

ПОКАЗАНИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Е.А. Соловьева^{1*}, О.В. Благова¹, В.П. Седов¹, Е.А. Коган¹, Е.В. Заклязьминская²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, 119991, Российская Федерация, Москва, Абрикосовский пер., 2

Цель: оценить частоту и предикторы оправданных срабатываний кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), а также их влияние на общую и внезапную смертность.

Материал и методы. Наблюдались 275 больных с синдромом ДКМП, средний возраст 46,8±12,5 лет, 185 мужчин и 90 женщин. Критериями включения были конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) более 5,5 см и фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 50%. Из исследования исключались больные со стенозами коронарных артерий более 50%. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы ИКД ($n=44$) и сердечные ресинхронизирующие устройства с функцией дефибриллятора/cardiac resynchronization therapy-defibrillator CRT-D ($n=32$) имплантированы 76 (27,6%) пациентам, в том числе 53 мужчинам и 23 женщинам, средний возраст 48,9±12,9 лет, КДР ЛЖ 6,7±0,8 см, ФВ ЛЖ 28,2±9,9%. В группу сравнения вошли 199 больных (72,4%) без устройств (132 мужчины и 67 женщин, средний возраст 46,0±12,3 лет, КДР ЛЖ 6,5±0,8 см, ФВ ЛЖ 32,0±10,2%). Срок наблюдения составил 27 [24; 30] мес.

Результаты. Среди всех больных с синдромом ДКМП частота внезапной смерти составила 2,9%, летальность 18,9%, «смерть+трансплантация» 22,6%; среди пациентов с дефибрилляторами 2,6; 23,7; 32,9%, с ИКД 4,6; 22,7 и 34,1%, с CRT-D 0; 25,0 и 31,3%, у пациентов без устройств 3,0; 17,1; 18,6% соответственно. Значимо более высокие показатели «внезапная смерть+срабатывания» были отмечены у больных с дефибрилляторами (26,3 vs 3,0%, $p<0.001$). Установлена преимущественно воспалительная (53,1%), первичная/генетическая (19,6%) и смешанная (25,1%) природа синдрома ДКМП. Генетические формы были представлены некомпактным миокардом, аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ), миодистрофиями, амилоидозом. Выявлены мутации в генах *LMNA* ($n=1$), *DES* ($n=2$), *DSP* ($n=2$), *EMD* ($n=2$), *PKP2* ($n=1$), *TTR* ($n=1$), *MYH7+MyBPC3* ($n=1$), *MyBPC3* ($n=4$). Частота оправданных шоков ИКД/CRT-D составила 23,7% ($n=13/5$). Единственным статистически значимым предиктором оправданных срабатываний оказалась первичная/генетическая природа ДКМП, выявленная у 100% больных с шоками (в сочетании с миокардитом в 77,8%/изолированная в 22,2 vs 29,3/22,4% у пациентов без срабатываний), $p<0.001$, AUC 0.747, ОР 1.66, 95% ДИ 0.711 до 3.885. Желудочковая тахикардия (ЖТ) зарегистрирована у 84% больных с шоками (17% устойчивая/67% неустойчивая vs 1,7/72% в группе без срабатываний), $p=0.06$. У больных с перенесенными шоками чаще фиксировалось снижение вольтажа комплекса QRS (39 vs 6,9%, $p<0.05$), ФВ была статистически значимо выше (34,4±9,7 vs 25,9±8,8%, $p<0.005$). Стоит отметить, что признаки гипертрофии ЛЖ у пациентов с шоками встречались в 22,4% случаев, в группе без шоков в 41,4% ($p=0.07$).

Заключение. Основным предиктором оправданных срабатываний дефибрилляторов у больных с синдромом ДКМП является его первичная/генетическая природа, которую целесообразно использовать в качестве самостоятельного критерия отбора на имплантацию ИКД/CRT-D. Возраст, ФВ, функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности прогностической значимости не имели. Дополнительными предикторами оправданных шоков явились устойчивая/неустойчивая ЖТ, низкий вольтаж QRS и отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ на электрокардиограмме (ЭКГ).

Ключевые слова:	кардиовертеры-дефибрилляторы, дилатационная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, миокардит, желудочковая тахикардия, этиология.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Соловьева Е.А., Благова О.В., Седов В.П., Коган Е.А., Заклязьминская Е.В. Показания к имплантации и эффективность использования кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с дилатационной кардиомиопатией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):54–62. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-54-62

INDICATIONS FOR IMPLANTATION AND EFFICIENCY OF CARDIOVERTER-DEFIBRILLATORS IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

Elena A. Solovyeva^{1*}, Olga V. Blagova¹, Vsevolod P. Sedov¹,
Evgeniya A. Kogan¹, Elena V. Zaklyazminskaya²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

²Petrovsky National Research Center of Surgery,
2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russian Federation

Purpose. To assess the frequency and predictors of appropriate shocks of cardioverter-defibrillators in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) syndrome and the impact on the total mortality and sudden cardiac death (SCD).

Material and Methods. A total of 275 patients with DCM syndrome (average age of 46.8 ± 12.5 years; 185 males and 90 females) were observed. Inclusion criteria were left ventricular (LV) end-diastolic diameter (EDD) more than 5.5 cm and LV ejection fraction (EF) less than 50%. Patients with coronary artery stenosis more than 50% were excluded. Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) ($n=44$) and cardiac resynchronization therapy defibrillator (CRT-D) ($n=32$) were implanted in 76 (27.6%) patients (53 males and 23 females, average age of 48.9 ± 12.9 years, LV EDD of 6.7 ± 0.8 cm, and LV EF of $28.2 \pm 9.9\%$). A comparison group comprised 199 patients (72.4%) without devices (132 males and 67 females, average age of 46.0 ± 12.3 years, LV EDD of 6.5 ± 0.8 cm, and LV EF of $32.0 \pm 10.2\%$). The average follow-up was 27 (24; 30) months.

Results. SCD in patients with DCM syndrome was recorded in 2.9% of cases; the total mortality rate was 18.9%; the rate of death + transplantation was 22.6%. The SCD, total mortality, and death+transplantation rates were 2.6% (4.6/0%), 23.7% (22.7/25.0%), and 32.9% (34.1/31.3%) in patients with devices (ICD/CRT-D) and 3.0%, 17.1%, and 16.6% in patients without devices, respectively. The rate of SCD+appropriate shocks (ASR) was significantly higher in study group: 26.3 vs 3.0% in comparison group ($p<0.001$). The nature of DCM syndrome was predominantly inflammatory (53%), primary (genetic) (19.6%), and multifactorial (25.1%). Genetic forms of DCM were represented by non-compaction cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), myopathies, and amyloidosis. The pathogenic mutations in the genes *LMNA* ($n=1$), *DES* ($n=2$), *DSP* ($n=2$), *EMD* ($n=2$), *PKP2* ($n=1$), *TTR* ($n=1$), *MUHL7+MyBPC3* ($n=1$), and *MyBPC3* ($n=4$) were detected. The ASR (ICD/CRT-D) rate was 23.7% ($n=13/5$). The only reliable predictor of ASR was the generic nature of DCM syndrome, identified in 100% of patients with shocks (in the presence of myocarditis in 77.8%/isolated in 22.2%) in comparison with 51.7% (29.3/22.4%) in patients without ASR ($p<0.002$, AUC 0.747, RR 1.66, 95% CI 0.711-3.885). Ventricular tachycardia (VT) was registered in 84% of patients with shocks (stable/unstable VT rates of 17/67%) vs 1.7/72%, in patients without shocks ($p=0.06$). In patients with shocks, low QRS voltage (39 vs 6.9%, $p<0.05$) and the absence of LV hypertrophy signs on the ECG (77.6 vs 58.6%, $p>0.05$) were registered more often. The average LV EF was higher in patients with ASR ($34.4 \pm 9.7\%$) in comparison with patients without ASR ($25.9 \pm 8.8\%$), $p<0.005$.

Conclusions. The genetic nature of DCM syndrome is an important predictor of appropriate shocks and an independent selection criterion for ICD/CRT-D implantation. Age, NYHA class, and LV EF did not show prognostic significance. Additional predictors of appropriate shocks were sustained/unsustained VT, low QRS voltage, and the absence of LV hypertrophy signs on the ECG.

Keywords:	cardioverter-defibrillators, dilated cardiomyopathy, sudden cardiac death, myocarditis, ventricular tachycardia, etiology.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Solovyeva E.A., Blagova O.V., Sedov V.P., Kogan E.A., Zaklyazminskaya E.V. Indications for Implantation and Efficiency of Cardioverter-Defibrillators in Patients with Dilated Cardiomyopathy. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):54–62. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-54-62

Введение

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – заболевание миокарда, характеризующееся снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и его дилатацией, не связанное с гипертонией, пороками сердца и ишемическим

повреждением [1]. Частота ДКМП составляет от 2 до 13 случаев на 100000 жителей в год [2]. У мужчин заболевание встречается в 2–3 раза чаще, особенно в возрасте 30–50 лет [3]. К развитию картины ДКМП может привести множество причин и их сочетаний, что обусловило появление термина «синдром ДКМП» [4, 5].

Нозологический диагноз собственно ДКМП предполагает неизвестную или генетическую природу заболевания. В целом ДКМП прогностически неблагоприятна и связана с преждевременной смертью вследствие желудочковой аритмии (внезапная сердечная смерть ВСС) или хронической сердечной недостаточности (ХСН). Пятилетняя выживаемость составляет 78,6% [3]. Частота ВСС при ДКМП оценивается на уровне 12% и составляет 25–30% причин смерти [6, 7]. У лиц 35–49 лет ДКМП остается второй по частоте (после ишемической болезни сердца) причиной ВСС [7]. Вместе с тем использование современной медикаментозной терапии ХСН и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), а также ресинхронизирующих устройств с функцией дефибрилляторов (CRT-D) за 5 лет снизило летальность при ДКМП до 7–14% [6, 8], частоту ВСС на 87% в сравнении с 1977–1984 гг. [6].

По данным европейского регистра кардиомиопатий, на 2016 г. ИКД имплантированы 36,7% пациентов с ДКМП, в том числе 28,0% с целью первичной профилактики ВСС [9]. Основными показаниями к имплантации ИКД, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2015), являются: фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 35% на фоне оптимальной терапии в сочетании с ХСН, ожидание трансплантации сердца, фибрилляция желудочков (ФЖ) или устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) в анамнезе. Из отдельных нозологий обсуждаются лишь амиоидоз, некоторые миокардиопатии, саркоидоз сердца, аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) и гигантоклеточный миокардит. При миокардите показания к ИКД рекомендуется рассматривать после разрешения острого эпизода.

Эти критерии являются недостаточно дифференцированными, что приводит как к большому числу «бесполезных» имплантаций дефибрилляторов, так и к недооценке этого метода профилактики ВСС у больных с ФВ более 35%. В нашумевшем исследовании DANISH (2016) при «неишемической» ДКМП (включая гипертоническое сердце и клапанные пороки) не было получено значимого снижения смертности в результате имплантации ИКД [10], хотя для «молодых» (моложе 68 лет) пациентов преимущества ИКД-терапии были доказаны. В последующем польза от ИКД подтверждена в многочисленных метаанализах [11–15].

Вопрос отбора на имплантацию остается ключевым. При метаанализе исследований 12 предложенных ранее предикторов ВСС на большой популяции больных с ДКМП (более 6000) не установлено ценности ни одного из вегетативных тестов; частота оправданных шоков не снижается и при возрастании ФВ выше 35% [16]. Очевидно, что проблемы стратификации риска ВСС вытекают, прежде всего, из выраженной нозологической неоднородности «неишемической ДКМП». Уточнение этиологии синдрома ДКМП в каждом конкретном случае представляется одним из главных путей улучшения отбора на ИКД.

Таким образом, поиск новых критериев отбора на ИКД-терапию и предикторов оправданных срабатываний дефибрилляторов с учетом этиологии синдрома ДКМП представляется весьма актуальной задачей.

Цель: оценить частоту и предикторы оправданных срабатываний кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с синдромом ДКМП, а также их влияние на общую и внезапную смертность.

Материал и методы

В исследование включены 275 больных с синдромом ДКМП, 90 женщин и 185 мужчин (33 и 67% соответственно), средний возраст $46,8 \pm 12,5$ лет (от 16 до 77 лет). Средняя ФВ ЛЖ составила $30,9 \pm 10,3\%$, также были снижены другие показатели

сократимости (среднее значение dp/dt 719 [662; 776] мм рт. ст., VT1 $11,9 \pm 4,3$ см); у 23,6% больных выявлены локальные гипокинезы. У большинства пациентов были расширены все камеры сердца: средний конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ составил $6,5 \pm 0,8$ см, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ 191 [180; 203] мл, конечный систолический объем (КСО) 132 [122; 143] мл, диаметр левого предсердия (ЛП) $4,8 \pm 0,8$ см, его объем $103,8 \pm 41,8$ мл, объем правого предсердия (ПП) 83,7 [82; 99] мл, передне-задний размер правого желудочка (ПЖ) — $3,2 \pm 0,8$ см, показатель E/A 1,7 [1,5; 1,9]). Типичны были также митральная и трикуспидальная регургитация (в среднем 2-й [1,5; 2,0] и 1-й [1,0; 1,5] степени).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имела у всех пациентов: I стадии у 18 (6,4%), IIa стадии у 119 (43,1%), IIb стадии у 127 (46,0%), III стадии у 11 (4,0%) пациентов, 1-й функциональный класс (ФК) у 23 (8,3%), 2-й ФК у 80 (29,0%), 3-й ФК у 141 (51,1%), 4-й ФК — у 31 (11,2%) пациента. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило $41,3 \pm 15,7$ мм рт. ст.

Критериями включения в исследование явились дилатация ЛЖ (КДР более 5,5 см) и систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ менее 50%). Критериями исключения были: атеросклеротическое поражение коронарных артерий (стеноз $\geq 50\%$ в одной и более крупных артериях), инфаркт миокарда, острый коронарный синдром и инфекционный эндокардит давностью менее 6 мес., врожденные и ревматические пороки сердца (за исключением дефекта межпредсердной перегородки без значимого сброса, двустороннего аортального клапана), тиреотоксическое, гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ более 14 мм), гипертрофическая кардиомиопатия, верифицированный амилоидоз и другие болезни накопления, верифицированный саркоидоз, диффузные болезни соединительной ткани, системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, химиотерапия антрациклинами, операции на сердце давностью менее 2 мес., отказ пациента от участия в исследовании.

В группу наблюдения вошли 76 больных (27,6%): 53 мужчины (69,7%) и 23 женщины (30,3%), средний возраст $48,9 \pm 12,8$ лет, которым до включения в исследование или в ходе его были имплантированы ИКД ($n=44$) или CRT-D ($n=32$). Группу сравнения составили оставшиеся 199 больных (72,4%): 132 мужчины (66,3%) и 67 женщин (34,7%), средний возраст $46,0 \pm 12,3$ лет, которым дефибрилляторы не имплантировались.

Лабораторно-инструментальное обследование включало стандартные методы (опрос, осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру), а также определение уровня антикардиальных антител методом иммуноферментного анализа (ИФА), диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирусного генома в крови и миокарде. Для верификации нозологической природы синдрома ДКМП дополнительно проводились мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца ($n=182$; 66%), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца ($n=82$; 29,8%), скintiграфия ($n=90$; 33%), консультация врача-генетика, ДНК-диагностика. Состояние коронарных артерий оценивалось с помощью коронарографии ($n=109$; 39,6%) или МСКТ. Морфологическое исследование миокарда проведено 96 (34,9%) больным, в том числе выполнено 67 эндомиокардиальных биопсий (ЭМБ) ПЖ, 14 интраоперационных биопсий ЛЖ, 5 исследований эксплантированного сердца и 10 аутопсий; 9 пациентам проведена биопсия других органов (легкие, печень, кожа, мышцы, лимфоузлы средостения).

Средний срок наблюдения составил 27 [24; 30] мес. Вторичное обследование проводилось через год, включало стандартные методы обследования и контроль системы ИКД/CRT-D. Исследование носило характер проспективного, нерандомизи-

рованного сопоставления двух групп (наблюдения и сравнения). Конечные точки исследования включали общую летальность, ВСС, показатели «смерть+трансплантация», частоту срабатываний дефибрилляторов и показатель «срабатывания+ВСС».

Статистическая обработка проведена с использованием программы IBM SPSS STATISTICS 23.0. При нормальном распределении признака значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Если параметр не имел нормального распределения, данные представлены в виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова–Смирнова, статистическая значимость различий – с помощью критериев Стьюдента, Манна–Уитни, Уилкоксона. Качественные признаки представлены процентами. Сравнение качественных признаков происходило с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки диагностической и прогностической значимости различных признаков применялся ROC-анализ; построение кривых дожития осуществлялось по методу Каплана–Мейера.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 01-18 от 17.01.2018 г.).

Результаты

По данным комплексного обследования выявлены следующие причины синдрома ДКМП: диагноз изолированного миокардита (определенного и вероятного) установлен у 129 (46,9%) и 17 (6,2%) больных, генетически детерминированной кардиомиопатии – у 32 (11,6%), сочетания генетической ДКМП и миокардита у 69 (25,1%), первичной/идиопатической ДКМП у 22 (8,0%), постлучевой/антрациклиновой кардиомиопатии у 4 (1,5%) пациентов. Кроме того, у 14 человек из различных групп имело значение злоупотребление алкоголем. Генетические формы ДКМП включали некомпактный миокард ($n=68$), АДПЖ ($n=12$), TTR-амилоидоз ($n=1$). В ходе генетического исследования патогенные мутации определены у 15 больных: в генах *LMNA* ($n=1$), *DES* ($n=2$), *DSP* ($n=2$), *EMD* ($n=2$), *PKP2* ($n=1$), *MyBPC3* ($n=4$) и в генах *MYH7*+*MyBPC3* ($n=2$). Вирусный геном в миокарде выявлен у 37 больных (38,9%): преобладал парвовирус B19 ($n=26$).

При сопоставлении пациентов групп наблюдения и сравнения были отмечены статистически значимые различия пациентов по исходным структурно-функциональным параметрам и этиологии синдрома ДКМП (табл. 1).

Таблица 1. Сопоставление исходных параметров в группах наблюдения и сравнения

Table 1. Baseline characteristics of patients in study and comparison groups

Параметры	Группа наблюдения	Группа сравнения	<i>p</i>
Возраст, лет	48,9±12,8	46,0±12,3	Не значимо
Пол (м./ж.)	53/23	132/67	Не значимо
Срок наблюдения, мес.	32,6 [26;39]	24,6 [21;28]	<0,05
Первичная/генетическая природа ДКМП, %	63,2	41,7	<0,01
ФВ исходная, %	28,3±9,8	31,9±10,3	<0,05
ФВ первичная (через 6 мес. лечения), %	32,5±9,6	40,0±11,7	<0,005
ФВ конечная, %	35,0±12,4	43,2±11,9	<0,005
КДР ЛЖ, см	6,8±0,8	6,4±9,8	<0,002
dp/dt, мм рт. ст.	617,0 [548,1; 685,8]	763,3 [688,0; 838,6]	<0,05
Устойчивая/неустойчивая ЖТ, %	73,1%	43,1%	<0,001
Полная блокада ЛНПГ, %	46,2	17,3	<0,001
Объем ЛП, мл	109,9 [99,9;120]	101,6 [95,2; 107,9]	Не значимо
Количество ЖЭ	4039 [2256;5822]	3189 [2258; 4120]	Не значимо
Плохой ответ на терапию (прирост ФВ < 5%), %	22,4	14,1	<0,05
Вирус в миокарде, %	14,5	13,1	Не значимо
ФК ХСН	2,5 [2,6; 2,9]	2,5 [2,5; 2,7].	Не значимо
ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ, %	36,8	36,7	Не значимо
Передне-задний размер ПЖ, см	3,4±0,8	3,1±0,8	<0,05
СДЛА, мм рт. ст.	45,6±16,8	39,6±14,9	<0,01
Степень МР	2 [1,8; 2,2]	1,5 [1,6; 1,8]	<0,01
Низкий вольтаж QRS, %	18,4	12,1	Не значимо
Толщина МЖП, мм	9,2 [8,7;9,7]	10,1 [9,8;10,7]	<0,005
Толщина ЗС ЛЖ, мм	9,5 [9,1; 9,9]	10,2 [9,9; 10,5]	<0,005
Продолжительность QRS, с	0,135±0,03	0,115±0,03	<0,001

Примечание: ЗС – задняя стенка, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, МР – митральная регургитация, ПЖ – правый желудочек.

Note: ЗС — left ventricular posterior wall; ЛП — left atrium; МЖП — interventricular septum; МР — mitral regurgitation; ПЖ — right ventricle.

Пациенты группы наблюдения были тяжелее по ряду показателей: для них характерна более низкая ФВ, значимо выше исходные КДР ЛЖ и среднее значение dp/dt . У больных с устройствами выявлены большие значения частоты устойчивой/неустойчивой ЖТ, продолжительности QRS, статистически значимо чаще отмечалась полная блокада левой ножки пучка Гиса. У пациентов группы наблюдения преобладала первичная (идиопатическая/генетическая) ДКМП (21,8%) и ее сочетание с миокардитом (37,2%), в группе сравнения изолированный (определенный /вероятный) миокардит (60,0%).

За время проведенного исследования оправданные срабатывания дефибрилляторов развились в 23,7% ($n=18$): у 13 пациентов с ИКД, у 5 – с CRT-D. С целью выявления наиболее значимых предикторов шоков проведено сравнение различных параметров у пациентов группы наблюдения с шоками и без них (табл. 2). По результатам исследования, нозологическая природа синдрома ДКМП явилась единственным надежным предиктором оправданных срабатываний, по которому пациенты с шоками и без них статистически значимо отличались друг от друга. Изолированная первичная ДКМП зарегистриро-

вана у 4 пациентов с шоками (22,2%), в сочетании с миокардитом у 14 (77,8%), из них у 4 больных (28,6%) подтверждена генетическая ДКМП. Таким образом, у всех пациентов (100%) с оправданными срабатываниями выявлена первичная природа ДКМП. Среди пациентов с изолированным миокардитом срабатывания не зафиксированы ни разу, среди больных с первичной/генетической ДКМП – в 29,4%, при сочетаниях воспалительной и генетической ДКМП – в 45,2% случаев. У 84,0% больных с шоками отмечалась желудочковая тахикардия (ЖТ), в группе без шоков у 73,7% ($p=0,06$), причем у всех пациентов с устойчивой ЖТ установлена генетическая природа ДКМП. Пациенты с шоками оказались менее тяжелыми по основным структурно-функциональным параметрам (КДР ЛЖ, ФВ, dp/dt). Выявлены значимые различия по ЭКГ-признакам: у больных с адекватными срабатываниями чаще регистрировалось снижение вольтажа комплекса QRS (39 vs 6,9%), реже определялись признаки гипертрофии ЛЖ (22,4 vs 41,4%). У больных с шоками чаще отмечался плохой ответ на лечение (прирост ФВ менее 5%), однако критериев статистической значимости различия не достигли.

Таблица 2. Сопоставление исходных параметров у пациентов, перенесших шоки, и больных без срабатываний ИКД/CRTD
Table 2. Baseline characteristics of patients with and without ICD/CRTD shocks

Параметры	Оправданные шоки	Без шоков	<i>p</i>
Первичная (генетическая/идиопатическая) ДКМП, %	100	51,7	<0,001
Устойчивая/неустойчивая ЖТ, %	84	73,7	0,06
Снижение вольтажа QRS, %	39	6,9	<0,05
ЭКГ-признаки ГЛЖ, %	22,4	41,4	0,07
КДР ЛЖ, см	6,2±0,6	6,8±0,9	<0,01
Устойчивая ЖТ, %	17	1,7	<0,01
ФВ, %	34,4±9,4	25,9±9,0	<0,001
dp/dt	589 [517; 661]	793 [587;998]	<0,05
Количество ЖЭ	4090 [1897;6282]	3562 [1900; 5222]	Не значимо
Плохой ответ на лечение (прирост ФВ<5%), %	44,4	28,5	Не значимо

Низкая ФВ ЛЖ не явилась фактором развития фатальных аритмий. По данным ROC-анализа (рис. 1), наиболее значимым предиктором оправданных шоков оказался нозологический диагноз у больных с синдромом ДКМП.

Основным диагностическим категориям (миокардит, генетическая ДКМП, сочетание генетической и воспалительной

природы ДКМП, идиопатическая ДКМП) присвоены определенные цифровые значения, после чего закодированный диагноз сопоставлялся с наличием или отсутствием шоков. В то же время исходно более высокая ФВ у пациентов с устройствами ассоциировалась с большей частотой срабатываний дефибрилляторов.

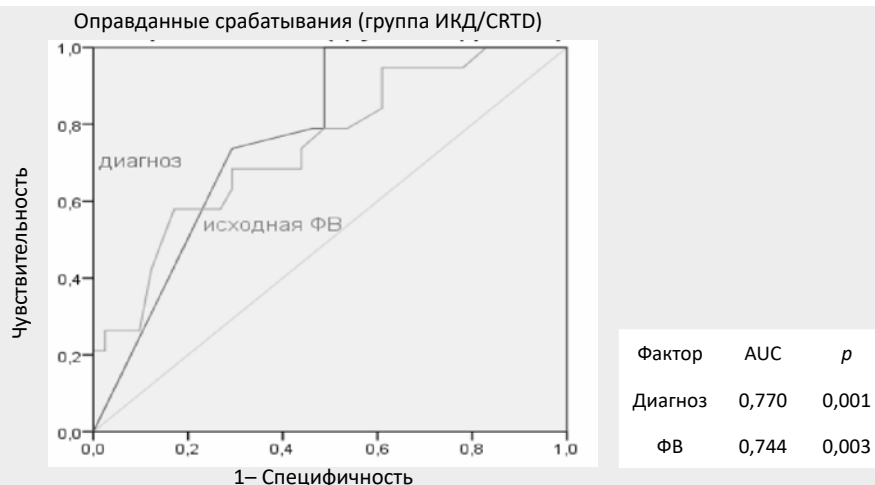


Рис. 1. ROC-анализ предикторов оправданных шоков у больных с синдромом ДКМП

Fig. 1. ROC-analysis of predictors for appropriate shocks in patients with dilated cardiomyopathy syndrome

В результате проведения ресинхронизирующей терапии у больных с синдромом ДКМП отмечена положительная динамика, прежде всего, по ФК ХСН (снижение с 2,8 [2,6;3,0] до 2,1 [1,8;2,4], $p=0,03$ и ФВ ЛЖ (возрастание с $26,5 \pm 7,6\%$ до $32,7 \pm 12,4\%$, $p=0,04$). Оправданные шоки зарегистрированы у 15,6% больных с CRT-D ($n=5$). Частота адекватных срабатываний у пациентов с ИКД оказалась выше ($n=13$, 30,9%), возможно, вследствие улучшения ФВ ЛЖ, ФК ХСН за счет эффективной ресинхронизирующей терапии.

Далее были оценены исходы у больных с синдромом ДКМП в зависимости от наличия дефибрилляторов. Среди всех пациентов с синдромом ДКМП летальность составила 18,9% ($n=52$), показатель «смерть+трансплантация» равнялся 22,6% ($n=62$). Статистически значимых различий по общей летальности (23,7 vs 17,1%, $p>0,05$), показателю «смерть+трансплантация» (32,9 vs 18,6%, $p>0,05$) между двумя основными группами, а также пациентами с ИКД и CRT-D (22,7 vs 25,0%, 34,1 vs 31,3%, $p>0,05$) не выявлено (рис. 2).

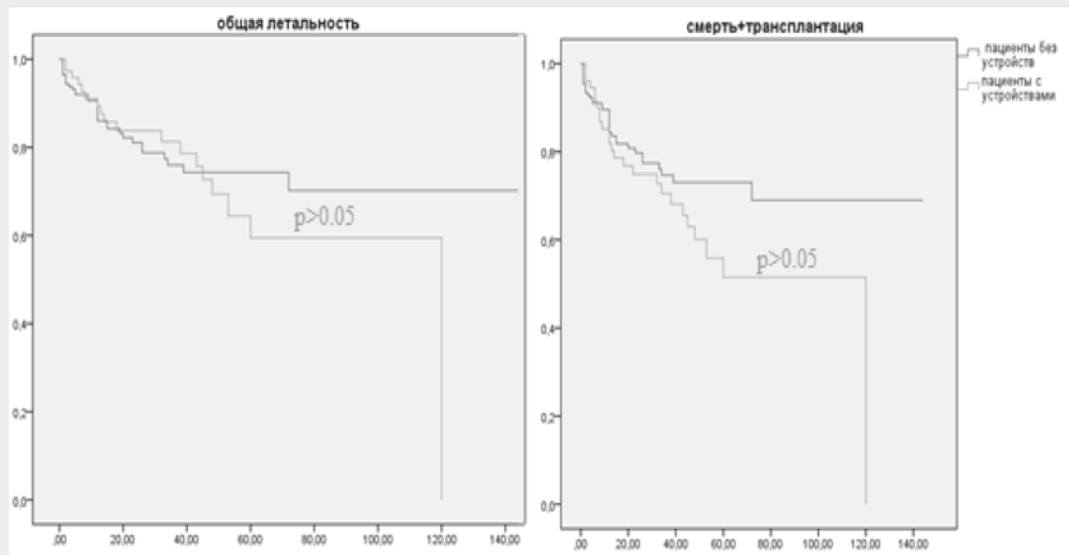


Рис. 2. Частота достижения конечных точек («общая летальность», «смерть+трансплантация») в группах наблюдения и сравнения
Fig. 2. Time-to-event curves for end points (total mortality and death+transplantation) in study and comparison groups

Среди всех пациентов с синдромом ДКМП частота ВСС составила 2,9% ($n=8$). Статистически значимых различий между группами наблюдения и сравнения не определено (2,6 vs 3,0%). ВСС у пациентов с ИКД развилась в 4,6% ($n=2$), с CRT-D подобных случаев не зарегистрировано. При оценке конечной точки «ВСС+оправданные срабатывания» выявлены статистически значимые различия между пациентами с дефибрил-

ляторами и группой сравнения (26,3 vs 3%, $p<0,001$), а также в подгруппах ИКД и CRT-D (34,1 vs 15,6%, $p<0,001$). На рис. 3 проиллюстрировано, какой примерно могла бы быть реальная летальность вследствие ВСС у пациентов группы наблюдения: если считать срабатывание наиболее близким эквивалентом ВСС, то ИКД/CRT-D предотвратили 23,7% внезапных смертей ($n=18$).

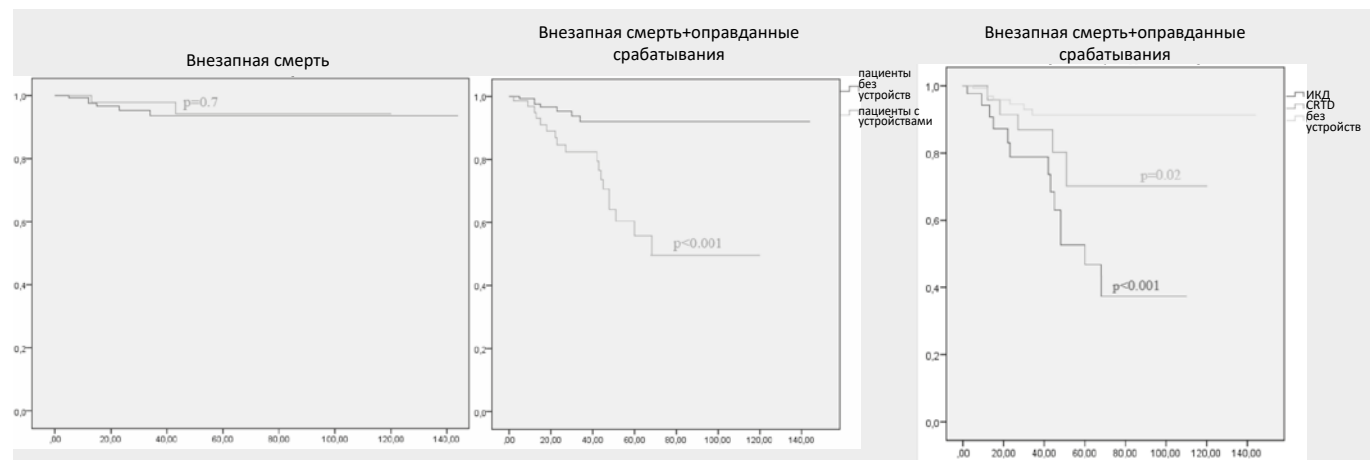


Рис. 3. Частота достижения конечных точек («внезапная смерть», «внезапная смерть+оправданные срабатывания») в группах наблюдения и сравнения
Fig. 3. Time-to-event curves for end points (sudden cardiac death and sudden cardiac death+appropriate shocks) in study and comparison groups

Обсуждение

В настоящем исследовании доказана высокая эффективность имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов пациентам с синдромом ДКМП. Суммарно жизнеугрожающие аритмии были купированы устройствами у 23,7% больных ($n=18$). Исследование DANISH, несмотря на значительный процент шоков (суммарно 28,9% за 67,6 мес.), не показало снижения летальности у больных ДКМП с дефибрилляторами [10]. Однако у пациентов моложе 68 лет различия по общей смертности с группой контроля оказались статистически значимыми. В нашей работе пациенты с устройствами были тяжелее по всем основным структурно-функциональным параметрам, и, несмотря на это, различий в показателе «летальность» между двумя основными группами не было; возраст статистически значимо не влиял на вероятность шоков.

Авторы Марбургского исследования, а также исследования DEFINITE оценивали в качестве критерия отбора на ИКД прирост ФВ в ходе лечения [14, 17]. По их результатам выживаемость была выше у пациентов с более высокими показателями ФВ, но при этом частота срабатываний ИКД не снижалась, что подтвердилось и в недавней работе: пациенты остаются в группе высокого риска (частота шоков в год 5%) даже при возрастании ФВ (более 35%) [18]. В нашей работе различия по показателю «ответ на лечение» не достигли критериев статистической значимости, однако прирост ФВ ЛЖ менее 5% чаще встречался у пациентов с шоками.

Наиболее важным в отборе пациентов с ДКМП на имплантацию дефибрилляторов является определение нозологии данного синдрома. Первичная ДКМП, как изолированная, так и в сочетании с миокардитом, оказалась статистически значимым предиктором оправданных срабатываний ИКД/CRT-D. С нашей точки зрения, у таких больных при оценке риска ВСС в первую очередь должна учитываться именно этиология. Важно отметить, что группа экспертов по болезням миокарда под руководством E. Arbustini также рассматривает в качестве самостоятельных критериев отбора на имплантацию ИКД, наряду с отсроченным накоплением гадолиния в миокарде, по данным МРТ, семейные формы ДКМП, патогенные мутации [19]. По нашим данным, даже при отсутствии установленного генетического дефекта первичная природа ДКМП сохраняет свое значение.

Воспалительная кардиомиопатия тесно связана с желудочковыми аритмиями. В нашем исследовании у пациентов с изолированным миокардитом оправданных срабатываний не отмечено. Следует подчеркнуть, что большинству пациентов с миокардитом проводилась его базисная терапия. Однако при сочетании генетической кардиомиопатии и миокардита 45,2% больных перенесли шоки. В недавней работе хронический миокардит (без специфической терапии), наряду с исходной ФВ ЛЖ, оказался единственным предиктором имплантации с целью первичной профилактики ВСС [20]. У половины всех больных с ИКД отмечались шоки без статистически значимых различий по наличию или отсутствию миокардита. В то же время в работе H-P. Schultheiss (2018) и соавт. у пациентов с признаками активного миокардита, по данным ЭМБ, частота оправданных срабатываний оказалась статистически значимо меньше, чем при его отсутствии ($p=0,04$), что свидетельствует о том, что в острый период в большинстве случаев не стоит торопиться с имплантацией [21].

Снижение вольтажа комплекса QRS и отсутствие гипертрофии ЛЖ следует рассматривать в качестве дополнительных предикторов отбора на имплантацию дефибрилляторов. Несомненно, эти признаки связаны с первичным генетическим

дефектом как ведущим фактором диффузной утраты массы рабочего миокарда. Низкий вольтаж и отсутствие гипертрофии ЛЖ могут служить важными диагностическими критериями уже на стадии базовой электрокардиограммы.

Желудочковые нарушения ритма (как устойчивая, так и неустойчивая ЖТ) в нашем исследовании показали достаточно высокую значимость в прогнозировании шоков. Желудочковая экстрасистолия не являлась статистически значимым предиктором. Все пациенты с устойчивой ЖТ имели генетическую составляющую синдрома ДКМП. Таким образом, оба наиболее значимых предиктора оправданных срабатываний дефибрилляторов (первичная природа ДКМП и устойчивая ЖТ/ФЖ) встречались у одних и тех же больных.

Отсроченное накопление гадолиния (LGE) в миокарде желудочков в качестве предиктора ВСС рассматривалось D. Corrado и соавт.: четкая и независимая от ФВ связь LGE с развитием аритмий установлена как у больных с ДКМП [22], так и в отношении общей летальности [23]. Авторы мета-анализа (2017) ставят два вопроса [24]: 1. Может ли наличие LGE быть критерием отбора на ИКД, независимо от ФВ? 2. Может ли отсутствие LGE быть основанием для отказа от ИКД у больных с ФВ менее 35%? Группа под руководством E. Arbustini склоняется к положительному ответу как минимум на первый вопрос [19]. Феномен LGE на МРТ в нашем исследовании не изучался. Мы оценивали отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде с помощью МСКТ почти у 50% пациентов с шоками, статистически значимых различий не выявлено, необходим анализ у большего количества пациентов.

Возможный алгоритм отбора пациентов с синдромом ДКМП на ИКД-терапию

Исходя из полученных результатов, мы предлагаем оптимизировать отбор пациентов на имплантацию дефибрилляторов (рис. 4). Первичным критерием, который не может не учитываться, остается исходная ФВ менее 35%, следующим обязательным критерием является нозологическая природа синдрома ДКМП. Генетическая кардиомиопатия, либо ее сочетания с миокардитом, требуют имплантации устройств. Дополнительные критерии риска ВСС (устойчивая/неустойчивая ЖТ, низкий вольтаж QRS, отсутствие гипертрофии ЛЖ) учитываются при изолированном миокардите и первичной (идиопатической) ДКМП, при их отсутствии состояние оценивается в динамике на фоне оптимальной терапии, имплантация показана при сохранении низкой ФВ.

Выводы

У пациентов с синдромом ДКМП имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД/CRT-D) является эффективным методом профилактики ВСС: за счет оправданных шоков (у 23,7% больных) показатели смертности, «смертность+трансплантация» и ВСС не превысили таковые у менее тяжелых больных без устройств (с более высокой исходной ФВ).

Стойкое снижение ФВ менее 35% служило одним из критериев отбора на имплантацию дефибрилляторов, чаще отмечалось при смешанной природе синдрома ДКМП, но не повлияло напрямую на частоту развития аритмических событий. Непосредственный ответ на лечение не имел статистически значимого влияния на частоту оправданных срабатываний, однако прирост ФВ ЛЖ менее 5% чаще встречался у пациентов с шоками.

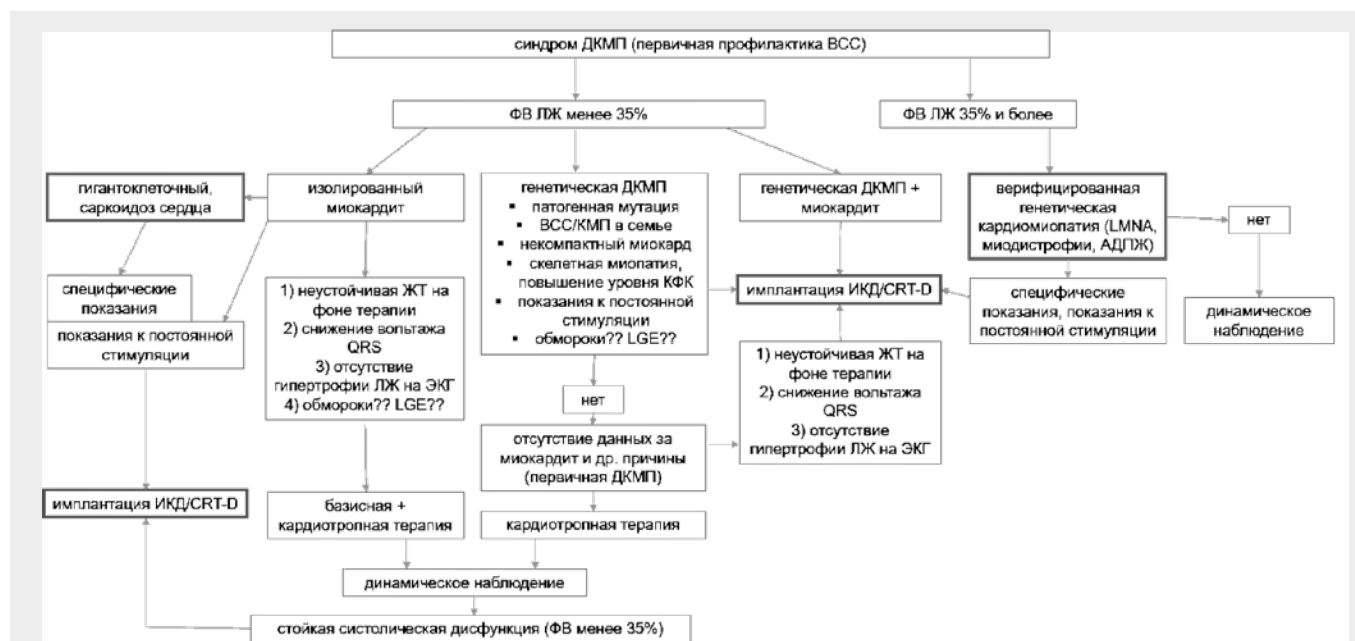


Рис. 4. Алгоритм отбора пациентов с синдромом ДКМП на имплантацию ИКД

Примечание: LGE (late gadolinium enhancement) – отсроченное накопление гадолиния (при МРТ сердца).

Fig. 4. Algorithm of selection of patients with DCM syndrome for implantable cardioverter-defibrillators

Note: LGE — late gadolinium enhancement.

В качестве самостоятельного фактора риска ВСС и критерия для отбора на имплантацию дефибриллятора необходимо использовать первичную (генетическую) природу ДКМП (изолированную или в сочетании с миокардитом), которая является более значимым предиктором аритмических событий, чем ФВ: оправданные шоки развивались у больных со статистически значимо более высокой ФВ.

Максимальная частота оправданных срабатываний ИКД отмечается при сочетании генетической и воспалительной при-

роды ДКМП (45,2%), отсутствие шоков – при изолированном миокардите (при условии проведения базисной терапии у большинства больных). Устойчивая ЖТ при адекватно леченном миокардите требует исключения генетической этиологии аритмии.

Предикторами ВСС/оправданных срабатываний дефибрилляторов является ЖТ (устойчивая/неустойчивая). В качестве дополнительных предикторов оправданных срабатываний ИКД могут также использоваться ЭКГ-маркеры: снижение вольтажа комплексов QRS и отсутствие гипертрофии ЛЖ.

Литература / References

1. Pasquale Losurdo, Davide Stolfo, Marco Merlo, Giulia Barbati, Marco Gobbo, Marta Gigli, et al. Early arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2016;2(5):535–543. DOI: 10.1016/j.jacep.2016.05.002.
2. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. Киев: Киев плюс; 1999:424 [Amosova E.N. Cardiomyopathies. Kiev: Kiev plus; 1999:424] (In Russ.).
3. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: нац. рук. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008:687 [Belenkov U.N., Oganov R.G. Cardiology: national clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008:687] (In Russ.).
4. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Донников А.Е., Кадочникова В.В., и др. Дилатационная кардиомиопатия как клинический синдром: опыт нозологической диагностики с использованием биопсии и подходы к лечению. *Терапевтический архив*. 2011;83(9):41–48 [Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A., Sedov V.P., Donnikov A.E., Kadochnikova V.V., et al. Dilated cardiomyopathy as clinical syndrome: experience with nosological diagnostics with biopsy and treatment approaches. *Terapevticheskiy arkhiv*=*Therapeutic Archive*. 2011;83(9):41–48] (In Russ.).
5. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E., Adler Y., Anastasakis A., Böhm M., 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 Jun. 14;37(23):1850–1858. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727.
6. Castelli G., Fornaro A., Ciaccheri M., Dolara A. Improving survival rates of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Tuscany over 3 decades: impact of evidence-based management. *Circ. Heart Fail*. 2013;6(5):913–921. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000120.
7. Morentin B., Audicana C. Population-based study of out-of-hospital sudden cardiovascular death: incidence and causes of death in middle-aged adults. *Rev. Esp. Cardiol*. 2011;64(1):28–34. DOI: 10.1016/j.recresp.2010.07.002.
8. Merlo M., Pivetta A., Pinamonti B. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur. J. Heart Fail*. 2014;16(3):317–324. DOI: 10.1002/ehf.16.
9. Elliott P., Charron P., Blanes J.R. European cardiomyopathy pilot registry: EURObservational research programme of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2016;37(2):164–173. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv497.
10. Køber L., Thune J.J., Nielsen J.C. defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2016;375(13):1221–1230. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029.
11. Wolff G., Lin Y., Karathanos A. Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Res. Cardiol*. 2017;106(7):501–513. DOI: 10.1007/s00392-017-1079-0.
12. Akl T., Lafferty J. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention in patients with nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Ther*. 2017;35(3):e12253. DOI: 10.1111/1755-5922.12253.

13. Cavalcanti R., Aboul-Hosn N., Morales G., Abdel-Latif A. Implantable cardioverter defibrillator for the primary prevention of sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Angiology*. 2018;69(4):297–302. DOI: 10.1177/0003319717710851.
14. Schliamser J.E., Kadish A.H., Subacius H., Shalaby A., Schaechter A., Levine J., et al. Significance of follow-up left ventricular ejection fraction measurements in the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial (DEFINITE). *Heart Rhythm*. 2013;10(6):838–846. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.02.017.
15. Stavrakis S., Asad Z., Reynolds D. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2017;28(6):659–665. DOI: 10.1111/jce.13204.
16. Goldberger J.J., Subacius H., Patel T. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;63(18):1879–1889. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.021.
17. Grimm W., Timmesfeld N., Efimova E. Left ventricular function improvement after prophylactic implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Europace*. 2013;15(11):1594–1600. DOI: 10.1093/europace/eut097.
18. Madhavan M., Waks J.W., Friedman P.A. Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator generator replacement for primary prevention of sudden cardiac death. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2016;9(3):e003283. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003283.
19. 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):32–83. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003283.
20. Pavlicek V., Kindermann I., Wintrich J., Mahfoud F., Klingel K., Böhm M., et al. Ventricular arrhythmias and myocardial inflammation: Long-term follow-up of patients with suspected myocarditis. *Int. J. Cardiol*. 2019 Jan. 1;274:132–137. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.142.
21. Safak E., D'Ancona G., Schultheiss H.P., Kühl U., Kische S., Kaplan H., et al. Shocks after implantable cardioverter-defibrillator implantation in idiopathic cardiomyopathy patients: a myocardial biopsy study. *Heart Vessels*. 2018;33(2):205–211. DOI: 10.1007/s00380-017-1041-0.
22. Perazzolo Marra M., De Lazzari M., Zorzi A., Migliore F., Corrado D. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):856–863. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.01.014.
23. Halliday B., Gulati A., Ali A., Guha K., Newsome S., Arzanauskaitė M., et al. Association between Midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2017;135(22):2106–2115. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026910.
24. Di Marco A., Anguera I., Schmitt M. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):28–38. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.017.

Информация о вкладе авторов

Соловьева Е.А. — подготовка текста, выполнение исследования, статистическая обработка.

Благова О.В. — редактирование текста, планирование исследования, анализ.

Сведения об авторах

Соловьева Елена Анатольевна*, аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0003-2651-2111.

E-mail: funtova.2014@mail.ru.

Благова Ольга Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-5253-793X.

E-mail: blagovao@mail.ru.

Седов Всеволод Парисович, д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0003-2326-9347.

E-mail: vps52@mail.ru.

Коган Евгения Александровна, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-4197-9732.

E-mail: koganavg@gmail.com.

Заклязьминская Елена Валерьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией медицинской генетики, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского. ORCID 0000-0002-6244-9546.

E-mail: helenezak@gmail.com.

Седов В.П. — отбор пациентов в исследование, контроль в динамике.

Коган Е.А. — морфологическая диагностика у пациентов, включенных в исследование.

Заклязьминская Е.В. — генетическое консультирование и диагностика, повлиявшие на результаты исследования.

Information about the authors

Elena A. Solovyeva*, Graduate Student, Department of Faculty Therapy No. 1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID 0000-0003-2651-2111.

E-mail: funtova.2014@mail.ru.

Olga V. Blagova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy No. 1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID 0000-0002-5253-793X.

E-mail: blagovao@mail.ru.

Vsevolod P. Sedov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID 0000-0003-2326-9347.

E-mail: vps52@mail.ru.

Evgeniya A. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID 0000-0002-4197-9732.

E-mail: koganavg@gmail.com.

Elena V. Zaklyazminskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Medical Genetics Laboratory, Petrovsky National Research Center of Surgery (Moscow). ORCID 0000-0002-6244-9546.

E-mail: helenezak@gmail.com.

Поступила 18.03.2019
Received March 18, 2019