

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-11>

Редкие клинические случаи: сочетание некомпактной кардиомиопатии с аномалией Эбштейна

С. Комиссарова¹, доктор медицинских наук,

Н. Ринейская¹,

Т. Севрук¹,

И. Гайдель¹,

Н. Чакова², кандидат биологических наук,

С. Ниязова²

¹Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

E-mail: nadya.rin@gmail.com

Представлены редкие клинические случаи сочетания аномалии Эбштейна с некомпактной кардиомиопатией, синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта, ассоциированные с мутациями в гене MYH7. Обсуждаются вопросы диагностики, особенности клинических проявлений и тактики ведения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: кардиология, некомпактная кардиомиопатия, аномалия Эбштейна, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, саркомерные гены, мутации в гене MYH7.

Для цитирования: Комиссарова С., Ринейская Н., Севрук Т. и др. Редкие клинические случаи: сочетание некомпактной кардиомиопатии с аномалией Эбштейна // *Врач.* – 2019; 30 (12): 43–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-11>

Аномалия Эбштейна (АЭ) – редкий врожденный порок сердца (ВПС), который встречается примерно у 1 из 200 тыс. пациентов в общей популяции [1]. Анатомическую основу АЭ составляет неправильное расположение трехстворчатого клапана (ТК), при котором его створки, обычно задняя и перегородочная, оказываются деформированными и смещенными в полость правого желудочка (ПЖ), разделяя ПЖ на 2 части: надклапанную, образующую общую полость с правым предсердием, и подклапанную – меньшую по размерам, функционирующую как ПЖ [1]. Основными нарушениями гемодинамики, которые приводят к появлению симптомов АЭ, являются недостаточность трикуспидального клапана и уменьшенные размеры ПЖ. Пациенты с этой патологией могут как не иметь симптомов правожелудочковой недостаточности, так и иметь их: цианоз, отеки нижних конечностей, асцит, жизнеугрожающие аритмии с риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [2].

В нескольких исследованиях сообщалось о сочетании АЭ с некомпактной кардиомиопатией (НКМП) [2–6]. НКМП – редкое гетерогенное заболевание, в основе которого лежит двуслойное строение миокарда. Один слой образован ком-

пактным миокардом, другой представляет собой некомпактную структуру с множественными трабекулами и межтрабекулярными лакунами, сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ) [3]. Распространенность заболевания среди взрослых в разных популяциях – 0,014–0,140% [7]. ВОЗ и Европейское общество кардиологов (ESC) относят НКМП к неклассифицируемым кардиомиопатиям (КМП) [8], Американская ассоциация сердца (АНА) – к группе генетически детерминированных КМП [9]. Согласно классификации MOGE(S), НКМП определяют как изолированный фенотип с нормальными размерами и толщиной стенок ЛЖ, с нормальной систоло-диастолической функцией или как фенотип, сочетающийся с другими первичными КМП – гипертрофической, рестриктивной, дилатационной и аритмогенной правожелудочковой [10].

Некомпактный миокард ЛЖ (НМЛЖ) может наблюдаться как в изолированной форме, так и в сочетании с другими врожденными заболеваниями сердца [11]. Изолированный НМЛЖ без сопутствующей врожденной патологии сердца впервые описан Т. Chin в 1990 г. [12] и чаще встречался в педиатрической практике. Однако в последние годы появляется все больше публикаций об изолированном НМЛЖ у взрослых пациентов. Большинство исследователей подтверждают наличие следующих форм НМЛЖ: изолированной; в сочетании с ВПС; в сочетании с нейромышечными заболеваниями (метаболическая миопатия, синдром Barth, синдром Noonan, дистрофия Becker, мышечная дистрофия Emery–Dreifus) [13]. Из ВПС наиболее часто встречаются сочетания НМЛЖ с дефектами межпредсердной перегородки, дефектами межжелудочковой перегородки, стенозом легочной артерии, АЭ, врожденными пороками аортального клапана.

НМЛЖ – генетически гетерогенное заболевание; известно >60 генов, мутации в которых приводят к развитию НКМП. Согласно данным литературы, мутации в генах, кодирующих белки саркомера (*MYH7*, *ACTC1*, *TNNT2*, *MYBPC3*, *TRPM1*, *TNNI3*), обуславливают почти 1/5 семейных случаев НМЛЖ [14]. Мутации в гене *MYH7*, кодирующем тяжелую цепь β-миозина, описаны в ряде исследований у пациентов с НКМП в сочетании с АЭ [1].

Мы сообщаем о 2 клинических случаях сочетания НКМП с АЭ у женщин, которые наблюдаются в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология» в течение 5 лет. Диагноз ставили на основании общепринятых визуальных эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев (соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда ≥ 2 ; наличие межтрабекулярных лакун с затеканием крови в них) и критериев магнитно-резонансной томографии сердца (соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда $\geq 2,3$ по длинной оси сердца в конце диастолы).

Генотипирование пациентов проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием набора TruSight™ Cardio Sequencing Panel. У обеих пациенток выявлены мутации в гене *MYH7*.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.

Пациентка, 46 лет, поступила в клинику с жалобами на рецидивирующие сердцебиение и боли в области сердца в течение последних 2 лет. Физикальный осмотр: нормальное телосложение; цианоз, отеки стоп и лодыжек или набухание шейных вен отсутствовали. Аускультативно выслушивался шум по левому краю грудины. АД – 120/75 мм рт. ст., пульс – 88 в минуту. На ЭКГ регистрировали синдром Вольфа–Паркинсона–

Уайта (WPW) типа В. При трансторакальной (ТТ) ЭхоКГ выявлены многочисленные крупные трабекулы и глубокие межтрабекулярные углубления в среднем переднебоковом и верхушечных сегментах ЛЖ (рис. 1).

При цветном доплерографическом исследовании подтверждено наличие кровотока в межтрабекулярном пространстве. Соотношение между некомпактным (NC) и компактным (С) миокардом по короткой парастернальной оси — 2,5/1, около 5 сегментов ЛЖ повреждено некомпактным миокардом. ЭхоКГ дилатации камер сердца не выявила, отмечалась систолическая дисфункция ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ — 5,6 см, левое предсердие — 4,3 см, ПЖ — 3,4 см, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 43%, ФВ ПЖ — 68%.

Прикрепленные края септальных и нижних створок трикуспидального клапана были апикально смещены, доплеровский цветной поток показывал умеренную трикуспидальную регургитацию. Апикальное смещение септальной створки ТК составляло 15 мм (рис. 2), а расстояние между митральным клапаном и ТК — 23,7 мм. Дилатация ПЖ отсутствовала, его систолическая функция была сохранной; систолическое давление составляло 32 мм рт. ст.

При суточном мониторинговании (СМ) ЭКГ наряду с частой желудочковой экстрасистолией (ЖЭ; около 1000/сут) и пробежками неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) регистрировали манифестирующий синдром WPW с частыми пароксизмами суправентрикулярной тахикардии с широкими комплексами QRS.

Выполнена радиочастотная абляция (РЧА) дополнительного соединения (ДС), которая оказалась неэффективной. Считается, что причиной синдрома WPW является нарушение в процессе эмбриогенеза формирования фиброзного кольца; при этом дополнительные проводящие пути обычно локализуются в переднеперегородочной области вокруг трикуспидального клапана [15, 16]. Через 1 год повторно дважды выполнена РЧА ДС, однако у пациентки сохранялись эпизоды антидромной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии с пароксизмами 4–5 раз в году, сопровождавшимися синкопальными состояниями, и частые эпизоды неустойчивой ЖТ, в связи с этим был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор. На фоне приема максимальной дозы соталола (480 мг/сут) отмечался эффект от терапии.



Рис. 1. ТТ ЭхоКГ – позиция по короткой парастернальной оси на уровне верхушечных сегментов



Рис. 2. ТТ ЭхоКГ – 4-камерная позиция

При генотипировании у пациентки выявлена мутация с.1169T>G (p.Leu390Arg) в 13-м экзоне гена *MYH7*.

У другой пациентки, 30 лет, наблюдалось бессимптомное течение заболевания при отсутствии дилатации камер сердца, систолической дисфункции ЛЖ и ПЖ, а также значимых нарушений ритма сердца. В семейном анамнезе отмечена ВСС у отца в молодом возрасте. При ТТ ЭхоКГ выявлены многочисленные крупные трабекулы и глубокие межтрабекулярные углубления в верхушке, верхушечных и средних сегментах. При цветном доплерографическом исследовании подтверждено наличие кровотока в межтрабекулярном пространстве. Соотношение между некомпактным (NC) и компактным (С) миокардом по короткой парастернальной оси составило 3,9/1; около 10 сегментов ЛЖ были некомпактными. ЭхоКГ: КДР ЛЖ — 4,7 см, левое предсердие — 3,5 см, ПЖ — 3,5 см, ФВ ЛЖ — 62%, ФВ ПЖ — 79%.

Была выполнена МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Быстрая визуализация с использованием стационарных изображений показала наличие НКМП: двухслойный миокард в 15 сегментах ЛЖ с выраженными трабекуляциями и глубокими межтрабекулярными углублениями, сообщающимися с полостью ЛЖ, и максимальным отношением некомпактного слоя к компактному (NC/C) — 4,5/1 в конце диастолы (рис. 3). В отсроченную фазу сканирования зоны накопления контрастного вещества не определялись.

При СМ ЭКГ регистрировали единичные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы.

При генотипировании у пациентки выявлена мутация с.1070T>G (p.Met357Arg, rs730880865) в 12-м экзоне гена *MYH7*.

В представленных клинических случаях наблюдалась связь АЭ с НКМП. Одна из пациенток имела систолическую дисфункцию и манифестирующий синдром WPW; у другой симптомы не проявлялись, отсутствовали расширение камер сердца, систолическая дисфункция и значимые нарушения ритма сердца, что, возможно, объясняется в какой-то мере возрастом пациенток. Плохой прогноз при НКМП связан с систолической дисфункцией [17], тогда как пациенты без признаков сердечной недостаточности (СН) могут в течение длительного периода не иметь симптомов [13]. Своевременная диагностика НКМП чрезвычайно важна из-за высокой смертности больных, прогрессирования СН [17], тромбоэмболических осложнений и жизнеугрожающих аритмий [18].

В недавних исследованиях показана связь сочетания НКМП и АЭ с наличием мутаций в гене *MYH7* [1, 19, 20]. Приведенные клинические случаи представляют собой еще один пример такой ассоциации. При генотипировании у одной из пациенток выявлена мутация с.1169T>G в 13-м экзоне гена *MYH7*, результатом которой является замена лейцина на аргинин в 390-м положении аминокислотной последовательности (p.Leu390Arg). Миссенс-мутация в этом же кодоне,

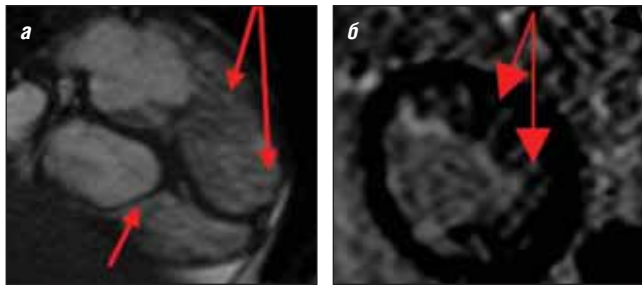


Рис. 3. МРТ сердца: а – четырехкамерная проекция; выраженная трабекулярность верхушечного сегмента ЛЖ; расширение верхушки ЛЖ; апикальное смещение септальной створки ТК в полость ПЖ; б – проекция по короткой оси на уровне верхушечных сегментов

приводящая к замене лейцина на пролин (*p.Leu390Pro*), описана ранее у пациента из Западной Европы с обширной зоной некомпактного миокарда в сочетании с АЭ [19]. У 2-й нашей пациентки обнаружена мутация *c.1070T>G (p.Met357Arg, rs730880865)* в 12-м экзоне гена *MYH7*. Эта замена локализована рядом с мутацией *p.Tyr350Asp*, описанной ранее в той же публикации [19]. Анализ *in silico* предсказывает, что обе аминокислотные замены могут влиять на функцию белка. Кроме того, обнаруженные мутации не встречались в многочисленных популяционных исследованиях людей европейского и африканского происхождения, что также указывает на их возможную диагностическую значимость.

Таким образом, сочетание АЭ и НКМП сопряжено с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и прогрессированием симптомов СН. Пациенты с такой патологией нуждаются в своевременном назначении адекватного лечения и профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и тромбоэмболических осложнений. Наше исследование подтвердило ассоциацию данной патологии с наличием мутаций в гене *MYH7*. Обнаружение мутации у пробанда позволяет генотипировать бессимптомных родственников и выявлять у них заболевание на доклинической стадии, что крайне важно для рекомендации оптимального образа жизни, подбора терапии и снижения риска неблагоприятных исходов заболевания при этой патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Van Engelen K., Postma A., van de Meerakker J. et al. Ebstein's anomaly may be caused by mutations in the sarcomere protein gene MYH7 // J. Neth. Heart. – 2013; 21 (3): 113–7. DOI: 10.1007/s12471-011-0141-1.
2. Patra S., Singla V., Kharge J. et al. A patient of Ebstein's anomaly associated with biventricular noncompaction presented with Wolf Parkinson White syndrome – A rare presentation // J. Cardiovasc. Dis. Res. – 2012; 3 (4): 323–5. DOI: 10.4103/0975-3583.102721.
3. Attenhofer Jost C., Connolly H., Warnes C. et al. Noncompacted myocardium in Ebstein's anomaly: Initial description in three patients // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004; 17 (6): 677–80. DOI: 10.1016/j.echo.2004.02.013.
4. Sinkovec M., Kozelj M., Podnar T. Familial biventricular myocardial noncompaction associated with Ebstein's malformation // Int. J. Cardiol. – 2005; 102 (2): 297–302. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.05.033.
5. Arslan S., Gurlertop H., Gundogdu F. et al. Left ventricular noncompaction and mid-caviter narrowing associated with Ebstein's anomaly: three-dimensional transthoracic echocardiographic image // Int. J. Cardiol. – 2007; 115 (1): e52–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.07.117.

6. Saltik L., Eroglu E., Bayrak F. et al. Left ventricular non-compaction associated with Ebstein's anomaly // J. Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2009; 37: 269–72.

7. Oechslin E., Attenhofer Jost C., Rojas J. et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000; 36 (2): 493–500. PMID: 10933363.

8. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // J. Eur. Heart. – 2008; 29 (2): 270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.

9. Maron B., Towbin J., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention // J. Circulation. – 2006; 113 (14): 1807–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.

10. Arbustini E., Narula N., Dec G. et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014; 64 (3): 304–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.027.

11. Arbustini E., Weidemann F., Hall J. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014; 64 (17): 1840–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.030.

12. Chin T., Perloff J., Williams R. et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases // J. Circulation. – 1990; 82 (2): 507–13. PMID: 2372897.

13. Hussein A., Karimianpour A., Collier P. et al. Isolated Noncompaction of the Left Ventricle in Adults // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015; 66 (5): 578–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.017.

14. Arbustini E. et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016; 68 (9): 949–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.096.

15. Roberts J., Gollob M., Young C. et al. Bundle Branch Re-Entrant Ventricular Tachycardia: Novel Genetic Mechanisms in a Life-Threatening Arrhythmia // JACC Clin. Electrophysiol. – 2017; 3 (3): 276–88. DOI: 10.1016/j.jacep.2016.09.019.

16. Delacretaz E., Ganz L., Soejima K. et al. Multi atrial macro-re-entry circuits in adults with repaired congenital heart disease: entrainment mapping combined with three-dimensional electroanatomic mapping // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001; 37 (6): 1665–76. PMID: 11345382.

17. Towbin J. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure // Heart Fail. Clin. – 2010; 6 (4): 453–69. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.06.005.

18. Caliskan K., Ujvari B., Bauernfeind T. et al. The prevalence of early repolarization in patients with noncompaction cardiomyopathy presenting with malignant ventricular arrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2012; 23 (9): 938–44. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2012.02325.x.

19. Postma A., van Engelen K., van de Meerakker J. et al. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly // J. Circ. Cardiovasc. Genet. – 2011; 4 (1): 43–50. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957985.

20. Budde B., Binner P., Waldmuller S. et al. Noncompaction of the ventricular myocardium is associated with a de novo mutation in the beta-myosin heavy chain gene // J. PLoS One. – 2007; 2 (12): e1362. DOI: 10.1371/journal.pone.0001362.

RARE CLINICAL CASES: NONCOMPACTION CARDIOMYOPATHY CONCURRENT WITH EBSTEIN'S ANOMALY

Professor **O. Komissarova, MD¹**; **N. Rineiskaya¹**; **T. Sevruk¹**; **I. Gaidel¹**;

N. Chakova, Candidate of Biological Sciences²; **S. Niyazova²**

¹Republican Research and Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

The paper describes rare clinical cases of Ebstein's anomaly concurrent with noncompaction cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome, which are associated with MYH7 gene mutations. It discusses diagnosis, clinical manifestations, and management tactics in patients with this pathology.

Key words: cardiology, noncompaction cardiomyopathy, Ebstein's anomaly, Wolff-Parkinson-White syndrome, sarcomere genes, MYH7 gene mutations.

For citation: Komissarova O., Rineiskaya N., Sevruk T. et al. Rare clinical cases: noncompaction cardiomyopathy concurrent with Ebstein's anomaly // Vrach. – 2019; 30 (12): 43–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-11>