

**Куликова Ольга Викторовна**

**Клинико-инструментальные характеристики и генетическая  
структура семейной формы некомпактного миокарда левого  
желудочка**

3.1.20. – Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в отделе клинической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

д.м.н., профессор, член-корр. РАН

**Драпкина Оксана Михайловна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России, г. Москва

**Жиров Игорь Витальевич**

доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики института подготовки кадров высшей квалификации и профессионального образования ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, г. Москва

**Аверина Ирина Ивановна**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, стр.3) и на сайте [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Бочкарева Елена Викторовна**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВНП	— варианты нуклеотидной последовательности
ВПС	— врожденный порок сердца
ГТ	— гипертрофический фенотип
ДИ	— доверительный интервал
ДТ	— дилатационный фенотип
ИМТ	— индекс массы тела
ИНМ <sub>н</sub> ФВ	— изолированный некомпактный миокард со сниженной фракцией выброса
ИНМ <sub>с</sub> ФВ	— изолированный некомпактный миокард с сохранной фракцией выброса
КДО	— конечный диастолический объем
КДР	— конечный диастолический размер
ЛЖ	— левый желудочек
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НМ	— некомпактный миокард
НМЛЖ	— некомпактный миокард левого желудочка
ТМЖП	— толщина межжелудочковой перегородки
ТЭО	— тромбоэмболические осложнения
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России
ФВ	— фракция выброса
ФП	— фибрилляция предсердий
ХМ-ЭКГ	— суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭхоКГ	— эхокардиография
NT-proBNP	— N- концевой мозговой натрийуретический пептид
НУНА	— Нью - Йоркская ассоциация сердца

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** НМЛЖ – это гетерогенное заболевание миокарда, в основе которого лежит двухслойное строение миокарда. Один слой представлен компактным миокардом, другой слой представляет собой губчатую структуру с множественными трабекулами и межтрабекулярными карманами, сообщающимися с полостью ЛЖ. Данное заболевание представляет большую проблему в кардиологии вследствие высокой смертности и наличия серьезных осложнений. Согласно литературным данным, распространенность заболевания колеблется в пределах 0,03% до 0,26% (Aras D, et al., 2019), однако, учитывая проблему гипо- и гипердиагностики НМ, эти данные носят весьма спорный характер. Распространенность НМ долгое время была недооценена из-за отсутствия достаточных знаний о данной кардиомиопатии и ее сходства с другими заболеваниями миокарда: гипертрофической кардиомиопатией, дилатационной кардиомиопатией, а также в связи с недостаточным качеством визуализирующих методик.

В настоящее время все больше вопросов возникает по поводу гипердиагностики заболевания, поскольку достаточно часто выраженную трабекулярность и ложные хорды ошибочно принимают за НМ. Клиническая картина некомпактной кардиомиопатии различна: выявляют как бессимптомные формы, так и варианты с прогрессирующим течением заболевания, проявляющиеся в виде тяжелой сердечной недостаточности, ТЭО, желудочковых нарушений ритма сердца, в некоторых случаях заболевание дебютирует с развития внезапной сердечной смерти (Brescia S, et al., 2013; Towbin J, 2010). Прогноз заболевания у пациентов с некомпактной кардиомиопатией достаточно вариабелен: зависит от наличия сопутствующей патологии, возраста дебюта заболевания, наследственных факторов. В клинических исследованиях взрослого населения отмечался высокий риск желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у пациентов с диагностированным НМ — 47% пациентов умирают в течение 6 лет с момента постановки диагноза (Caliskan K, et al., 2012).

Учитывая наследственный характер заболевания, представляет большой интерес выявление семейных форм НМ. Семейные случаи НМ описаны примерно в 26-64% от всех случаев некомпактной кардиомиопатии (Caliskan K, et al., 2012; Hoedemaekers Y, et al., 2010; Waning V, et al., 2019). В то же время, при генетическом тестировании семейных форм некомпактной кардиомиопатии, патогенные мутации в уже известных генах, связанных с заболеванием, выявляются только в половине случаев. Это свидетельствует о наличии других, неизученных генов, связанных с данной патологией, что требует дополнительного исследования. Кроме того, до настоящего

времени остаются мало изученными варианты клинического течения заболевания, в частности семейные формы НМЛЖ.

**Цель исследования:** изучить клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности семейной формы некомпактного миокарда левого желудочка.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клиническую картину и особенности ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с семейной формой НМЛЖ на основании результатов комплексного клинико-инструментального обследования.
2. Провести молекулярно-генетический скрининг у пробандов и их родственников на выявление патогенных или вероятно-патогенных ВНП в генах, связанных с развитием НМЛЖ.
3. Провести расширенный молекулярно-генетический скрининг у пробандов и их родственников на выявление патогенных или вероятно-патогенных ВНП в генах, связанных с развитием других типов моногенных кардиомиопатий и каналопатий.
4. Сопоставить типы ремоделирования миокарда, фенотипические проявления и ВНП в генах, ассоциированных с развитием НМЛЖ.

**Научная новизна.**

Впервые проведено комплексное клинико-инструментальное и генетическое исследование пациентов с семейной формой НМЛЖ, в рамках которого определены клинические, морфологические и генетические особенности пациентов с семейной формой НМЛЖ.

Впервые выделены следующие фенотипы заболевания: ДТ, ИНМсФВ, ИНМнФВ, ГТ, сочетание ДТ+ГТ, НМЛЖ+ ВПС.

Обозначены основные клинические проявления НМЛЖ, определяющие тяжесть заболевания. Проанализированы факторы, влияющие на развитие ТЭО.

Впервые проведено секвенирование экзонов генов у пациентов с семейной формой НМЛЖ. Выявлены новые гены (*DES*, *DSG2*, *ALPK3*, *VCL*, *RBM20*) и ВНП в них, ответственные за развитие НМЛЖ, ранее не описанные при данной патологии.

**Теоретическая и практическая значимость работы.**

Учитывая возрастающую частоту выявления НМ, теоретическую и практическую значимость представляет получение данных об информативности комплекса инструментальных и лабораторных методов исследования в диагностике НМЛЖ.

Результаты исследования подчеркивают необходимость проведения семейного кардиологического и молекулярно-генетического скрининга у лиц с НМЛЖ. Информация о новых генах и ВНП, связанных с развитием НМЛЖ, имеет

теоретическое значение для дальнейших исследований в области генетики кардиомиопатий.

Выделение шести фенотипов НМЛЖ и оценка клинических проявления в этих группах позволяет предположить возможное течение и прогноз заболевания. Кроме того, полученные клинические данные о наличии осложнений у пациентов с семейными формами НМЛЖ позволят в будущем спланировать проспективные исследования у данной категории больных.

#### **Методология и методы исследования**

Настоящая работа является одномоментным исследованием с ретроспективным анализом. Объект исследования: пациенты с НМЛЖ, с доказанной семейной формой НМЛЖ (наличие  $\geq 1$  родственника с признаками НМЛЖ) и родственники пациентов. Для решения поставленных задач использовался комплекс аналитических, клинико-инструментальных и статистических методов. Основными методами являлись: анкетирование по специально разработанной анкете, построение родословных, ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ сердца, секвенирование экзонов генов, ответственных за развитие НМЛЖ и других кардиомиопатий.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Среди пациентов с семейной формой НМЛЖ выявлены следующие фенотипы: ДТ, ГТ, ИНМсФВ, ИНМнФВ, сочетание ГТ+ДТ, НМЛЖ+ВПС.
2. Клиническая картина семейной формы НМЛЖ вариабельна: встречаются пациенты с тяжелыми клиническими проявлениями (хроническая сердечная недостаточность, наджелудочковые и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, ТЭО) и бессимптомные формы.
3. Проведение молекулярно-генетического скрининга пробандов и ближайших родственников, включающего гены, ранее описанные при НМЛЖ, позволило выявить генетическую природу заболевания более, чем в 50% случаев. При проведении расширенного молекулярно-генетического скрининга у пробандов и их родственников, были выявлены патогенные или вероятно-патогенные ВНП в 5 генах (*DES*, *DSG2*, *ALPK3*, *VCL*, *RBM20*), что может свидетельствовать об их связи с развитием НМЛЖ.
4. При сопоставлении типов ремоделирования миокарда и ВНП в генах *TTN*, *MYH7*, *MYBPC3*, *TPM1*, *TBX1*, *ACTIN*, *FLNC*, *PRDM16*, *DES*, *DSG2*, *ALPK3*, *VCL*, *RBM20*, установлено, что конкретный патогенный вариант может приводить к развитию различных фенотипов заболевания, при этом клиническая картина может быть различна в рамках одной семьи.

**Апробация диссертации** состоялась 1 июля 2021г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Результаты исследования были представлены на Европейском конгрессе по профилактической медицине «Europrevent» (Lisbon, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности «Heart Failure» (online, 2020), Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2021).

**Личный вклад автора** заключался в клиническом обследовании пациентов, проведении анкетирования по специально разработанной для данного исследования унифицированной анкете, построении родословных, биобанкировании образцов крови, обработке полученных клиничко-инструментальных данных и анализе амбулаторных карт и выписок из историй болезни пациентов. Автором осуществлено формирование базы данных, систематизация и аналитическая работа с базой данных. Подготовлены статьи и доклады по материалам исследования.

**Публикации.** По теме диссертации опубликована 21 научная работа, из них 15 статей, в журналах Перечня ВАК, в том числе 14 статей в журналах, включенных в международные базы цитирования Scopus и Web of Science и 6 тезисов.

**Внедрение.** Результаты исследования внедрены в практическую работу 1 кардиологического отделения и клиничко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 145 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 122 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 26 рисунками.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование выполнено на базе отдела клинической кардиологии и лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Протокол исследования, образцы первичной медицинской документации и информированного согласия одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. В одномоментное исследование с ретроспективным анализом (рисунок 1) было включено 34 пробанда, наблюдавшихся в регистре «Некомпактный миокард левого желудочка», с доказанной семейной формой НМ, а также родственники пробандов первой и второй линии родства, согласившиеся принять участие в исследовании (n=84).

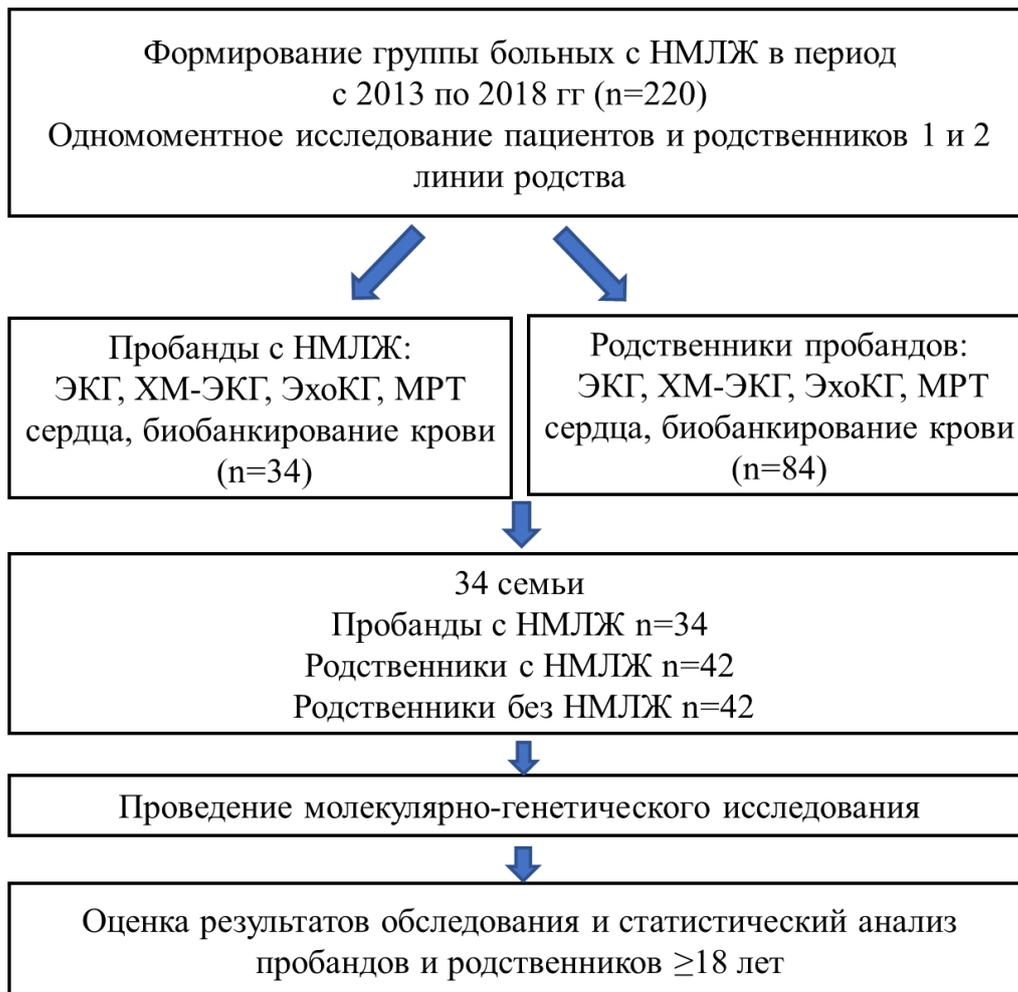


Рис. 1 Дизайн исследования.

**Критерии включения:** пациенты обоих полов в возрасте  $\geq 18$  лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, с признаками НМЛЖ по данным ЭхоКГ ( $\geq 1$  критериев НМЛЖ (Jenni R, et al., 2001; Stollberger C, et al., 2002; Chin T, et al., 1990), с наличием одного и более родственников с  $\geq 1$  ЭхоКГ критериями НМЛЖ.

**Критерии не включения:** отказ от участия в исследовании.

**Общеклиническое обследование** включало сбор анамнеза, жалоб, изучение медицинской документации (выписные эпикризы, амбулаторные карты, протоколы проведенных исследований), антропометрические измерения (рост, масса тела, ИМТ), физикальный осмотр, проведение теста шестиминутной ходьбы.

#### **Инструментальные и лабораторные методы исследования**

ЭКГ регистрировали в 12 отведениях на приборе Schiller Cardiovit AT 10 plus (Швейцария) по стандартной методике.

ХМ-ЭКГ в течение 24 часов было выполнено на приборе Astrocard, ЗАО Медитек (Россия).

ЭхоКГ проводилась на приборе Phillips Medical Systems IE-33 (Германия) по стандартному протоколу. Были зарегистрированы изображения в В- и М-режимах. Подробно была проведена оценка структуры миокарда. ФВ ЛЖ определялась по методу Симпсона. В парастернальной позиции по короткой оси в конце диастолы проводился расчет соотношения между расстоянием от эпикарда до основания трабекул (X) и расстоянием от эпикарда до верхушки трабекул (Y) (Критерий Chin). Из этой же позиции в конце систолы оценивалось наличие или отсутствие двухслойной структуры миокарда, наличие трабекул и кровотока между ними и соотношение толщины некомпактного слоя к толщине компактного (критерий Jenni). Оценивалось наличие >3 трабекул, визуализируемых во время диастолы и расположенных апикально по отношению к папиллярным мышцам, наличие межтрабекулярных пространств, сообщающихся с полостью ЛЖ (критерий Stollberger). Также проводились оценка степени выраженности НМ и локализация зон НМ.

МРТ сердца с контрастированием выполнялось на аппарате Siemens Magnetom Avanto 1.5T (Германия). Использовался стандартный протокол МРТ сердца с определением всех размеров камер сердца. Помимо оценки общепринятых критериев (Petersen S, et al., 2005; Jacquier A, et al., 2010; Grothoff M, et al., 2012), были проанализированы 17 сегментов миокарда в двухкамерной проекции по короткой оси с оценкой отношения компактного слоя к некомпактному, а также с оценкой наличия фиброза миокарда в каждом из сегментов.

**Лабораторные методы исследования.** Выполнялся общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой показателей: общий белок, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, общий билирубин, мочевины, креатинин, мочевая кислота, калий, натрий, креатинфосфокиназа, NT-proBNP; коагулограмма с оценкой активированного частичного тромбoplastинового времени, тромбинового времени, антитромбина III, международного нормализованного отношения, D-димера.

Всем пациентам выполнялось генетическое тестирование на кардиопанели (секвенирование генов, ответственных за развитие НМЛЖ и других кардиомиопатий) и биоинформационный анализ. Секвенирование выполнялось на секвенаторах Illumina HiSeq 1500 (Illumina, США), Illumina Nextseq550 (Illumina, США), Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США). Биоинформатический анализ: парные чтения, полученные после секвенирования, были предоставлены для анализа в формате fastq. Оценка качества чтений была проведена с помощью программы FastQC, после чего были удалены с конца каждого чтения нуклеотиды, вероятность ошибки в которых была более 1 на 100, при помощи программы Trimmomatic. Прошедшие процедуру фильтрации пары

чтений были картированы на геном человека версии hg19, в качестве картировщика выбрана программа bwa mem. Удаление дублированных чтений осуществлено с помощью программы samtools. В результате для каждого пациента был получен BAM файл, содержащий информацию об уникальных чтениях, картированных на референсный геном (GRCh37). Неточности выравнивания в областях вставок и делеций были устранены при помощи программы GATK, также с помощью GATK проводили поиск ВНП в рамках целевых участков генома. В результате для каждого пациента были получены файлы, содержащие список ВНП, их координаты, данные о покрытии и прочие характеристики. Найденные ВНП были проаннотированы с помощью программы ANNOVAR. Определение патогенности и приоритизация ВНП — в финальный анализ включались варианты, находящиеся в двух группах генов: 1 группа — 66 генов, ранее связанных с развитием НМЛЖ и 2 группа дополнительно 122 гена, связанных с развитием других кардиомиопатий. Для определения патогенности найденных ВНП в генах, ранее не описанных при НМЛЖ, проводился функциональный анализ *in vitro*.

**Статистический анализ** проведен при помощи статистического пакета Statistica 6.0 и среды анализа данных R 3.6.2. Если значение коэффициента непараметрической асимметрии Пирсона для унимодального непрерывного параметра было меньше 0,2, то распределение считалось незначительно отклоняющимся от нормального и параметр описывался средним и стандартным отклонением. Если упомянутые условия нарушались, то для параметра приводились медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка различий между двумя независимыми выборками проводилась критерием Манна-Уитни или критерием Фишера. Оценка различий между тремя и более независимыми выборкам проводилась критерием Крускала-Уоллиса или точным критерием Фишера. При множественных сравнениях применялась поправка Бенъямини-Хохберга. Анализ ассоциации количества пораженных сегментов с рядом параметров проведен в модели линейной регрессии с поправкой на пол, возраст, ИМТ, уровень общего холестерина и семью. Поправка на семью сделана в рамках модели случайных эффектов. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 34 пробанда и 84 родственника, выявлено 34 семьи с семейной формой НМЛЖ (всего 118 человек). Из них 42 (36%) родственника были без эхокардиографических признаков НМЛЖ, у 76 (64%) пациентов был подтвержден

диагноз НМЛЖ. При этом 26 пациентов из 118 были несовершеннолетними — 7 (5%) здоровых и 18 (16%) больных, результаты их обследования не были включены в анализ.

Учитывая различия в фенотипических проявлениях НМЛЖ и отсутствие единой классификации, все пациенты были разделены по следующим фенотипам (рисунок 2):

- ДТ при наличии КДР >5,6 см,
- ГТ при наличии толщины межжелудочковой перегородки  $\geq 1,3$  см,
- сочетание ДТ+ГТ — при КДР >5,6 см в сочетании с толщиной межжелудочковой перегородки  $\geq 1,3$  см,
- ИНМсФВ при наличии нормальных размеров камер сердца, НМ и ФВ ЛЖ >50% по данным ЭхоКГ,
- ИНМнФВ при наличии признаков НМ, сохранных полостях сердца и при снижении ФВ ЛЖ <50%,
- Сочетание НМЛЖ с ВПС.

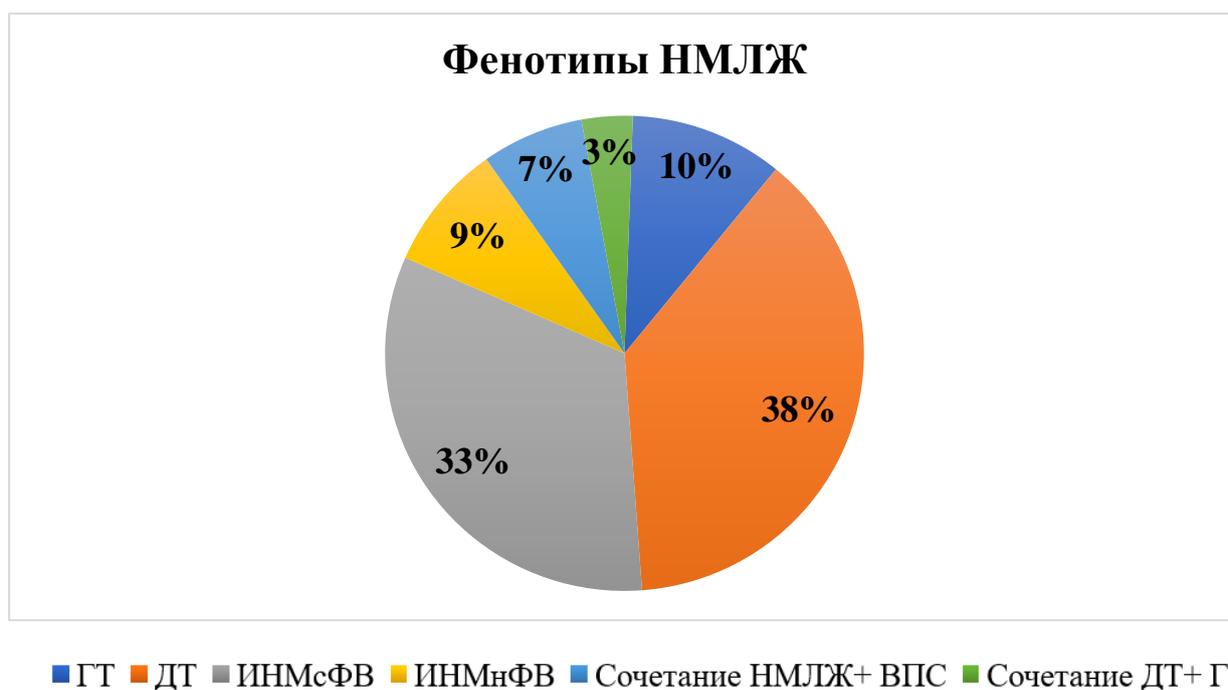


Рис. 2 Распределение фенотипов НМЛЖ у пациентов с семейной формой НМЛЖ.

**Тромбоэмболические события** были зарегистрированы у 10 (18,5%) из 58 пациентов. 5 (9,2%) пациентов перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, у 2 (3,7%) имелась тромбоэмболия легочной артерии, у 8 (10,6%) верифицирован тромбоз полости ЛЖ. При этом у 3 пациентов с подтвержденным острым нарушением мозгового кровообращением были выявлены тромбы в полости ЛЖ, у 2 пациентов с ДТ диагностирована тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз полости ЛЖ.

При оценке факторов риска развития ТЭО были рассмотрены такие показатели, как сниженная ФВ, ФП, наличие миокардита. У 2 (20%) пациентов был диагностирован и подтвержден миокардит, у 3 (30%) пациентов с любыми ТЭО была верифицирована ФП, у 9 (90%) пациентов была выявлена сниженная ФВ ЛЖ  $31,6 \pm 9,7\%$ . При этом ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  была у 53,0% с ТЭО и лишь у 4,7% без ТЭО (рисунок 3). У 1 пациентки был диагностирован только миокардит, другие факторы риска отсутствовали, сочетание ФП и сниженной ФВ было выявлено у 2 пациентов, и у 1 пациента выявлены все 3 фактора риска.

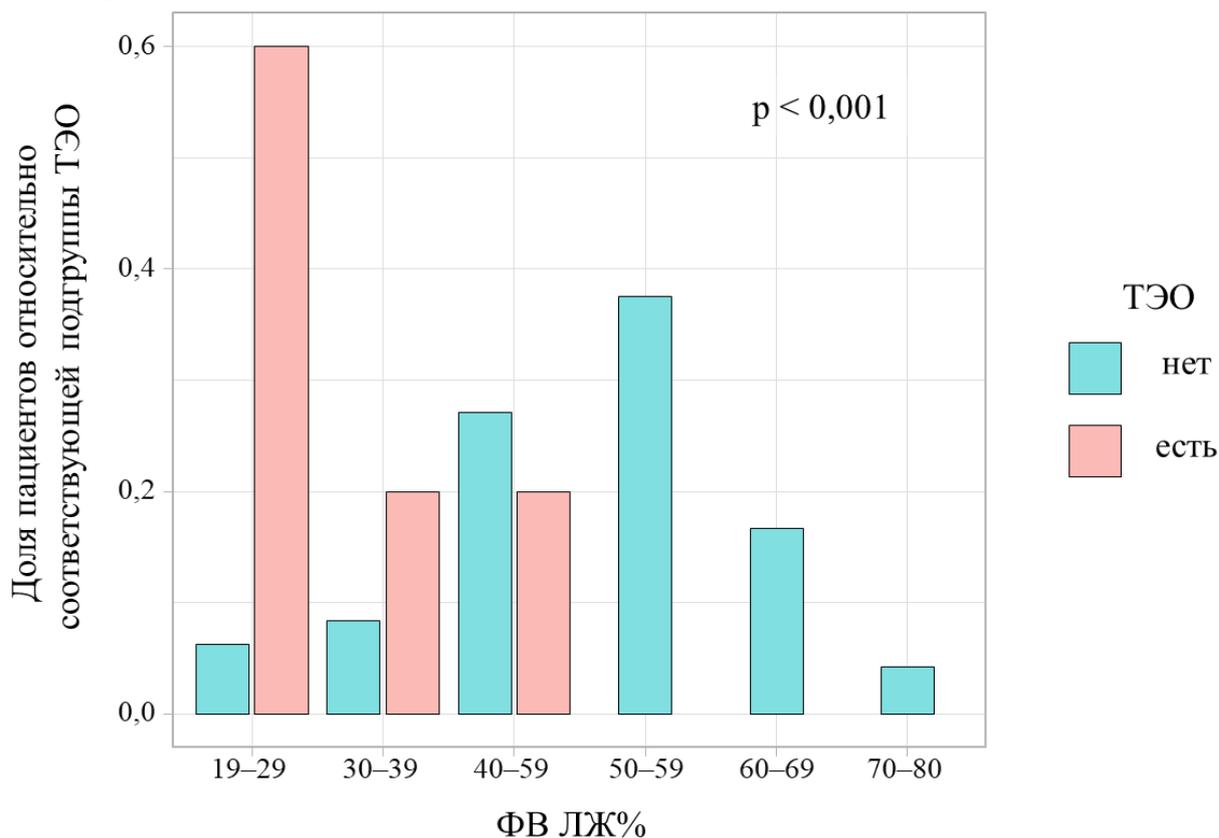


Рис.3 Распределение пациентов с наличием и отсутствием ТЭО в зависимости от величины ФВ ЛЖ.

В дальнейшем были проанализированы пациенты с ТЭО в зависимости от фенотипов заболевания. К ДТ были отнесены 8 (80%) пациентов из 10 и 2 (20%) пациентов имели сочетание ДТ+ГТ, в связи с чем было выдвинуто предположение, что развитие ТЭО, вероятно, связано со снижением ФВ ЛЖ. Также были проанализированы данные МРТ и ЭхоКГ, а именно корреляция количества пораженных сегментов и степень выраженности некомпактного слоя с развитием ТЭО. Статистически значимой корреляции не отмечено, что возможно связано с небольшим размером выборки пациентов с ТЭО.

**Нарушения ритма сердца** были верифицированы у 43 (79,6%) пациентов. Следует отметить, что у многих пациентов отмечалось сочетание различных типов аритмий. Только наджелудочковая экстрасистолия была выявлена у 7 (16,2%) пациентов из 43, желудочковая экстрасистолия у 4 (9,3%), у 1 (2,3%) выявлена только ФП. В остальных случаях отмечалось сочетание разных форм нарушений ритма сердца. Из желудочковых нарушений ритма сердца чаще всего была верифицирована желудочковая экстрасистолия. Желудочковая тахикардия была зарегистрирована у пациентов с ДТ, ГТ, сочетанием ДТ+ГТ. У одного пациента с сочетанием НМЛЖ и ВПС была выявлена фибрилляция желудочков.

При анализе ЭКГ обращало внимание отсутствие специфических критериев, позволяющих заподозрить наличие НМЛЖ. Однако, в ряде случаев на ЭКГ были выявлены следующие изменения: патологический зубец Q, депрессия сегмента ST, признаки гипертрофии миокарда, частая экстрасистолия.

**Сердечная недостаточность** была выявлена у 37 (68,5%) пациентов на основании результатов ЭхоКГ и определения уровня NT-proBNP. Сердечная недостаточность I стадии диагностирована у 11 (30%), 2а стадии у 19 (51%) пациентов и 2б стадии у 7 (19%). Наиболее часто был выявлен II функциональный класс по NYHA, самый высокий уровень NT-pro-BNP ( $2730,50 \pm 1590,5$  пг/мл) отмечен у пациентов с ДТ, что объясняет тяжелое течение заболевания в данной группе.

Также у пациентов с семейной формой НМЛЖ был выполнен сравнительный анализ всех изучаемых показателей между различными фенотипами (таблица 1). Видно, что статистически значимые различия между фенотипами наблюдались в отношении ТЭО, функционального класса сердечной недостаточности, уровня NT-proBNP, эхокардиографических параметров таких, как ФВ, КДО, КДР, а также МРТ параметров таких, как количество пораженных сегментов, индексированная масса НМ, наличие фиброза.

Таблица 1

## Клинико-инструментальные и лабораторные показатели у пациентов с различными фенотипами НМЛЖ

Показатель	ДТ (n=22)	ГТ (n=6)	ДТ+ГТ (n=4)	ВПС+НМ (n=2)	ИНМсФВ (n=19)	ИНМнФВ (n=5)	p*
ТЭО, n (%)	8 (36,4)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,017
NYHA класс	2,0 [1,0; 2,0]	1,00 [1,00; 1,75]	2,0 [0,75; 2,00]	2,0 [1,5; 2,5]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001
ФВ (%)	34,94 [26,59; 45,24]	59,83 [54,18; 68,19]	38,61 [33,31; 43,02]	57,41 [56,71; 58,12]	58,45 [55,38; 64,76]	47,01 [42,74; 48,28]	<0,001
КДО (мл)	173,00 [154,75; 226,00]	114,00 [101,75; 124,00]	140,50 [125,75; 169,50]	181,50 [153,25; 209,75]	107,0 [94,0; 120,0]	117,0 [117,0; 125,0]	<0,001
КДР (мм)	62,00 [57,00; 67,50]	48,00 [44,75; 51,25]	58,00 [57,75; 59,50]	57,50 [52,75; 62,25]	51,00 [47,50; 53,00]	53,00 [52,00; 54,00]	<0,001
Индексированная масса НМ (г/м <sup>2</sup> )	22,80 [17,90; 30,62]	16,50 [13,75; 17,75]	22,50 [20,75; 28,00]	22,00 [21,00; 23,00]	12,00 [9,00; 14,25]	18,00 [13,30; 19,00]	0,004
Количество сегментов НМ, n	7,00 [6,00; 9,00]	2,00 [1,00; 3,75]	8,00 [6,75; 9,25]	10,50 [10,25; 10,75]	6,50 [3,75; 9,25]	8,00 [7,00; 9,00]	0,016
Наличие фиброза (1-есть; 0-нет)	0,00 [0,00; 0,00]	1,00 [0,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,002
NT-proBNP (пг/мл)	2730,50 [1680,50; 4320,00]	482,50 [116,25; 1110,50]	442,50 [151,25; 1390,00]	637,50 [589,25; 685,75]	31,00 [24,50; 79,00]	25,00 [10,00; 90,00]	<0,001

\* р-значение, поправленное на множественное сравнение методом Бенъямини-Хохберга

Далее была проанализирована зависимость количества пораженных сегментов с ФВ ЛЖ (таблица 2)

Таблица 2

Связь ФВ ЛЖ и количества сегментов НМ по данным регрессионного анализа

Модели линейной регрессии	Коэффициент	ДИ	p
Без поправок	-0,93	(-2,21– 0,35)	0,151
С поправкой на пол и возраст	-1,66	( -3,16 – -0,15)	0,032
С поправкой на пол, возраст, ИМТ, общий холестерин	-1,80	( -3,35 – -0,26)	0,023
Все предыдущие поправки в сочетании с поправкой на семейный анамнез	-1,96	(-3,71 – -0,38)	0,015

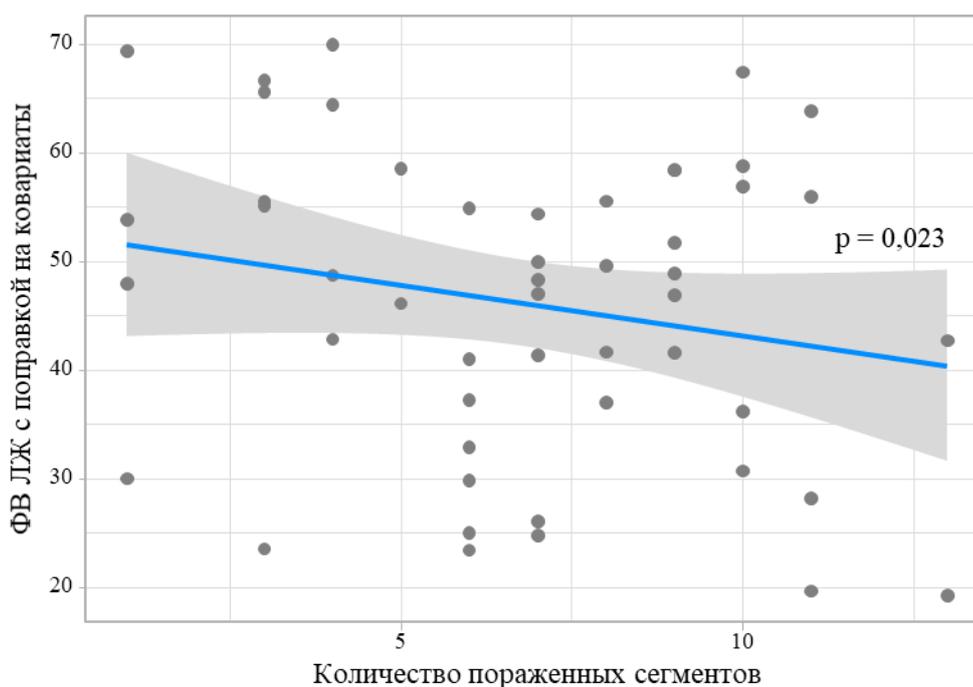


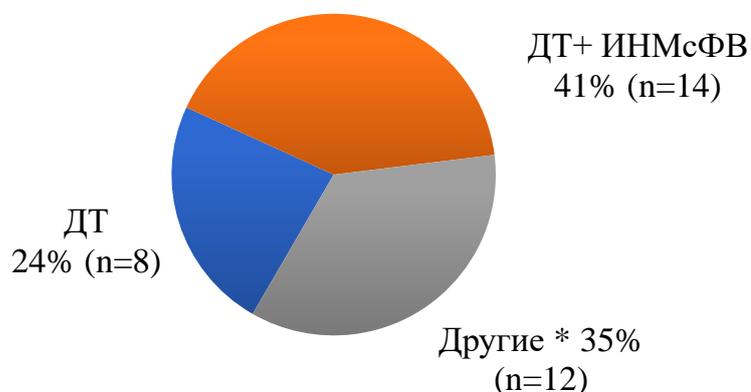
Рис. 4 Ассоциация количества сегментов НМ и ФВ ЛЖ с поправкой на пол, возраст и общий холестерин.

Из таблицы 3 и рисунка 4 видно, что число пораженных сегментов значимо ассоциировано с величиной ФВ. Чем больше число пораженных НМ сегментов, тем ниже ФВ, причем это связь сохраняется при поправке на коварианты.

### Разнообразие фенотипов в семьях с НМЛЖ

При детальном изучении отдельных семей обращает внимание наличие различных сочетаний фенотипов в одной семье (рисунок 5). Наиболее распространенным сочетанием является сочетание ДТ и ИНМсФВ, причем довольно

часто заболевание присутствует только у одного родственника, однако, встречаются семьи с наличием заболевания у 3 и более членов семьи.



\* Другие (n=12); ГТ+ ИНМсФВ + сочетание ДТ+ГТ; ДТ + ГТ; ДТ + сочетание с ВПС; ИНМнФВ; ДТ+ ГТ+ ИНМнФВ; ИНМсФВ; ГТ+ сочетание ДТ+ГТ; ИНМсФВ + сочетание с ВПС

Рис. 5 Сочетание фенотипов НМЛЖ в семьях.

**Результаты ЭхоКГ.** При оценке локализации зон НМЛЖ наиболее часто поражение НМ было выявлено в области верхушки (n=50) и боковой стенки (n=41) ЛЖ, реже НМ встречался по передней (n=13), задней стенке (n=13) и в перегородке (n=8) ЛЖ. Наибольшую группу больных составили пациенты с сочетанием НМ в области верхушки и боковой стенки (n=22). Изолированно верхушка был поражена у 7 пациентов, верхушка, боковая и задняя стенка- у 8 пациентов.

**Результаты МРТ сердца.** При детальном рассмотрении пациентов по типам ремоделирования с использованием более чувствительных критериев НМ, меньший процент индексированной массы НМ выявлен в группе с ИНМсФВ, что в свою очередь может объяснять благоприятное течение заболевания в данной группе (таблица 1). В группе с гипертрофическим типом процентное соотношение массы НМ к общей массе миокарда составило  $16,5 \pm 2,5\%$ , что меньше порогового значения ( $>25\%$ ), и вероятно связано с наличием значимой гипертрофии миокарда ЛЖ-ТМЖП  $18,7 \pm 5,4$  мм.

**Результаты молекулярно-генетического исследования.** Молекулярно-генетическое тестирование проводилось пробандам и всем родственникам, которые согласились пройти данное обследование, включая и здоровых родственников. По

данным проведенного обследования в 25 (70,5%) семьях были выявлены ВНП в генах, которые могут быть ответственны за развитие НМЛЖ (рисунок 6).

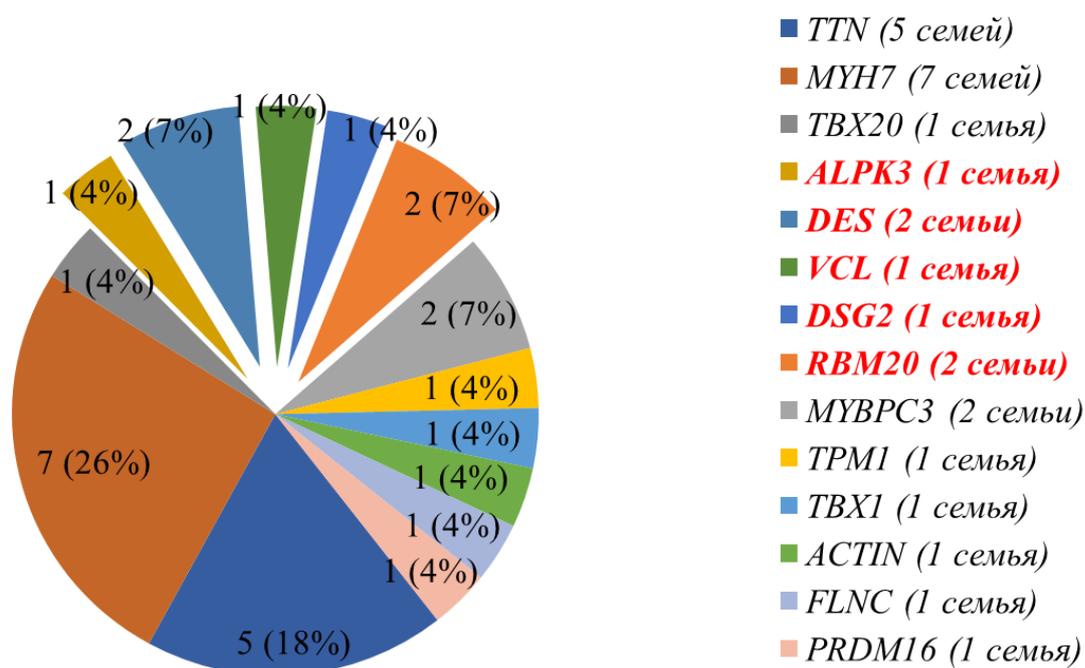


Рис. 6 Выявленные ВНП в генах у пациентов с семейной формой НМЛЖ (красным цветом выделены гены, ранее не описанные при НМЛЖ).

В 19 (55,3%) семьях были найдены ВНП в генах, связанных с развитием НМЛЖ (*TTN*, *MYH7*, *MYBPC3*, *TPM1*, *TBX1*, *ACTIN*, *FLNC*, *PRDM16*). В 6 (17,6%) семьях были выявлены новые гены (*DES*, *DSG2*, *ALPK3*, *VCL*, *RBM20*) и ВНП в них, ранее не описанные при данной патологии.

Для подтверждения патогенности найденных ВНП в генах *DES* и *DSG2* было выполнено функциональное исследование *in vitro*. Для патогенного варианта *DES*-p.Q113\_L115del была выполнена трансфекция клетки SW13 плазмидой, несущей *DES*-c.336\_344del и помеченной флуоресцентным белком. Эта клеточная линия не экспрессирует эндогенный десмин или какой-либо другой цитоплазматический белок. В клетках трансфицированных десмином дикого типа, были обнаружены типичные нити (рисунок 7) с нормальной функцией белка. Напротив, в клетках трансфицированных мутантной плазмидой десмина были обнаружены аномальные агрегаты цитоплазматического десмина разного размера, приводящих к аномальной структуре белка.

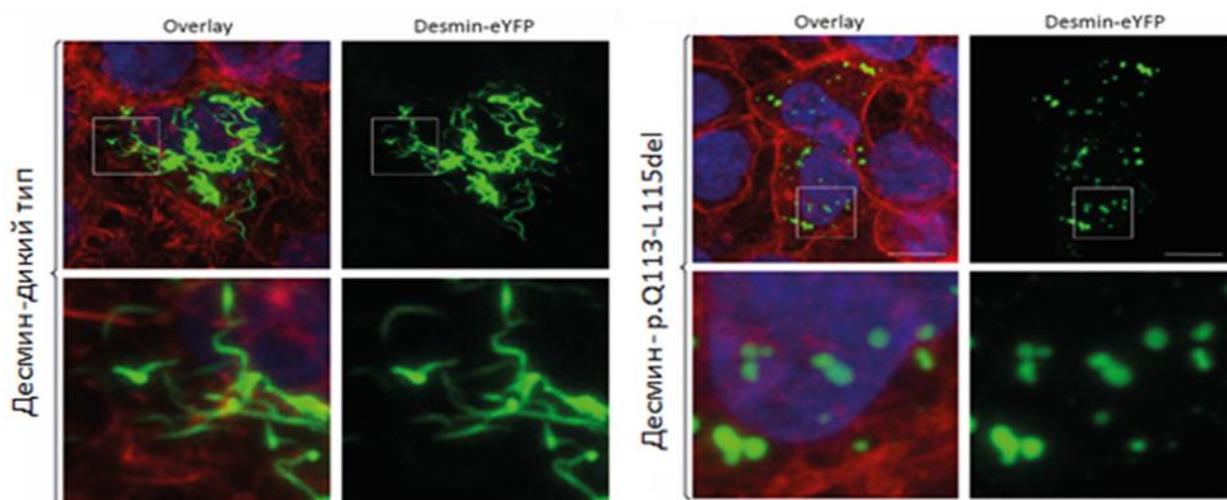


Рис. 7 Функциональный анализ *in vitro* с диким типом десмина и патогенным вариантом *DES*-p.Q113\_L115del.

Для вероятно патогенного варианта *DSG2*-p.S363X была клонирована усеченная форма в плазмиду pEYFP-N1 и проведен эксперимент по трансфекции клеток с использованием HT-1080 cells. Эта клеточная линия экспрессирует эндогенные десмосомные белки и поэтому часто используется для функционального анализа десмосомных дефектов. Эти эксперименты по трансфекции клеток показали, что усеченная форма *DSG2* не может локализоваться на плазматической мембране, в отличие от модели дикого типа (рисунок 8). Поскольку *DSG2* участвует в межклеточной адгезии, эти эксперименты подтверждают патогенность найденного варианта *DSG2*-p.S363X, который приводит к потере функции данного белка.

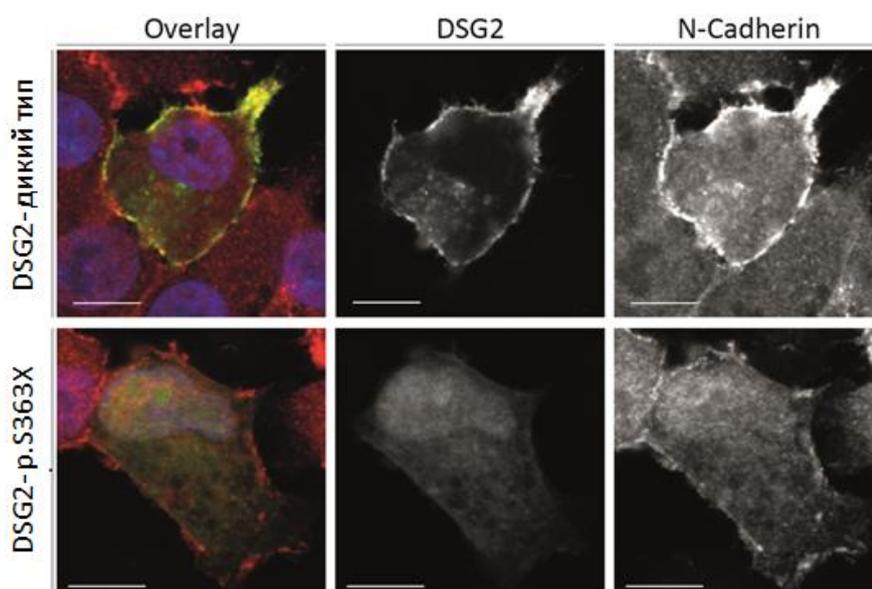


Рис. 8 Функциональный анализ *in vitro* с диким типом десмоглеина 2 и вероятно-патогенным вариантом *DSG2*-p.S363X.

При анализе фенотипов заболевания у пациентов с выявленными патогенными и вероятно-патогенными вариантами в одном и том же гене (*TTN*, *MYH7*, *MYBPC3*) обращало на себя внимание сочетание различных фенотипов в семьях. Также в семье с мутацией в гене *PRDM16* один и тот же ВНП привел к развитию различных фенотипов: ДТ, ГТ и ИНМнФВ. Следует отметить, что ДТ в проведенном исследовании был выявлен при наличии ВНП во всех генах, за исключением гена *ALPK3*. В части семей при проведении генетического анализа не удалось выявить возможные варианты, ответственные за развитие НМЛЖ, что в свою очередь может свидетельствовать о развитии некомпактности миокарда, обусловленной другим заболеванием. Так, генетическая природа НМЛЖ не была установлена в семье с доказанным гематологическим заболеванием у пробанда.

### ВЫВОДЫ

1. У пациентов с семейной формой некомпактного миокарда левого желудочка отмечаются следующие фенотипы некомпактного миокарда левого желудочка: дилатационный 38% случаев, изолированный некомпактный миокард левого желудочка с сохранной фракцией выброса левого желудочка (33%), гипертрофический (10%), изолированный некомпактный миокард левого желудочка со сниженной фракцией выброса левого желудочка (9%), сочетание дилатационного и гипертрофического фенотипов (7%), сочетание некомпактного миокарда левого желудочка с врожденными пороками сердца 3% случаев.
2. Наиболее часто в рамках одной семьи отмечается сочетание дилатационного фенотипа у одного родственника и изолированного некомпактного миокарда с сохранной фракцией выброса левого желудочка у другого (41%).
3. У пациентов с семейной формой некомпактного миокарда левого желудочка наиболее неблагоприятный клинический профиль наблюдается в группе у пациентов с дилатационным типом: тромбоэмболические осложнения встречаются у 80%, явления сердечной недостаточности у 100% ( $p < 0,001$ ) при высоком уровне NT-proBNP — 2730,5 пг/мл.

4. У пациентов с семейной формой некомпактного миокарда левого желудочка большее количество сегментов с некомпактным миокардом ассоциировано с более низкой фракцией выброса левого желудочка ( $\beta = -1,96$ ;  $p = 0,015$ ).
5. У пациентов с семейной формой некомпактного миокарда левого желудочка при низкой фракции выброса левого желудочка ( $<40\%$ ) отмечается более высокая частота тромбоэмболических осложнений, чем у пациентов с фракцией выброса левого желудочка  $\geq 40\%$  (53% против 4,7%;  $p < 0,001$ ).
6. В 19 (55,3%) семьях из 34, у пациентов с семейной формой некомпактного миокарда левого желудочка выявлены патогенные или вероятно-патогенные варианты нуклеотидной последовательности в генах, ассоциированных с развитием некомпактного миокарда левого желудочка (*TTN*, *MYH7*, *MYBPC3*, *TPM1*, *TBX1*, *ACTIN*, *FLNC*, *PRDM16*).
7. В 6 (17,6%) семьях выявлены патогенные или вероятно-патогенные варианты нуклеотидной последовательности в генах (*DES*, *DSG2*, *ALPK3*, *VCL*, *RBM20*), ранее не описанных при некомпактном миокарде левого желудочка, что может свидетельствовать о связи этих генов с развитием некомпактного миокарда левого желудочка. Патогенность вариантов нуклеотидных последовательностей в генах *DES* и *DSG2* подтверждена функциональным анализом.
8. У пациентов с семейной формой некомпактного миокарда левого желудочка при выявленном патогенном варианте нуклеотидной последовательности в одном гене (*TTN*, *MYH7*, *MYBPC3*) даже в рамках одной семьи отмечаются разные фенотипы заболевания.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с некомпактным миокардом левого желудочка и родственникам первой линии родства целесообразно проведение семейного скрининга, включающего в себя комплексное клинико-инструментальное и молекулярно-генетическое исследование для выявления лиц с наличием данной патологии и/или генетической предрасположенностью к ее развитию.
2. В связи с высокой частотой тромбоэмболических осложнений у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка и сниженной систолической

функцией, следует рассмотреть возможность назначения антикоагулянтной терапии с целью профилактики тромбоэмболических осложнений.

3. Целесообразно рассмотреть включение генов *DES*, *DSG2*, *ALPK3*, *VCL*, *RBM20* в генетическую панель диагностики некомпактного миокарда левого желудочка.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

##### Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК и международные базы цитирования (Scopus, WoS):

1. Мершина Е.А., Мясников Р.П., **Куликова О.В.**, Харлап М.С., Корецкий С.Н., Ларина О.М., Сеницын В.Е., Бойцов С.А. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка: особенности клинического течения и возможности диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 6. С. 638-642. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-6-638-642.
2. Мясников Р.П., Благова О.В., **Куликова О.В.**, Мершина Е.А., Харлап М.С., Андреевко Е.Ю., Корецкий С.Н., Сердюк С.Е., Базаева Е.В., Вирабова И.А., Береговская С.А., Сеницын В.Е., Бойцов С.А. Особенности манифестации некомпактной кардиомиопатии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 5. С. 78-82. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-78-82.
3. Мясников Р.П., Щербакowa Н. В., **Куликова О. В.**, Мешков А. Н., Харлап М.С., Киселева А. В., Жарикова А.А., Дадали Е.Л., Семенова Н. А., Корецкий С. Н., Благова О.В., Мершина Е.А., Сеницын В. Е., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Мутация гена *DES* в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22. № 10. С. 9-16. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-9-16.
4. Мясников Р.П., **Куликова О.В.**, Харлап М.С., Корецкий С.Н., Андреевко Е.Ю., Мершина Е.А., Сеницын В.Е., Бойцов С.А. Некомпактный миокард левого желудочка: вторичная профилактика тромбоэмболических осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 1. С. 100-104. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-100-104.
5. **Куликова О. В.**, Мешков А. Н., Мясников Р.П., Киселева А. В., Корецкий С. Н., Жарикова А.А., Харлап М.С., Мершина Е.А., Сеницын В. Е., Сирко О.П., Ефимова И. А., Покровская М. С., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Пациент с

- семейной формой некомпактной кардиомиопатии левого желудочка и патогенным вариантом rs1471414348 гена TTN. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15. № 4. С. 524-529. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-524-529.
6. Marakhonov A.V., Brodehl A., Stanasiuk C., Milting H., Myasnikov R.P., **Kulikova O.V.**, Meshkov A.N., Zharikova A.A., Mershina E.A., Sinitsyn V.E., Shevchenko A.O., Boytsov S.A., Skoblov M.Y., Sparber P.A., Kiseleva A.V., Koretsky S.N., Drapkina O.M., Kharlap M.S., Mozheyko N.P. Noncompaction cardiomyopathy is caused by a novel in-frame desmin(DES) deletion mutation within the 1A coiled-coil rod segment leading to a severe filament assembly defect. Human Mutation. 2019. Т. 40. № 6. С. 734-741. doi:10.1002/humu.23747.
  7. Мясников Р.П., **Куликова О. В.**, Мешков А. Н., Киселева А. В., Шумарина А.О., Корецкий С. Н., Жарикова А.А., Дивашук М.Г., Харлап М.С., Сердюк С.Е., Мершина Е.А., Сеницын В. Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Новый вариант нуклеотидной последовательности в гене MYH7 у пациентов с семейной формой некомпактной кардиомиопатии с доброкачественным течением. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т. 16. № 3. С. 383-391. doi: 10.20996/1819-6446-2020-06-01 2020.
  8. Мершина Е.А., **Куликова О. В.**, Мясников Р.П., Лукина Е. А., Мешков А. Н., Киселева А. В., Пилос П.С., Корецкий С. Н., Харлап М.С., Пономарев Р. В., Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Бойцов С.А., Сеницын В. Е., Драпкина О.М. Некомпактный миокард у пациентов с гемохроматозом: феномен или кардиопатия? Роль магнитно-резонансной томографии и молекулярно-генетический методов исследований в диагностике. Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 4. С. 54-64. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3759.
  9. Мясников Р.П., **Куликова О. В.**, Мешков А. Н., Мершина Е.А., Киселева А. В., Климушина М.В., Дивашук М.Г., Курилова О. В., Пилос П.С., Харлап М.С., Корецкий С.Н., Ларина О.М., Сеницын В.Е., Гандаева Л.А., Барский В.И., Басаргина Е.Н., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии в одной семье с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене MYBPC3 (rs397516037). Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 10. С. 205-213. doi:10.15829/1560-4071-2020-4115.
  10. **Kulikova O.**, Kiseleva A., Myasnikov R., Meshkov A., Divashuk M., Sotnikova E., Koretskiy S., Kharlap M., Kozlova V., Drapkina O., Brodehl A., Stanasiuk C.,

- Gärtner A., Milting H., Mershina E., Pilus P., Sinitsyn V., Boytsov S. The desmin(DES) mutation p.A337p is associated with left-ventricular non-compaction cardiomyopathy. Genes. 2021. Т. 12. № 1. С. 1-13. doi: 10.3390/genes12010121.
11. Мясников Р.П., Букаева А.А., **Куликова О. В.**, Ершова А. И., Петухова А. В., Зотова Е. Д., Мешков А. Н., Мершина Е.А., Киселева А. В., Дивашук М.Г., Пилюс П.С., Харлап М.С., Микова В.М., Корецкий С.Н., Гандаева Л.А., Сеницын В.Е., Басаргина Е.Н., Бойцов С.А., Снигирь Е.А., Акиньшина А.И., Каштанова Д.А., Макаров В.В., Юдин В.С., Драпкина О.М. Новый вариант нуклеотидной последовательности гена PRDM16 в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда. Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № S1. С. 8-16. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4315.
  12. **Куликова О. В.**, Мясников Р.П., Мершина Е.А., Пилюс П.С., Корецкий С. Н., Мешков А. Н., Киселева А. В., Харлап М.С., Сеницын В. Е., Сдвигова Н.А., Гандаева Л.А., Барский В. И., Деревнина Ю.В., Жарова О. П., Басаргина Е.Н., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. Терапевтический архив. 2021;93(4):381-388. doi: 10.26442/00403660.2021.04.200677.
  13. Myasnikov R, Brodehl A, Meshkov A, **Kulikova O**, Kiseleva A, Pohl GM, Sotnikova E, Divashuk M, Klimushina M, Zharikova A, Pokrovskaya M, Koretskiy S, Kharlap M, Mershina E, Sinitsyn V, Basargina E, Gandaeva L, Barskiy V, Boytsov S, Milting H, Drapkina O. The Double Mutation DSG2-p.S363X and TBX20-p.D278X Is Associated with Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy: Case Report. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(13):6775 (p.1-15). doi: 10.3390/ijms22136775.
  14. **Куликова О.В.**, Мясников Р.П., Мешков А.Н., Кудрявцева М.М., Мершина Е.А., Киселева А.В., Дивашук М.Г., Харлап М.С., Корецкий С.Н., Сеницын В.Е., Драпкина О.М. Вариант нуклеотидной последовательности гена *FLNC* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):79-85. doi:10.15829/1560-4071-2021-4748.
  15. **Куликова О.В.**, Мясников Р.П., Мешков А.Н., Харлап М.С., Корецкий С.Н., Мершина Е.А., Сеницын В.Е., Драпкина О.М. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка – клиническая и генетическая характеристика.

**Тезисы:**

16. Мясников Р.П., **Куликова О.В.**, Широбоких О.Е., Харлап М.С., Корецкий С.Н., Сердюк С.Е., Базаева Е.В., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Бойцов С.А. Тромбоэмболические осложнения у пациентов с некомпактной кардиомиопатией левого желудочка. Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», 11–13 мая 2016 г. Москва. Профилактическая медицина. — 2016.— 19, 2 (выпуск 2). – 59.
17. **Kulikova O.**, Myasnikov R., Koretskiy S, Kharlap M., Kiseleva A., Meshkov A., Serdyuk S., Andreenko A., Mershina E., Sinitsyn V., Drapkina O., Boytsov S. Thromboembolic complications in patients with LVNC. EuroPrevent 2019: European Congress on Preventive Cardiology. 11 – 14 april, 2019, Lisbon. European Journal of Preventive Cardiology. — 2019.— 26, 1. – 146.
18. Shcherbakova N., **Kulikova O.**, Myasnikov R., Kiseleva A., Kharlap M., Meshkov A., Mershina E., Sinitsyn V., Boytsov S. The genetics of noncompaction cardiomyopathy. Heart failure 2017, 29 april – 2 may 2017, Paris. European Journal of Heart Failure Supplements. – 2017. – Vol. 19. – No S1. – P. 437.
19. Meshkov A., **Kulikova O.**, Myasnikov R., Kiseleva A., Divashuk M., Zharikova A., Skirko O., Efimova I., Pokrovskaya M., Mershina M., Sinitsyn V., Basargina E., Sdvigova N., Boytsov S., Drapkina O. The 88th EAS Congress, 6–9 June 2020, online. European Journal of Human Genetics. — 2020.— 28. – 852.
20. **Куликова О.В.**, Мясников Р.П., Мешков А.Н., Киселева А.В., Корецкий С.Н., Харлап М.С., Мершина Е.А., Пилюс П.С., Синицын В.Е., Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Типы ремоделирования и генетические характеристики семейной формы некомпактного миокарда результаты многоцентрового регистра. Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», 16–18 сентября 2020г. Москва. Профилактическая медицина. — 2020.— 23, 5 (выпуск 2). – 51.
21. **Kulikova O.**, Myasnikov R., Meshkov A., Kiseleva A., Kharlap M., Mershina E., Sinitsyn V., Basargina E., Sdvigova N., Boytsov S., Drapkina O. Heart failure and phenotypes in familial noncompaction cardiomyopathy. Heart failure 2020, 23–26 May 2020, Barcelona. European Journal of Heart Failure .— 2020.— 22, Suppl. S1. – 17–18.