миодистрофии – это гетерогенная группа наследственных нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей слабостью и дегенерацией скелетных мышц. В общей когорте взрослых больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) доля пациентов с первичными миопатиями невелика (в нашем регистре из 220 больных с синдромом ДКМП – 3,6%), но они отличаются молодым возрастом и нередко – тяжелым прогрессирующим течением заболевания. Генофенотипические корреляции, принципы стратификации риска и ведения таких больных четко не определены, данные об успешной трансплантации сердца у них и ее месте в их лечении немногочисленны.

Цель – проанализировать особенности течения кардиомиопатии в рамках генетически верифицированных и неуточненных первичных миопатий и роль трансплантации сердца в ее лечении.

Материал и методы. В исследование включены 9 больных, 5 мужчин и 4 женщины, средний возраст 31,4±13,8 года (от 16 до 63) с сочетанием кардиомиопатии и скелетной миодистрофии. Обследование пациентов включало общий осмотр, определение уровня КФК в крови, антител к различным антигенам сердца методом непрямого ИФА, ДНК кардиотропных вирусов в крови и миокарде методом ПЦР, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру; дополнительно проведены МСКТ сердца, МРТ, игольчатая электронейромиография, консультация невролога, эндомиокардиальная биопсия правого желудочка, исследование эксплантационного сердца, биопсия скелетной мышцы, аутопсия. Медико-генетическое консультирование было проведено всем больным. Генетическое исследование включало поиск мутаций в 57 генах методами прямого секвенирования по Сенгеру и полупроводникового секвенирования на платформе PGM IonTorrent.

Результаты. Мутации в генах *LMNA*, *EMD* и *DES* были выявлены у 7 из 9 пациентов. Симптомы скелетной миопатии в большинстве случаев предшествовали появлению первых проявлений КМП. Практически у всех пациентов первыми симптомами поражения сердца были нарушения ритма и проводимости. У $\frac{2}{3}$ больных при ЭхоКГ выявлена развернутая картина ДКМП. Значимое повышение титра антител к различным антигенам сердца выявлено у 5 больных. 3 больных умерли, еще 3 успешно выполнена трансплантация сердца. Живы без трансплантации только 3 женщины, 2 из них имплантированы устройства (электрокардиостимулятор и CRT-D).

Обсуждение. Патогенные мутации верифицированы у 77,8% больных в 3 генах: *LMNA*, *EMD* и *DES*; трансплантация сердца успешно выполнена в каждой подгруппе. Присоединение миокардита является несомненным фактором ухудшения прогноза при различных миопатиях.

Выводы. Кардиомиопатии в рамках миопатий имеют неуклонно прогрессирующее течение и плохой прогноз. К 9 мес суммарной конечной точки «смерть + трансплантация» достигли 66,7% больных, летальность составила 33,3%. Женский пол оказался благоприятным прогностическим признаком.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2017. № 3. С. 34–48.

Статья поступила в редакцию: 20.06.2017. Принята в печать: 14.07.2017.

Ключевые слова:

трансплантация
сердца, дилатационная
кардиомиопатия,
ламинопатии,
эмеринопатии,
десминопатии,
прогрессирующие
миопатии, первичные
кардиомиопатии

Heart transplantation as the method of treatment of the progressive cardiomyopathy in patients with primary muscular dystrophy

Blagova O.V.¹, Nedostup A.V.¹, Sedov V.P.¹, Kogan E.A.¹, Shestak A.G.², Polyak M.E.², Zaklyazminskaya E.V.^{2,3}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Primary muscular dystrophies is a heterogeneous group of inherited disorders characterized by progressive weakness and degeneration of skeletal muscles. Proportion of the patients with primary myopathies in the cohort of the adult DCM patients is limited (in our register of 220 patients with DCM syndrome – 3.6%), these patients are characterized by young age and often by severe progressive course of the disease. Genotype-phenotype correlations, principles of risk stratification and management of such patients are clearly not outlined; few data available on successful heart transplantation in these patients and its place in their treatment.

Aim. To analyze the clinical features of the cardiomyopathy in patients with genetically verified and unspecified primary myopathies and the role of heart transplantation in treatment of cardiomyopathy.

Material and methods. The study included 9 patients from 8 unrelated families, 5 males and 4 females, mean age 31.4±13.8 years (from 16 y.o. to 63 y.o.) with a combination of cardiomyopathy and skeletal myopathy and/or verified pathogenic mutations in the *LMNA*, *EMD*, and *DES* genes. Clinical and instrumental investigations included: CK blood level, the detection of antibodies to various heart antigens by indirect ELISA, the PCR-based detection of DNA of cardiotropic viruses in the blood and myocardium, echocardiography, daily monitoring of the ECG by Holter; additionally – multi-layer spiral heart CT, MRI, electroneuromyography, neurologic examination, right ventricular endomyocardial biopsy, explanted heart examination, skeletal muscle biopsy, and autopsy. Genetic counseling was performed in all patients. The genetic study included direct Sanger sequencing and semiconductor sequencing on the PGM IonTorrent platform of the coding and adjacent intronic regions of the *LMNA*, *EMD*, and *DES* genes, and semiconductor sequencing of 57 gene panels with AmpliSeq oligoprimers.

Results. Pathogenic mutations were detected in 7 out of 9 patients. Symptoms of skeletal myopathy in the most of cases preceded the appearance of the first manifestations of cardiomyopathy. Almost in all patients disease manifested with the rhythm and conduction disturbances. Detailed picture of DCM was revealed by EchoCG in 6 patients. A significant increase of the antibodies level against various heart structures was detected in 5 patients. Three male patients had died, and three patients successfully underwent heart transplantation. Only 3 women are alive without transplantation, two of them have implanted devices (PM and CRT-D).

Discussion. Pathogenic mutations were verified in 77.8% of patients in three genes – *LMNA*, *EMD*, and *DES*, heart transplantation was successfully performed in each of these subgroups. Overlapping myocarditis is a deterioration prognostic factor in various myopathies.

Conclusions. Cardiomyopathy in the myopathy has a steadily progressing course and poor prognosis. By the time of 9 months of the total end point "death + transplantation" was reached by 66.7% of patients, the mortality was 33.3%. The female gender was proved to be a favorable prognostic sign.

CORRESPONDENCE

Blagova Olga V. – MD, Professor,
Chair of Intermediate Level
Therapy # 1, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical
University
E-mail: blagovao@mail.ru

Keywords:

heart transplantation,
dilated cardiomyopathy,
laminopathy,
emerinopathies,
desminopathies, progressive
myopathies, primary
cardiomyopathies

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. 2017; 5 (3): 34–48.

Received: 20.06.2017. Accepted: 14.07.2017.

Первичные миопатии (миодистрофии) представляют группу генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежат патогенные мутации в генах белков миоцитов, приводящие к структурной и функциональной неполноценности скелетной и сердечной мускулатуры. Кардиологи и кардиохирурги сталкиваются с этими больными на этапе развития у них тех или иных признаков кардиомиопатии (КМП).

К ним в первую очередь относятся различные нарушения ритма и проводимости, а также прогрессирующая дилатация камер сердца с падением их сократимости, которая на определенном этапе достигает критериев дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Возможны и другие морфофункциональные варианты КМП (гипертрофическая, рестриктивная, сочетания с некомпактным миокардом) [1].

В общей когорте взрослых больных с синдромом ДКМП пациенты с первичными миопатиями составляют не очень большую долю (в нашем регистре из 220 больных с синдромом ДКМП – 3,6%) [2] при общей частоте генетически верифицированных форм ДКМП 20–35% [3], однако они отличаются молодым возрастом и нередко – тяжелым прогрессирующим течением заболевания. К миопатиям с наиболее частым и серьезным вовлечением сердца по типу ДКМП в относительно позднем (не детском) возрасте относятся ламино-/эмеринопатии (миодистрофия Эмери–Дрейфуса, МЭД), десминопатии (в том числе миофибриллярная миопатия), саркогликанопатии (миопатия Эрба, пояснично-конечностная), митохондриальные миопатии, миотоническая дистрофия (болезнь Штейнберга; мутация в гене протеинкиназы) [3]. Своевременное выявление у пациентов с ДКМП признаков миопатии позволяет отнести такую ДКМП к первичной (истинной, генетически детерминированной) и существенно сужает круг поиска для генетики, однако не исключает присоединение миокардита и других факторов усугубления дисфункции миокарда.

Помимо клинических признаков скелетной миопатии, далеко не всегда очевидных, выделяют лабораторные «красные флаги», которые позволяют заподозрить нейромышечные заболевания у больных с КМП: повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) и лактата в крови [4]. Эти простые маркеры, безусловно, помогают в диагностике первичной ДКМП, однако целый ряд других признаков тоже выделяет этих больных в особую группу и требует специальных подходов к нозологической диагностике и выбору методов лечения (преимущественно хирургического). В Европе существуют немногие регистры взрослых с КМП в рамках нейромышечных заболеваний [5–9], однако генотипические корреляции, принципы стратификации риска и ведения таких больных четко не определены; в России описания ограничиваются отдельными клиническими случаями, регистры практически отсутствуют. Еще более немногочисленны данные об успешной трансплантации сердца у подобных больных и ее месте в их лечении.

Цель работы – проанализировать особенности течения КМП в рамках генетически верифицированных и неуточненных первичных миопатий и роль трансплантации сердца в ее лечении.

Материал и методы

В исследование включены 9 больных из 8 неродственных семей, 5 мужчин и 4 женщины, средний возраст $31,4 \pm 13,8$ года (от 16 до 63), у которых признаки КМП (преимущественно ДКМП) сочетались с наличием скелетной миопатии и/или верифицированными патогенными мутациями в генах,

кодирующих ламин A/C (*LMNA*), эмерин (*EMD*) и десмин (*DES*). У 2 больных мутаций в исследованных генах выявлено не было. Все пациенты находились на госпитализации в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 7 из них были направлены на обследование из других стационаров.

Проводили исследование в крови уровней КФК, антител к различным антигенам сердца методом непрямого иммуноферментного анализа [лаборатория Федерального научного центра (ФНЦ) трансплантологии им. акад. В.И. Шумакова], определение ДНК кардиотропных вирусов (парвовируса В19 и вирусов герпетической группы) в крови и миокарде методом полимеразной цепной реакции (ООО «ДНК-технологии»), эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру. Дополнительно выполнены мультиспиральная компьютерная томограмма (МСКТ) сердца ($n=7$), магнитно-резонансная томограмма (МРТ) ($n=3$), игольчатая электронейромиография (ЭНМГ) ($n=5$), консультация невролога ($n=7$), а также эндомиокардиальная биопсия правого желудочка с помощью биопсийных щипцов CordisSTANDARD 5.5 F 104 FEMORAL ($n=1$), исследование эксплантационного сердца ($n=3$), биопсия скелетной мышцы ($n=1$), аутопсия ($n=1$) с проведением морфологического, вирусологического, иммуногистохимического исследования материала.

Медико-генетическое консультирование было проведено всем больным. Пациенты дали информированное согласие на проведение генетического исследования. Выделение ДНК из крови проводили стандартными методами. Генетическое исследование включало поиск мутаций методами прямого секвенирования по Сенгеру и полупроводникового секвенирования на платформе PGM IonTorrent в кодирующих и прилежащих интронных областях генов *LMNA*, *DES*, *EMD*, а также с использованием панелей олигопраймеров AmpliSeq: панель «Саркомерные гены, ответственные за ДКМП» (гены *MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYH7*, *TNNI3*, *TNNT2*) и панель «Гены, ответственные за другие формы синдрома ДКМП» (гены *NEXN*, *PSEN2*, *NOTCH2*, *ACTN2*, *VCL*, *MYPN*, *NEBL*, *BAG3*, *RBM20*, *ANKRD1*, *CSRP3*, *ILK*, *TMPO*, *ABCC9*, *SGCG*, *MYH6*, *PSEN1*, *SMAD6*, *FOXC2*, *TCAP*, *SGCA*, *DTNA*, *MIB1*, *GATA6*, *FHOD3*, *CALR3*, *MYLK2*, *JPH2*, *GATA5*, *SNTA1*, *TNNC1*, *CAV3*, *DLG1*, *MYOZ2*, *PDLIM3*, *SGCB*, *NKX2-5*, *SGCD*, *SDHA*, *LAMA4*, *FOXO1*, *PRKAG2*, *HSPB1*, *SGCE*, *GATAD1*, *GATA4*, *MURC*, *NOTCH1*, *FKTN*, *LAMP2*, *FLNA*, *DMD*, *FHL1*, *EYA4*).

По запросам семей были проведены ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование родственникам пациентов с выявленными мутациями.

Результаты

Основные клинические, лабораторно-инструментальные данные, сведения о хирургическом лечении и исходах заболевания всех больных представлены в таблице. Большинство пациентов (2/3) были моложе 30 лет, у 5 из них отмечено быстрое нарастание симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая была бивентрикулярной (IIБ стадия) у 6 и соответствовала IIA стадии у 2 больных; преобладал III функциональный класс (ФК) ХСН, ее проявления отсутствовали лишь у пациентки, направленной в ФТК для обследования по поводу беременности.

В связи с тем, что определение особенностей диагностики и лечения в зависимости от генетической природы болезни представляет одну из главных задач настоящего исследования, целесообразно начать характеристику больных с результатов ДНК-диагностики. Однако в клинике постановка генетического диагноза была завершающим (в 1 случае – посмертным) этапом обследования, направленным на установление нозологической природы синдрома ДКМП.

Результаты ДНК-диагностики

Патогенные мутации, лежащие в основе заболевания, были выявлены у 7 из 9 пациентов: у 3 больных из неродственных семей – в гене *DES*, у 2 – в гене *LMNA* и у 2 членов одной семьи (сына и матери) – в гене *EMD*. Мутация *de novo* диагностирована у 2 из 7 пациентов. По 2 мутациям (делеция у пациента № 1 и миссенс-мутация у пациента № 4) проведено исследование родителей и установлено, что мутация возникла *de novo*; по другим больным таких данных нет, так как отсутствует биологический материал от родителей.

Семейный анамнез

Более чем у половины больных (5 из 9) имелись ближайшие родственники, у которых можно было заподозрить нейромышечное заболевание. Мать в семье с X-сцепленным наследованием (больная № 3, мутация в гене *EMD*) длительное время наблюдалась по месту жительства по поводу гипертонии, ишемической болезни сердца (ИБС), порока сердца, ей уже в 45 лет был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС) в связи с выраженной синусовой брадикардией и синкопальными состояниями. При обследовании в ФТК данных за ИБС не получено, митральная недостаточность расценена как относительная. Мать пациента № 5 с десминопатией длительное время страдает осиплостью голоса (отмеченной и у сына), ГКМП (?), ей и ее отцу имплантированы ЭКС. Матери и деду больной № 6 (с ламинопатией) были имплантированы ЭКС, в молодом возрасте внезапно умерли прабабушка, дед (в 49 лет), мать

умерла в возрасте 54 лет от ХСН («постмиокардитический кардиосклероз»), с 34 лет страдала нарушениями ритма и проводимости.

У пациентов с мутациями *de novo* (№ 1 и № 4) и неустановленной природой заболевания (№ 8 и № 9) отягощенный семейный анамнез не выявлен. У 5 больных есть дети, причем сын пациентки № 7 имеет симптомы мышечной слабости; обследование детей пока не проводили (в том числе в связи с отказом родителей). Таким образом, в семьях пациентов с КМП кардиальные симптомы преобладали над признаками периферической миопатии (возможно, в связи с субклиническим течением последней и отсутствием ее трагических, запоминающихся в семье последствий).

Анамнез заболевания и общеклиническое обследование

У самих пациентов симптомы периферической миопатии в большинстве случаев предшествовали появлению первых проявлений КМП, 4 из них ранее ставили диагнозы миопатии Эрба, прогрессирующей первичной мышечной дистрофии, проводили курсы метаболической терапии, однако диагноз ни разу не был верифицирован генетически. Характерно, что ни в одном случае поражение скелетных мышц не приковало больных к инвалидному креслу и не привело к существенному ограничению их профессиональных возможностей до того момента, как развилась декомпенсированная ХСН. Это отличает взрослых больных с миопатиями от детей с дистрофинопатиями (миопатиями Беккера и Дюшена).

У 6 пациентов на момент поступления в ФТК имелся несомненный анамнез (мышечная слабость, нарушения походки, частые падения, осиплость голоса) и отмечались те или иные объективные признаки миопатии с сопутствующими расстройствами: птоз, атрофия мимических мышц, утолщенные губы (губы тапира), уменьшение конечностей в окружности, атрофия мышц (особенно проксимальных групп), снижение мышечной силы, сгибательные контрактуры в локтевых суставах, ослабление сухожильных рефлексов, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, выраженный сколиоз, воронкообразная грудь, крыловидные лопатки. У всех больных с клинически явной миопатией выявлено стойкое повышение уровня КФК в крови. Уровень лактата был исследован у 2 пациентов, существенных отклонений не выявлено.

Кроме того, весьма характерным внешним признаком был прогрессирующий выраженный дефицит веса (ИМТ <20 и даже 15 кг/м²), отмеченный у всех больных с десминопатией и обоих пациентов с неустановленной природой миопатии. Повидимому, для пациентов с МЭД этот признак менее характерен, хотя отчасти это обусловлено более

Клинические и структурно-функциональные характеристики больных с кардиомиопатиями в рамках первичных (генетически детерминированных) миопатий, исходы заболевания

Признак/пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Всего
Пол	М	М	Ж	М	М	Ж	Ж	Ж	М	5 м/4 ж
Возраст, лет	16	38	63	22	23	29	38	26	28	
Срок наблюдения, мес	2	60	51	34	20	39	29	3	9	
Трансплантация/Срок ЭКС/ИКД/CRT-D	-	Да/51 ИКД	-	Да/31 CRT-D	Да/14 CRT-D	-	-	-	-	33,3%
Оправданные шоки	-	Да	-	Нет	Нет	-	Да	-	Да	66,7%
Тромбоз/боли	-	-	-	ОНМК	-	-	-	-	-	60,0%
Стадия/ФК ХСН	IIБ/4	IIБ/3	IIА/3	IIБ/2	IIБ/3	Нет	IIА/3	IIБ/4	IIБ/3	11,1%
Острота декомпенсации	+++	+	+	++	++	+	++	+++	+	-
Смерть	Да	-	-	-	-	-	-	Да	Да	33,3%
Причина смерти/трансплантации	Миокардит	«Электрический шторм»	-	ХСН	ХСН	-	-	Пневмония	ХСН	-
Ген	DES	EMD	EMD	LMN	DES	LMN	DES	?	?	-
Мутация	c.del112G 1 экзон (от матери)*	c.del619C6 экзон	c.del619C6 6 экзон	p.E372D 6 экзон	c.330_338del 1 экзон	c.1458_1459delGT 8 экзон	p.A337P 5 экзон	-	-	-
de novo	Нет (делеция от матери)/да (делеция от отца)	Нет	Нет данных	Да	Нет	Нет данных	Нет данных	?	?	-
Клинически больные родственники	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	Нет	Нет	55,6%
Возраст дебюта миопатии, лет	12	5	-	18	22	?	32	20	10	-
ИМТ, кг/м ²	13,24	23,77	26,74	20,81	15,43	21,82	20,80	13,17	16,65	-
КФК, ед/л	380	458	-	822	153	-	727	148	473	-
Возраст дебюта кардиомиопатии, лет	15	31	45	21	10	29	29	28	27	-
Некомпактный миокард	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	33,3%
Миокардит	Да	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	55,6%
Вирусный геном	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	ВЭБ (кровь)	Нет	11,1%
Снижение вольтжажа QRS на ЭКГ	Да	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Да	нет	Да	55,6%
СССУ	Нет	Да	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	44,4%
АВ-блокада	Нет	II ст.	III ст.	I ст.	I ст.	I ст.	I ст.	Нет	II-III ст.	77,8%
Блокады ножек пучка Гиса	Нет	Нет	Нет	Нет	ЛНПГ	Нет	ЛНПГ	Нет	Нет	22,2%
Мерцательная аритмия	Нет	Да	?	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	33,3%
Желудочковая экстрасистолия/сутки	2117	Более 4000	Нет	41	Более 3000	10394	768	912	50000	

Клинические и структурно-функциональные характеристики больных с кардиомиопатиями в рамках первичных (генетически детерминированных) миопатий, исходы заболевания (окончание)

Признак/пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Всего
Неустойчивая ЖТ	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	77,7%
Устойчивая ЖТ/ФЖ	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	44,4%
КДР ЛЖ, см	5,7	7,0	6,4	6,1	5,4	4,6	6,6	6,0	5,2	-
КДО/КСО ЛЖ, мл	124/106	305/188	128/60	167/119	98/79	99/35	136/89	101/86	124/87	-
ФВ ЛЖ, %	12	33	50	29	19	65	31	19	30	-
VTI, см	9,3	-	-	8,0	8,7	23,2	14,7	6,8	11,0	-
dp/dt, мм рт.ст.	655	-	769	478	350	1818	826	553	669	-
ПЖ, см/мл	2,9 см	2,8 см	3,4	123 мл	4,3 см	2,6 см	2,4 см	2,6 см	3,8/94	-
ЛП/ПП, мл	53/46	187/148	175/150	128/160	83/67	60/36	62/40	46/44	97/135	-
Митральная/трикуспидальная регургитация	I/ II	I/ II	I-II/ III	II/ III	I/ II	I/ 0	II- III/I	0-I/ 0-I	II/ III	-
Е/А	2,6	-	-	2,7	-	2,2	1,5	2,8	-	-
СДЛА, мм рт.ст.	53	46	50	43	29	N	35	65	32	-

Примечание. *А также частичная делеция аллеля неизвестной протяженности в локусе 2q35 (от отца). Расшифровку аббревиатур см. в тексте.

старшим возрастом и более доброкачественным течением у женщин. Дефицит массы тела обусловлен атрофией скелетных мышц, которая в 2 случаях подтверждена морфологически (прижизненная биопсия у больной № 8 и аутопсия у пациента № 1, рис. 1): выявлены резкая дистрофия миоцитов, фиброзно-жировое замещение мышечной ткани; в 1 случае также отмечена воспалительная реакция (вторичная на повреждение?), которая, очевидно, способствовала усугублению клинической симптоматики.

Следует отметить, что морфологическое исследование мышц, проведенное без применения иммуногистохимических и специальных методов окраски (например, на «рваные красные волокна» при митохондриальных миопатиях), не позволило заподозрить определенную генетическую природу болезни. При ЭНМГ у 4 пациентов из 5 (с десмино- и ламинопатиями) выявлен первично мышечный тип поражения и лишь у больной № 8 с неуточненной миопатией – признаки сенсорно-моторной полинейропатии нижних конечностей. Невролог при осмотре этот диагноз подтвердил, однако были выявлены и проявления миопатического синдрома. Неврологический осмотр также ни в одном случае не позволил предположить конкретный вид миопатии.

Практически у всех пациентов первыми симптомами поражения сердца были нарушения ритма и проводимости, которые стали поводом для кардиологического обследования и в первые годы не сопровождались картиной ДКМП (имеются сведения о нормальной фракции выброса, ФВ). У всех 4 женщин в анамнезе были беременности – у более старших (с более поздним дебютом) они не привели к появлению кардиальных симптомов, однако у 2 именно беременность стала фактором развития частой наджелудочковой экстрасистолии (пациентка № 6) и быстро нарастания бивентрикулярной ХСН (пациентка № 8). В первом случае беременность благополучно завершилась (кесарево сечение), во втором она оказалась внематочной и закончилась операцией.

Нарушения ритма и проводимости сердца

Проявления синдрома слабости синусового узла (СССУ) в виде синусовой брадикардии прежде всего были характерны для больных с мутациями в генах *LMNA* и *EMD*. Приступы Морганьи–Эдамса–Стокса стали основанием для имплантации ЭКС больной № 3, у нее же на момент обследования в клинике регистрировалось отсутствие собственной электрической активности предсердий и проведения на желудочки при отключении стимулятора. В той же семье отмечена АВ-блокада высокой степени, в то время как у остальных (за исключением пациента № 9 с неуточненной природой болезни) она не превышала I степень. Блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) исходно регистрировалась только у 2 больных с десминопатией.

Пароксизмальная мерцательная аритмия была диагностирована у $\frac{1}{3}$ больных (исключительно с МЭД) и наиболее ярко проявилась у пациента № 4 – будучи бессимптомной, она возникла в молодом возрасте (20 лет) и привела к развитию 2 тяжелых кардиоэмболических инсультов (рис. 2Г), в результате которых у пациента наблюдался стойкий неврологический дефект, маскировавший картину миопатии (гемипарез, полная афазия). Других тромбоэмболических осложнений у больных, включенных в исследование, не было. В 1 случае (пациент № 2) вслед за пароксизмами развилась персистирующая форма мерцания-трепетания предсердий, проведение ЭИТ осложнилось устойчивой желудочковой тахикардией (ЖТ).

Из желудочковых нарушений ритма наиболее частыми были пробежки неустойчивой ЖТ (отсутствовали только у 2 женщин с мутациями в генах *LMNA* и *EMD*). Экстрасистолия не всегда была частой, в то же время у 4 больных с различной природой миопатии (неуточненная, МЭД, десминопатия) отмечено развитие устойчивой ЖТ (рис. 2В) с трансформацией в фибрилляцию желудочков. Таким образом, можно предполагать большую частоту нарушений проводимости и мерцательной аритмии при наличии мутации в генах *LMNA* и *EMD* по сравнению с десминопатиями, в то время как жизнеугрожающие желудочковые аритмии типичны для всех групп больных.

Весьма характерным ЭКГ-признаком, который в сочетании с аритмиями и блокадами, несомненно, имеет диагностическое значение, было снижение вольтажа комплексов *QRS* у 5 из 9 больных (рис. 2А). Постоянная стимуляция у желудочков у больной № 3 не позволяет достоверно судить об отсутствии этого признака (у ее сына и больной № 6 с МЭД снижения вольтажа нет). В то же время выраженные признаки гипертрофии левого желудочка у пациентки № 8 (рис. 2Б) в совокупности с рядом других симптомов свидетельствуют об иной природе заболевания (митохондриальная миопатия?). Отмечается корреляция степени атрофии скелетных мышц и снижения вольтажа *QRS* – оба признака преобладали у больных с десминопатией.

Структурно-функциональная характеристика кардиомиопатии

У $\frac{2}{3}$ больных при ЭхоКГ выявлена развернутая картина ДКМП, о тяжести которой свидетельствовали не только значительное снижение ФВ (в среднем – $29,0 \pm 13,0\%$) и других показателей сократимости (*VTI*, *dp/dt*), но и выраженная митральная и трикуспидальная регургитация, легочная гипертензия, нарушения диастолической функции по рестриктивному типу. В 2 случаях десминопатия проявлялась также наличием некомпактного

миокарда. У пациента № 9 с неуточненной природой болезни преобладали изменения правого желудочка (его выраженная дилатация со снижением ФВ до 20%, рефрактерный к лечению асцит), что в сочетании с опасными аритмиями (замещающий узловый ритм, до 50 тыс. желудочковых экстрасистол и пробежки ЖТ до 10 с) и развернутой миопатией свидетельствовало о грубом структурном дефекте белков миоцитов; мутаций в генах *LMNA* и *EMD* не выявлено. Напротив, у матери пациента № 2 с МЭД к 63 годам отмечалась очень умеренная систолическая дисфункция (ФВ=50%).

В 1 случае (пациентка № 6) не только размеры камер сердца, но и ФВ выброса левого желудочка оставались в пределах нормы, больная с верифицированной МЭД и отягощенным в 3 поколениях семейным анамнезом поступила в клинику на этапе появления политопных нарушений ритма. Наконец, у пациентки № 8, несмотря на некомпактный слой миокарда, тяжелую систолическую дисфункцию и ФВ <15% в отсутствие блокады ЛНПГ, дилатации желудочков и регургитации не отмечено, что можно объяснить быстротой развития тяжелой дисфункции вследствие присоединения миокардита (см. ниже); однако степень рестриктивных нарушений ($E/A=2,8$) у этой больной была максимальной.

МСКТ и МРТ сердца с внутривенным контрастированием сыграли определенную роль в уточнении поражения миокарда. Помимо исключения коронарной патологии у 2 пациентов верифицирован некомпактный миокард. Кроме того, выявлено субэпикариальное и трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде (у 2 при МРТ и у 3 при МСКТ), которое с наибольшей вероятностью свидетельствовало в пользу сопутствующего миокардита, хотя нельзя исключить, что данный феномен (особенно интрамиокардиальное накопление) отражает наличие фиброза в рамках первичной КМП.

Верификация миокардита как причины острой декомпенсации

Во всех случаях необходимо было исключать миокардит как ведущую причину декомпенсированной ХСН и прогрессирующих нарушений ритма и проводимости. Основания для этого в первую очередь давала связь декомпенсации с перенесенной инфекцией (ОРВИ, пневмонией), отмеченная у 5 больных. Значимое (в 3–4 раза) повышение титра антител к различным антигенам сердца, включая антитела к ядрам кардиомиоцитов, было выявлено у тех же 5 больных, а также у пациента № 9, у которого титр антител к антигенам кардиомиоцитов оказался максимальным (1:320). Эта иммунная реакция расценена как вторичная в ответ на выраженное первичное повреждение кардиомио-

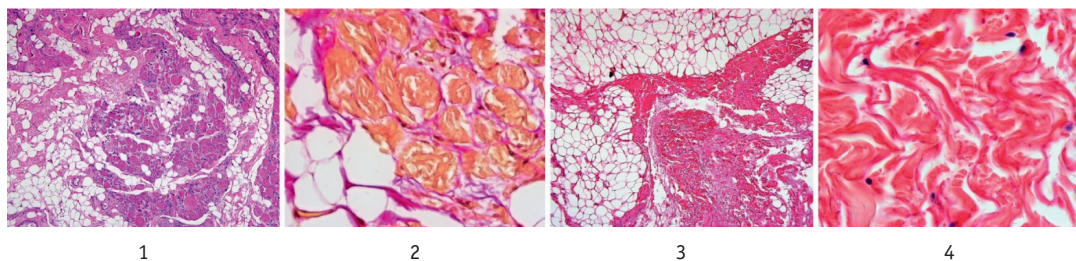


Рис. 1. Морфологическое исследование скелетных мышц: 1, 2 – аутопсия, больной № 1 (обусловленная мутацией в гене *DES* миофибрилярная миопатия); 3, 4 – прижизненная биопсия, больная № 7 (неустановленная миопатия); окраска гематоксилином-эозином (1, 3, 4) и по Ван Гизону; малое (1, 3) и большое (2, 4) увеличение; выраженный перимускулярный склероз (2, розовый цвет), дистрофия (отсутствие поперечной исчерченности, неоднородность), коагуляционный некроз отдельных волокон с полным исчезновением ядер и воспалительной реакцией (1), разволокнение и хаотичное расположение миоцитов рваного вида с апоптотными тельцами между ними без воспалительной реакции (4), замещение мышечных волокон полями жировой и фиброзной ткани на 40–50% (1–3)

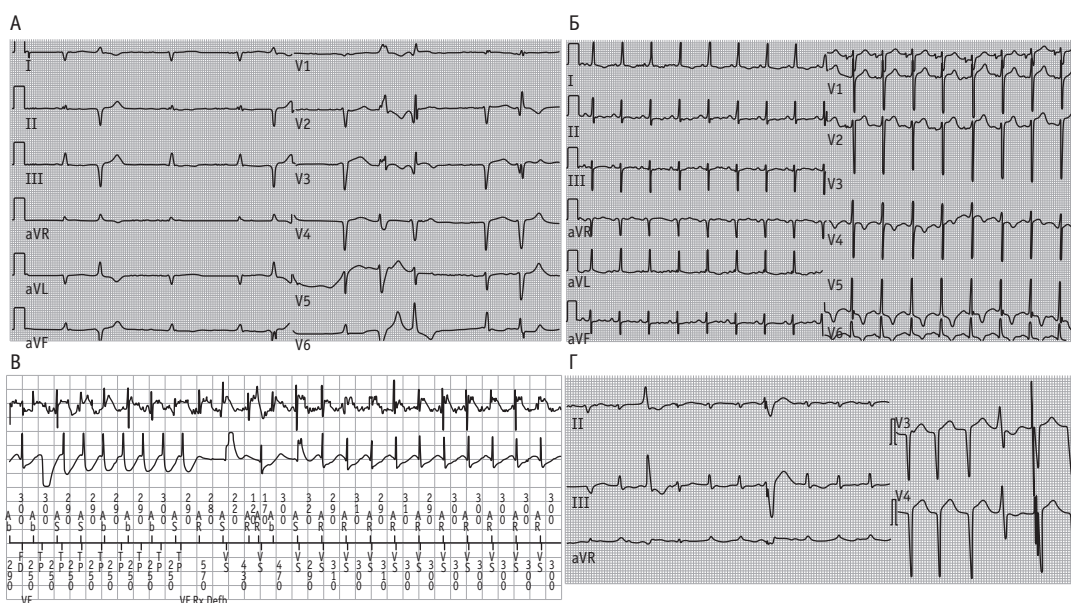


Рис. 2. Изменения на электрокардиограмме при разных формах миопатий: А, Б, Г – стандартная электрокардиограмма, скорость записи 25 мм/с, В – запись электрограммы из памяти CRT-D; А (больной № 9, неуточненная миопатия) – узловой ритм, частая политопная желудочковая экстрасистолия, резкое снижение вольтажа и амплитуды зубцов Rv грудных отведений; Б (больная № 8, неуточненная миопатия) – синусовая тахикардия, признаки гипертрофии левого желудочка; В (больная № 7, десминопатия) – эпизод желудочковой тахикардии, которая рецидивирует после разряда дефибриллятора; Г (больной № 4, ламинопатия) – мерцательная тахикардия с единичными комплексами от бивентрикулярной стимуляции

цитов в отсутствие других данных за миокардит (однако без биопсии полностью исключить его невозможно). У остальных пациентов значимого повышения антикардиальных антител не выявлено; у больной № 8 выявлен геном вируса Эпштейн–Барр в крови.

Эндомиокардиальная биопсия выполнена пациенту № 4 с клиническим подозрением на миокардит – выявлена картина миоэндокардита низкой степени активности (рис. 4А). У пациента № 2 с МЭД при исследовании эксплантационного сердца признаков миокардита не отмечено, что также соответствовало клиническим данным; обнаружены типичные для данного заболевания

(хотя и недостаточно специфичные) неравномерность диаметра кардиомиоцитов (с преобладанием истончения), миоциты с распадающимися ядрами, участки апоптоза, выраженный диффузно-очаговый кардиосклероз (рис. 4Б). Диагноз миокардита подтвержден у больного № 1 при аутопсии (рис. 4В, Д, Е): выявлены лимфогистиоцитарные инфильтраты >14 клеток в эндокарде и интерстиции миокарда, в том числе периваскулярно, выраженный периваскулярный склероз. Вирусного генома в миокарде ни у одного пациента не обнаружено.

В то же время именно аутопсия у больного № 1 дала ключ к постановке генетического диа-

гноза: сохранные кардиомиоциты имели глыбчатый вид (за счет скопления измененных митохондрий?), с апоптозными тельцами, очаговым лизисом ядер и цитоплазмы (вплоть до тотального в отдельных участках, рис. 4Г); ШИК-положительного материала не найдено. При иммуногистохимическом исследовании (в ФНЦ им. В.И. Шумакова, исполнитель – А.Г. Куприянова) в составе инфильтратов обнаружены преимущественно макрофаги (CD68⁺), что может расцениваться как результат лечения миокардита, выявлена фиксация иммуноглобулинов класса М (IgM) и C4d-компонента комплемента, иммунных комплексов в артериях и артериолах; реакция с антителами к десмину отсутствовала, что позволило предположить и генетически подтвердить патогенную мутацию в гене десмина.

Медикаментозное и хирургическое лечение, исходы

Помимо стандартной кардиотропной терапии в максимально переносимых дозах проводилось лечение сопутствующего миокардита, однако с учетом миопатии использовались преимущественно мягкие режимы иммуносупрессии (гидроксихлорохин или азатиоприн без кортикостероидов). Лишь больному № 1 с тяжелым острым миокардитом была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (500 мг № 3) с последующим назначением 24 мг/сут в сочетании с внутривенным вливанием иммуноглобулина, оказавшая лишь временный стабилизирующий эффект – пациент погиб через месяц. Больной № 8, которая страдала повторными пневмониями и ОРВИ вследствие врожденного иммунодефицита, стероидная терапия назначалась до поступления в клинику и не дала эффекта; проведен курс противовирусного лечения ацикловиром и внутривенным иммуноглобулином с незначительным улучшением; через 3 мес больная погибла от пневмонии. Фатальный исход отмечен и у пациента № 9 – по жизненным показаниям ему был имплантирован кардиовер-

тер-дефибриллятор (ИКД), на фоне постоянной стимуляции правого желудочка сохранялась его недостаточность, через 9 мес больной погиб от терминальной ХСН.

ИКД за время наблюдения был имплантирован также больному № 2, с учетом показаний к постоянной стимуляции, умеренного снижения ФВ (на момент имплантации >35%) и несомненной генетической природы ДКМП. Верификация мутации в гене *EMD* и неоднократные оправданные срабатывания ИКД по поводу ЖТ подтвердили правильность этого решения. Однако нельзя исключить, что имплантация устройства и 20–30% стимуляция правого желудочка могли ускорить прогрессирование ДКМП, отмеченное в течение полугода; в связи с развитием «электрического шторма» пациент был экстренно госпитализирован в ФНЦ трансплантологии, где ему сначала установили систему ЕСМО, а через 3 сут успешно провели трансплантацию сердца. Его матери, как было отмечено выше, в возрасте 45 лет был имплантирован двухкамерный ЭКС, замененный позднее на аналогичное устройство; ХСН заметно не прогрессирует, желудочковые нарушения ритма у нее полностью отсутствуют.

CRT-D имплантирован 3 пациентам – у 2 больных с десминопатией имелась ДКМП в сочетании с миокардитом и некомпактным миокардом, блокада ЛНПГ; у пациента № 4 с ламинопатией полной блокады ЛНПГ не было, однако выраженная синусовая брадикардия предполагала постоянную стимуляцию желудочков, что при исходном снижении ФВ до 20% рассматривалось как показание к бивентрикулярной стимуляции. Двоим из этих пациентов (мужчинам с ламино- и десминопатией) успешно выполнена трансплантация сердца в ФНЦ им. В.И. Шумакова в связи с терминальной ХСН, в том числе больному с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе – по экстренным показаниям, с применением системы ЕСМО. Обоим проводи-

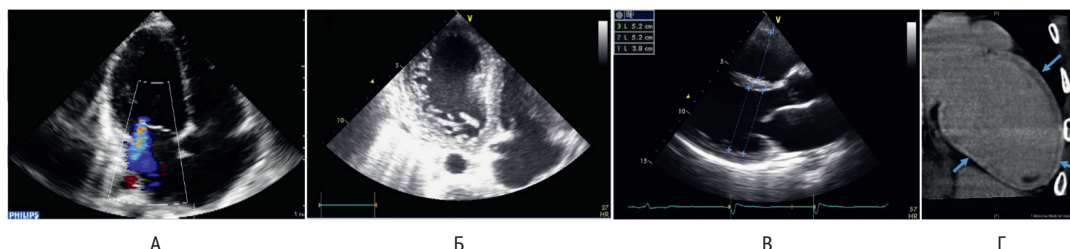


Рис. 3. Возможности визуализирующих методов при разных формах миопатий: А – эхокардиография пациента № 4, дилатация всех камер сердца, выраженная митральная регургитация (типичная картина дилатационной кардиомиопатии); Б – эхокардиография пациентки № 8 (некомпактный миокард левого желудочка); В – эхокардиография пациента № 9 (выраженная дилатация правого желудочка при нормальном размере левого); Г – мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием пациента № 1 (диффузное трансмуральное, со стороны эпикарда, отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде левого желудочка как признак подострого миокардита и фиброза, подтвержденных при аутопсии)

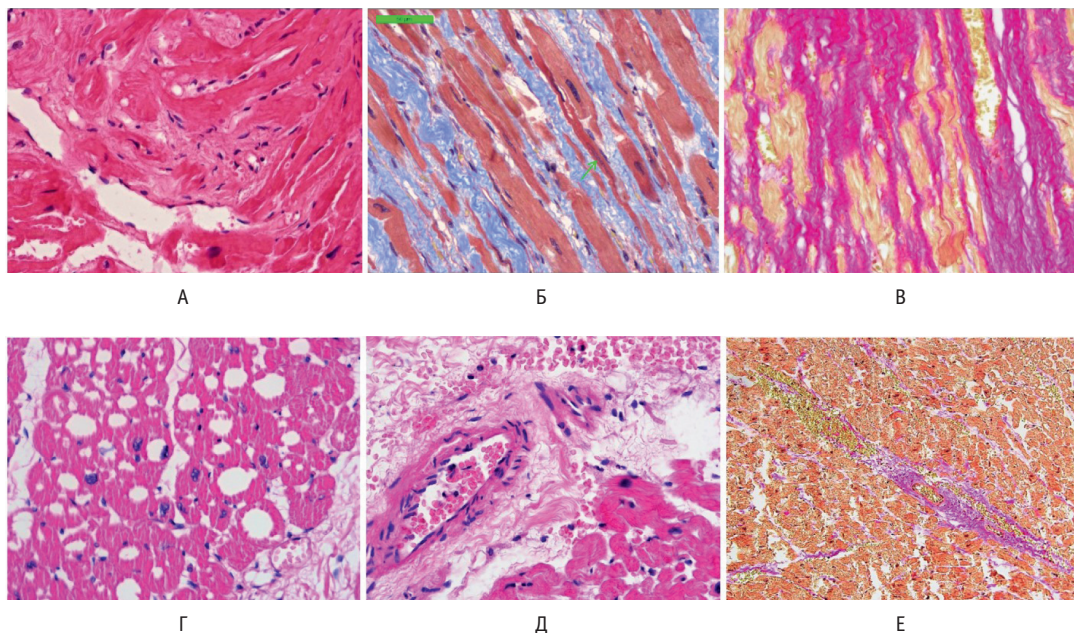


Рис. 4. Морфологическое исследование миокарда при разных формах миопатий: А – эндомикардиальная биопсия правого желудочка пациента № 4 с ламинопатией, окраска гематоксилином-эозином, большое увеличение (выраженная гипертрофия, дистрофия кардиомиоцитов с потерей поперечнополосатой исчерченности, неравномерное утолщение интерстиция со скоплением 14–16 лимфоцитов в поле зрения); Б – исследование explantированного сердца пациента № 2 с миодистрофией Эмери–Дрейфуса, препарат левого желудочка, окраска по Массону, малое увеличение (кардиомиоциты неравномерной толщины, преобладают истонченные, с распадом ядер, диффузно-очаговым склерозом; фотографии предоставлены морфологом ФНЦ им. В.И. Шумакова Н.П. Можейко); В–Е – аутопсия, препараты левого желудочка (В, Г), левого предсердия (Д) и правого желудочка (Е), окраски по Ван Гизону (В, Е) и гематоксилином-эозином (Г, Д), большое (В–Д) и малое (Е) увеличение (периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты (Д) и склероз (Е), кардиомиоциты с лизисом ядер и цитоплазмы (Г), диффузный склероз интерстиция (В))

лось лечение миокардита гидроксихлорохином (200 мг/сут), однако влияния на исход заболевания это не оказало.

Таким образом, 3 больных умерли, еще 3 успешно выполнена трансплантация сердца, которая стала единственной реальной альтернативой гибели от ХСН и нарушений ритма. Все 3 пациента, переживших трансплантацию (с МЭД, ламино- и десминопатией), находятся в хорошем состоянии. Остаются живы без трансплантации только 3 женщины (с мутациями в генах *LMNA*, *EMD* и *DES*), 2 из них имплантированы устройства (ЭКС и CRT-D). Оправданные срабатывания дефибрилляторов зарегистрированы у 3 из 5 больных с различными вариантами миопатии, ЖТ была купирована только разрядом (антитахистимуляция неэффективна).

Обсуждение

Среди всех пациентов с синдромом ДКМП больные с клиническими признаками скелетной миопатии/повышением КФК составили небольшую (3,6% в нашем регистре), но яркую группу с высокой результативностью генетической диагностики и неблагоприятным прогнозом в отсутствие транс-

плантации. Патогенные мутации верифицированы у 77,8% больных в 3 генах: *LMNA*, *EMD* и *DES*; трансплантация сердца успешно выполнена в каждой подгруппе.

Европейские данные также говорят о том, что верифицировать мутацию у пациентов с ДКМП в рамках нейромышечных заболеваний удается существенно чаще (в 62%), чем при семейных (25%) или спорадических (8%) формах ДКМП [10]. Ламинопатии являются наиболее частой находкой в этой группе, хотя они могут протекать и без скелетной миопатией – в целом они ответственны за 2–5% случаев несемейной и 5–10% семейной ДКМП [11]. Средний возраст развития нарушений проводимости при ламинопатиях составляет 40 лет, возраст развития ДКМП – 42 года [12]. К развитию МЭД приводят, помимо ламинопатий (аутосомная форма заболевания), также мутации в гене эмерина (X-сцепленная форма). Ламин А/С и эмерин являются компонентами ядерной мембраны, их функции и механизмы взаимодействия весьма многочисленны. Считается, что поражение сердца протекает более тяжело при аутосомных формах МЭД (ламинопатиях); описаны случаи сочетания мутаций в обоих генах, а также в гене *DES*, что усугубляет тяжесть болезни [13]. Наши

данные в целом подтверждают эти закономерности: наиболее тяжелое течение МЭД отмечено у пациента с ламинопатией, перенесшего трансплантацию сердца в 22 года, причем важной причиной усугубления картины ДКМП стало присоединение миокардита.

Десмин является структурным белком, который участвует в формировании мышечного цитоскелета и входит в состав волокон Пуркинье (его мутации приводят к развитию блокад). В нашем регистре у 2 из 3 пациентов с десминопатией (и только у них) была выявлена блокада ЛНПГ. Десминопатия клинически проявляется слабостью дистальных скелетных мышц (дистальная миопатия), которая распространяется проксимально и ведет к тетрапарезу; могут вовлекаться мышцы спины, лица, сгибатели шеи, дыхательная мускулатура; типично развитие атрофий. При ЭНМГ выявляют признаки миопатии и аномальную спонтанную активность. Поражение сердца в рамках десминопатии отмечают у 74% больных, в том числе изолированное – у 22% [14].

В отдельных сериях пациентов с поражением сердца в рамках десминопатий описывают преимущественно рестриктивный фенотип [15]; вместе с тем при ДКМП выявлены признаки, сходные с одним из наших больных: вакуолизация цитоплазмы кардиомиоцитов, значительное уменьшение их количества, а также трансмуральное отсроченное накопление гадолиния при МРТ, которое мы расценили как признак миокардита, однако при аутопсии выявили сочетание миокардита и выраженного фиброза. С учетом данных литературы можно предполагать существенный вклад фиброза в формирование характерного паттерна при МРТ и до некоторой степени считать его специфичным для данной болезни. Те же морфологические изменения (напоминающие аритмогенную дисплазию правого желудочка, одну из фенотипов десминопатий) ответственны, очевидно, за снижение вольтажа комплексов *QRS* на ЭКГ и уменьшение объема мышц и массы тела, что подтвердила и аутопсия дельтовидной мышцы нашего больного.

Необходимо отметить также, что у всех 3 пациентов с десминопатией диагностирован миокардит. При исследовании скелетной мышцы нами также выявлена выраженная воспалительная реакция, которая в данном случае может рассматриваться как вторичная (одновременно выявлен коагуляционный некроз миоцитов). Однако миокардит был четко связан с перенесенной инфекцией и имел яркую клиническую симптоматику, что подтверждает его самостоятельное значение, но на почве своеобразной генетической патологии миокарда. Миокардит, а также некомпактный слой миокарда с его неполноценным кровоснаб-

жением у 2 больных могут быть ответственны за развитие не очень типичного для десминопатий фенотипа ДКМП. Отметим, что в литературе лишь недавно описан случай рецидивирующего миокардита у больного с десминопатией, до момента присоединения миокардита протекавшей бессимптомно [16].

Наши данные о сочетании ДКМП в рамках миопатий с миокардитом уникальны. При ламинопатиях и МЭД такие сочетания в доступной литературе вообще не описаны. Вместе с тем тема взаимодействия наследственных КМП и миокардита – одна из наиболее обсуждаемых среди европейских экспертов по болезням миокарда в последнее время. По нашим данным, частота подобных микстов достигает 23% среди больных с синдромом ДКМП [2]. Из миопатий сочетания с миокардитом известны для миодистрофии Дюшена [17]. Анализ нашей когорты пациентов говорит о том, что присоединение миокардита является несомненным фактором ухудшения прогноза при различных миопатиях: поражение сердца не только манифестирует раньше (в том числе раньше описанных в литературе сроков), но и сопровождается более тяжелой систолической дисфункцией (средняя ФВ – $22,0 \pm 7,9\%$ по сравнению с $44,5 \pm 16,3\%$ у больных без миокардита, $p < 0,05$), а также большей частотой достижения суммарной точки «смерть + трансплантация» (80% vs 50%). Возможность лечения миокардита у пациентов с миопатиями требует дальнейшего изучения.

Заслуживает специального обсуждения вопрос о показаниях к имплантации различных устройств у больных с миопатиями. В обновленной редакции европейских рекомендаций по диагностике и лечению желудочковых аритмий 2015 г. в качестве показаний к ИКД в рамках первичной профилактики выделены (независимо от ФВ) мутации в *LMNA* и нейротоническая (1-го типа), пояснично-конечностная 1В дистрофия с показаниями к стимуляции и желудочковыми аритмиями (IIa B) [18]. Установлена высокая частота оправданных срабатываний ИКД (52% при сроке наблюдения 52%) у пациентов с ламинопатиями и нарушениями проводимости, в том числе при относительно сохранной ФВ (>45%) [19].

Наши данные говорят о 60% частоте оправданных шоков при сроке наблюдения 8 [4,5; 16,5] мес у больных с миопатией (десмино-, эмеринопатия, неустановленный тип). При наличии показаний к стимуляции и желудочковых аритмий следует рассматривать имплантацию ИКД при любых видах миопатий. В качестве дополнительных факторов риска внезапной смерти могут учитываться удлинение интервала *P-Q* и отсроченное накопление гадолиния по данным МРТ [20, 21]. Весьма актуальным показанием к имплантации является ожи-

дание трансплантации сердца вне клиники (IIaC), причем темпы прогрессирования болезни плохо поддаются прогнозированию, но в целом высоки: как показывает опыт больного № 2, при исходной ФВ >35% срок до выполнения трансплантации составил всего 9 мес, и основным поводом для ее выполнения стало развитие «электрического шторма».

Определенное опережение показаний может касаться и выбора между ИКД/CRT-D – у больных с миопатиями с ожидаемым высоким процентом стимуляции желудочков и прогрессированием систолической дисфункции предпочтение должно отдаваться CRT-D, как это признано и в рекомендациях по сердечной недостаточности 2016 г. [22]: «CRT предпочтительна перед правожелудочковой стимуляцией с точки зрения уменьшения смертности у пациентов со сниженной ФВ, независимо от функционального класса, при наличии показаний к стимуляции желудочков и высокой степени АВ блокады» (IA). Опыт 2 наших пациентов, которым вначале была проведена ИКД, подтверждает это (больному № 9 проведена реимплантация CRT-D).

Прогноз при поражении сердца в рамках миопатий очень серьезен. Так, среди 20 симптомных носителей мутаций в гене *LMNA* трансплантация сердца была выполнена 6 (30%) в среднем возрасте 39 лет [5]; метаанализ дает те же цифры (27%) [6]. Среди 20 пациентов с десминопатией летальность также составила 30% [15]. Интересно, что даже снижение экспрессии десмина в миокарде больных с идиопатической ДКМП оказалось жестким предиктором неблагоприятного прогноза [23]. Главный вывод настоящей работы подтверждает данные литературы: КМП в рамках миопатий имеет неуклонно прогрессирующее течение и плохой прогноз. К сроку 9 [3; 34] мес суммарной конечной точки «смерть + трансплантация» достигли 66,7% больных, летальность составила 33,3%. Даже среди пациентов с ДКМП такое течение заболевания следует рассматривать как крайне неблагоприятное, и определяется оно в первую очередь наличием генетической патологии (мутациями во всех 3 генах).

Женский пол оказался благоприятным прогностическим признаком не только в семье больных МЭД с X-сцепленным наследованием, но и у пациентов с ламино-, десминопатиями. Ген эмерина *EMD* локализован на X-хромосоме, поэтому мужчины, гемизиготные носители мутаций, характеризуются тяжелым течением заболевания и ранней манифестацией по сравнению с женщинами, гетерозиготными носительницами мутаций в эмерине. Таким образом, тяжесть клинических проявлений связана с эффектом дозы мутантного аллеля. Существуют данные о том, что у женщин с мутациями в гене *LMNA* признаки КМП манифестируют при-

мерно на 10 лет позже, чем у мужчин [7], реже развиваются желудочковые аритмии и терминальная ХСН [24]. В отношении десминопатий таких данных найти не удалось. Имеются сообщения об успешной беременности у женщин с десминопатией [25], что подтверждает опыт нашей больной, имеющей 2 детей. Тем не менее 1 женщина с неустановленным типом миопатии и врожденным иммунодефицитом в нашем исследовании погибла. Можно думать, что отсутствие генетической верификации у 2 больных с развернутой клинической симптоматикой стало дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором.

На сегодняшний день в клинике отсутствуют методы специфического лечения первичных миопатий с поражением сердца, хотя для миофибриллярной миопатии такие разработки проводятся. Трансплантация у этих больных остается единственным методом спасения жизни, одновременно она сопряжена с рядом специфических проблем: трудностями анестезиологического пособия в связи с поражением дыхательных мышц, вовлечением задних шейных мышц, повышенным риском аспирации (гастральный рефлюкс), рабдомиолиза, злокачественной гипертермии, усугублением периферической миопатии под действием стероидов вследствие стимуляции катаболического пути AKT1/FOXO1, снижения синтеза белков, гипокалиемии. Эти сложности были успешно преодолены в ФНЦ трансплантологии, в том числе благодаря применению современных схем иммуносупрессии. Пациенту с ламинопатией операция была выполнена, несмотря на повторные обширные ОНМК в анамнезе, оставившие стойкий неврологический дефицит (в том числе полную афазию); проведение нейрореабилитации стало возможно только после восстановления полноценной сердечной деятельности. У 3 погибших больных существенными ограничениями для трансплантации были возраст (16 лет), резкое снижение веса, врожденный иммунодефицит и необратимая полиорганная недостаточность.

Выводы

1. Среди всех больных с синдромом ДКМП пациенты с КМП в рамках первичных миопатий могут быть выделены уже при стандартном обследовании на основании данных семейного анамнеза (преобладают признаки кардиомиопатии), клинически манифестной скелетной миопатии либо ее активного выявления (повышение уровня КФК, данные неврологического исследования, первичный мышечный тип поражения при электронейромиографии), дополнительных клинико-лабораторных признаков (возраст до 30 лет; выраженный дефицит массы тела, снижение вольтажа комплексов QRS на ЭКГ и блокада ЛНПГ для десминопатии; прогрессиру-

ющие нарушения АВ-проводимости и признаки СССУ для ламино-/эмеринопатий, быстрое развитие правожелудочковой недостаточности).

2. Таргетная ДНК-диагностика, проведенная с учетом клинических признаков, высокоинформативна у данной категории больных (результативность – 77,8%). Биопсия скелетных мышц и миокарда целесообразна как для выявления специфичных признаков определенной миопатии (особенно с помощью иммуногистохимического исследования), так и для диагностики/исключения сопутствующего миокардита.

3. ДКМП в рамках верифицированных миопатий должна рассматриваться как показание к ИКД (при наличии показаний к постоянной стимуляции – CRT-D), предпочтительно перед ЭКС, особенно с учетом высокой частоты неустойчивой и устойчивой ЖТ, наличия некомпактного миокарда (33,3%) и сопутствующего миокардита. Частота оправданных шоков дефибрилляторов, имплантированных с целью первичной профилактики, при сроке наблюдения 8 [4,5; 16,5] мес составила 60,0%.

4. Присоединение миокардита стало непосредственной причиной ранней и быстрой декомпенсации кардиомиопатии у половины больных (средняя ФВ – 22,0±7,9% vs 44,5±16,3% у пациентов без миокардита, $p < 0,05$, частота достижения суммарной точки «смерть + трансплантация» 80% vs 50%); его лечение менее эффективно, чем у пациентов без генетической основы ДКМП и миопатии, которая ограничивает возможности назначения иммуносупрессивной терапии и в значительной степени определяет прогноз.

5. При общем сроке наблюдения 29 [6; 45] мес умерли и перенесли успешную трансплантацию сердца в срок 9 [3; 34] мес по 3 больных (суммарно 66,7%), что свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе заболевания. Более легкое течение и лучшие исходы (выживание без трансплантации) отмечены только у женщин.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 16-15-10421.

Литература

1. Finsterer J., Stollberger C., Towbin J.A. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors // *Nat. Rev. Cardiol.* 2017. Vol. 14 (4). P. 224–237. doi: 10.1038/nrcardio.2016.207.
2. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П. и др. ДКМП как клинический синдром: результаты нозологической диагностики с применением биопсии миокарда и дифференцированного лечения у вирус- позитивных и вирус-негативных больных // *Рос. кардиол. журн.* 2016. № 1. С. 7–19. doi: 10.15829/1560-4071-2016-1-7-19. (in Russian)
3. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E., Adler Y., Anastakis A., et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37 (23). P. 1850–1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
4. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L., Charron P., et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34 (19). P. 1448–1458. doi: 10.1093/eurheartj/ehs397.
5. Saj M., Bilinska Z.T., Tarnowska A., Sioma A., et al. LMNA mutations in Polish patients with dilated cardiomyopathy: prevalence, clinical characteristics, and in vitro studies // *BMC Med. Genet.* 2013. Vol. 14. P. 55. doi: 10.1186/1471-2350-14-55.
6. Kayvanpour E., Sedaghat-Hamedani F., Amr A., Lai A., et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals // *Clin. Res. Cardiol.* 2017. Vol. 106 (2). P. 127–139. doi: 10.1007/s00392-016-1033-6.
7. Ollila L., Nikus K., Holmstrom M., Jalanko M., et al. Clinical disease presentation and ECG characteristics of LMNA mutation carriers // *Open Heart.* 2017. Vol. 4 (1). P. e000474. doi: 10.1136/openhrt-2016-000474. eCollection 2017.
8. Kumar S., Baldinger S.H., Gandjbakhch E., Maury P., et al. Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 68 (21). P. 2299–2307. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.058.
9. Hong D., Wang Z., Zhang W., Xi J., et al. A series of Chinese patients with desminopathy associated with six novel and one reported mutations in the desmin gene // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011. Vol. 37 (3). P. 257–270. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01112.x.
10. van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Rijsingen I.A., van den Berg M.P., Lekanne Deprez R.H., et al. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience // *Eur. J. Heart Fail.* 2013. Vol. 15 (6). P. 628–636. doi: 10.1093/eurjhf/hft013.
11. Hershberger R.E. LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy. In: Pagon R.A., Adam M.P., Bird T.D., Dolan C.R., Fong C.T., Stephens K., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2013.
12. Parks S.B., Kushner J.D., Nauman D., Burgess D., et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 156 (1). P. 161–169. doi: 10.1016/j.ahj.2008.01.026.
13. Muntoni F., Bonne G., Goldfarb L.G., Mercuri E., et al. Disease severity in dominant Emery Dreifuss is increased by mutations in both emerin and desmin proteins // *Brain.* 2006. Vol. 129 (Pt 5). P. 1260–1268.
14. van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Hessem L., Jongbloed J.D., de Walle H.E., et al. Desmin-related myopathy // *Clin Genet.* 2011. Vol. 80 (4). P. 354–366. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01512.x.

15. Ripoll-Vera T, Zorio E, Gamez J.M., Molina P, Govea N, Cremer D. Phenotypic Patterns of Cardiomyopathy Caused by Mutations in the Desmin Gene. A Clinical and Genetic Study in Two Inherited Heart Disease Units // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. 2015. Vol. 68 (11). P. 1027–1029. doi: 10.1016/j.rec.2015.07.007.
16. Boule S, Richard P, de Groot P, Renaud F, et al. Recurrent suspected myocarditis combined with infrahisian conduction disturbances revealing a desminopathy // *HeartRhythm Case Rep*. 2015. Vol. 1 (5). P. 305–309. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.04.002.
17. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Spargias K, Constandoulakis P, et al. Myocardial inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study // *BMC Neurol*. 2010. Vol. 10. P. 33. doi: 10.1186/1471-2377-10-33.
18. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., 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). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) // *Eur. Heart J*. 2015. Vol. 36 (41). 2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
19. Anselme F, Moubarak G., Savoure A., Godin B., et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders // *Heart Rhythm*. 2013. Vol. 10 (10). P. 1492–1498. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.06.020.
20. Hasselberg N.E., Edvardsen T., Petri H., Berge K.E., et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects // *Europace*. 2014. Vol. 16 (4). P. 563–571. doi: 10.1093/europace/eut291.
21. Arbustini E., Disertori M., Narula J. Primary Prevention of Sudden Arrhythmic Death in Dilated Cardiomyopathy: Current Guidelines and Risk Stratification // *JACC Heart Fail*. 2017. Vol. 5 (1). P. 39–43. doi: 10.1016/j.jchf.2016.11.009.
22. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail*. 2016. Vol. 18 (8). P. 891–975. doi: 10.1002/ejhf.592.
23. Pawlak A., Gil R.J., Grajkowska W., Nasierowska-Guttmejer A.M., Rzezak J., Kulawik T. Significance of low desmin expression in cardiomyocytes in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol*. 2013. Vol. 111 (3). P. 393–399. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.036.
24. van Rijnsingen I.A., Nannenbergh E.A., Arbustini E., Elliott P.M., et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers // *Eur. J. Heart Fail*. 2013. Vol. 15 (4). P. 376–384. doi: 10.1093/eurjhf/hfs191.
25. Faksh A., Codi E., Barsoum M.K., Brost B.C. Pregnancy in Desmin-Related Cardiomyopathy // *AJP Rep*. 2015. Vol. 5 (2). P. e165–e167. doi: 10.1055/s-0035-1555130.
26. Pizarro Ch. Destination therapy with ventricular assist devices for patients with dystrophinopathies: a new way of life // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2017. Vol. 153 (3). P. 667–668.

References

1. Finsterer J., Stollberger C., Towbin J.A. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nat Rev Cardiol*. 2017; Vol. 14 (4): 224–37. doi: 10.1038/nrcardio.2016.207.
2. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Донников А.В., Кadochnikova V.V., Zaydenov V.A., Kupriyanova A.G., Sulimov V.A. DCMР as a clinical syndrome: results of nosological diagnostics with myocardial biopsy and differentiated treatment in virus-positive and virus-negative patients. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2016; (1): 7–19. (in Russian). doi:10.15829/1560-4071-2016-1-7-19.
3. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E., Adler Y., Anastasakis A., et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016; 37(23): 1850–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
4. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L., Charron P., Gimeno-Blanes J., Helio T., Linhart A., Mogensen J., Pinto Y., Ristic A., Seggewiss H., Sinagra G., Tavazzi L., Elliott P.M. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34 (19): 1448–58. doi: 10.1093/eurheartj/ehs397.
5. Saj M., Bilinska Z.T., Tarnowska A., Sioma A., Bolongo P., Sobieszczanska-Malek M., Michalak E., Golen D., Mazurkiewicz L., Malek L., Walczak E., Fidzianska A., Grzybowski J., Przybylski A., Zielinski T., Korewicki J., Tesson F., Ploski R. LMNA mutations in Polish patients with dilated cardiomyopathy: prevalence, clinical characteristics, and in vitro studies. *BMC Med Genet*. 2013; 14: 55. doi: 10.1186/1471-2350-14-55.
6. Kayvanpour E., Sedaghat-Hamedani F., Amr A., Lai A., Haas J., Holzer D.B., Frese K.S., Keller A., Jensen K., Katus H.A., Meder B. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106 (2): 127–39. doi: 10.1007/s00392-016-1033-6.
7. Ollila L., Nikus K., Holmstrom M., Jalanko M., Jurkko R., Kaartinen M., Koskenvuo J., Kuusisto J., Karkkainen S., Palojoki E., Reissell E., Piirila P., Helio T. Clinical disease presentation and ECG characteristics of LMNA mutation carriers. *Open Heart*. 2017; 4 (1): e000474. doi: 10.1136/openhrt-2016-000474. eCollection 2017.
8. Kumar S., Baldinger S.H., Gandjbakhch E., Maury P., Sellal J.M., Androulakis A.F., Waintraub X., Charron P., Rollin A., Richard P., Stevenson W.G., Macintyre C.J., Ho C.Y., Thompson T, Vohra J.K., Kalman J.M., Zeppenfeld K., Sacher F., Tedrow U.B., Lakdawala

- la N.K. Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68 (21): 2299–307. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.058.
9. Hong D., Wang Z., Zhang W., Xi J., Lu J., Luan X., Yuan Y. A series of Chinese patients with desminopathy associated with six novel and one reported mutations in the desmin gene. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011; 37 (3): 257–70. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01112.x.
 10. van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Rijsingen I.A., van den Berg M.P., Lekanne Deprez R.H., Post J.G., van Mil A.M., Asselbergs F.W., Christiaans I., van Langen I.M., Wilde A.A., de Boer R.A., Jongbloed J.D., Pinto Y.M., van Tintelen J.P. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15 (6): 628–36. doi: 10.1093/eurjhf/hft013.
 11. Hershberger R.E. LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy. In: Pagon R.A., Adam M.P., Bird T.D., Dolan C.R., Fong C.T., Stephens K., editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2013.
 12. Parks S.B., Kushner J.D., Nauman D., Burgess D., Ludwigen S., Peterson A., Li D., Jakobs P., Litt M., Porter C.B., Rahko P.S., Hershberger R.E. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2008; 156 (1): 161–9. doi: 10.1016/j.ahj.2008.01.026.
 13. Muntoni F., Bonne G., Goldfarb L.G., Mercuri E., Piercy R.J., Burke M., Yaou R.B., Richard P., Recan D., Shatunov A., Sewry C.A., Brown S.C. Disease severity in dominant Emery Dreifuss is increased by mutations in both emerin and desmin proteins. *Brain.* 2006; 129 (Pt 5): 1260–8.
 14. van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Hessem L., Jongbloed J.D., de Walle H.E., Capetanaki Y., van der Kooi A.J., van Langen I.M., van den Berg M.P., van Tintelen J.P. Desmin-related myopathy. *Clin Genet.* 2011; 80 (4): 354–66. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01512.x.
 15. Ripoll-Vera T., Zorio E., Gamez J.M., Molina P., Govea N., Cremer D. Phenotypic Patterns of Cardiomyopathy Caused by Mutations in the Desmin Gene. A Clinical and Genetic Study in Two Inherited Heart Disease Units. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015; 68 (11): 1027–9. doi: 10.1016/j.rec.2015.07.007.
 16. Boule S., Richard P., de Groot P., Renaud F., Charron P. Recurrent suspected myocarditis combined with infrahisian conduction disturbances revealing a desminopathy. *HeartRhythm Case Rep.* 2015; 1 (5): 305–9. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.04.002.
 17. Mavrogeni S., Papavasiliou A., Spargias K., Constandoulakis P., Papadopoulos G., Karanasios E., Georgakopoulos D., Kolovou G., Demerouti E., Polymeros S., Kaklamanis L., Magoutas A., Papadopoulou E., Markussis V., Cokkinos D.V. Myocardial inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. *BMC Neurol.* 2010; 10: 33. doi: 10.1186/1471-2377-10-33.
 18. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekval T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J. 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). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015; 36 (41): 2793–867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
 19. Anselme F., Moubarak G., Savoure A., Godin B., Borz B., Drouin-Garraud V., Gay A. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm.* 2013; 10 (10): 1492–8. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.06.020.
 20. Hasselberg N.E., Edvardsen T., Petri H., Berge K.E., Leren T.P., Bundgaard H., Haugaa K.H. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace.* 2014; 16 (4): 563–71. doi: 10.1093/europace/eut291.
 21. Arbustini E., Disertori M., Narula J. Primary Prevention of Sudden Arrhythmic Death in Dilated Cardiomyopathy: Current Guidelines and Risk Stratification. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (1): 39–43. doi: 10.1016/j.jchf.2016.11.009.
 22. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18 (8): 891–975. doi: 10.1002/ehf.592.
 23. Pawlak A., Gil R.J., Grajkowska W., Nasierowska-Guttmejer A.M., Rzekak J., Kulawik T. Significance of low desmin expression in cardiomyocytes in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013; 111 (3): 393–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.036.
 24. van Rijsingen I.A., Nannenbergh E.A., Arbustini E., Elliott P.M., Mogensen J., Hermans-van Ast J.F., van der Kooi A.J., van Tintelen J.P., van den Berg M.P., Grasso M., Serio A., Jenkins S., Rowland C., Richard P., Wilde A.A., Perrot A., Pankuweit S., Zwinderman A.H., Charron P., Christiaans I., Pinto Y.M. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15 (4): 376–84. doi: 10.1093/eurjhf/hfs191.
 25. Faksh A., Codi E., Barsoum M.K., Brost B.C. Pregnancy in Desmin-Related Cardiomyopathy. *AJP Rep.* 2015; 5 (2): e165–7. doi: 10.1055/s-0035-1555130.
 26. Pizarro Ch. Destination therapy with ventricular assist devices for patients with dystrophinopathies: a new way of life. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153 (3): 667–8.