

ИЗМЕНЕНИЕ ФЕНОТИПА КАРДИОМИОПАТИИ НА ФОНЕ МИОКАРДИТА

Макаров И.А., Бородин К.О., Макарова Т.А., Митрофанова Л.Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Аккуратова 2, 197143

+79315329832, doctormakarovia@gmail.com

Резюме

Распространенность носителей различных генов гипертрофической кардиомиопатии может быть оценена как 1 случай на 200 человек, однако не у всех пациентов развиваются клинические признаки болезни. Представляется клинический случай молодого мужчины (20 лет) с дебютом заболевания в виде рестриктивной кардиомиопатии, причиной которой явился постмиокардитический кардиосклероз на фоне первичной гипертрофической кардиомиопатии. Пациенту выполнена трансплантация сердца в связи с терминальной хронической сердечной недостаточностью, также был проведен большой дифференциально-диагностический поиск для определения причины кардиомиопатии и природы лимфоцитарного миокардита.

Ключевые слова: *рестриктивная и гипертрофическая кардиомиопатии, десминопатия, миокардит, трансплантация сердца*

Change in the phenotype of cardiomyopathy against the background of myocarditis

Makarov I.A., Borodin K.O., Makarova T.A., Mitrofanova L.B.

Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Akkuratova 2, 197143

+79315329832, doctormakarovia@gmail.com

Summary

The prevalence of carriers of various genes for hypertrophic cardiomyopathy can be estimated as 1 case per 200 people, however, not all patients develop clinical signs of the disease. We present a clinical case of a young man (20 years old) with the debut of the disease in the form of restrictive cardiomyopathy, the cause of which was postmyocardial cardiosclerosis against the background of primary hypertrophic cardiomyopathy. The patient underwent heart transplantation due to end-stage chronic heart failure, and a large differential diagnostic search was also carried out to determine the cause of cardiomyopathy and the etiology of lymphocytic myocarditis.

Key words: *restrictive and hypertrophic cardiomyopathy, desminopathy, myocarditis, heart transplantation*

Список сокращений:

AMR – antibody-mediated rejection

CD – cluster of differentiation

CMV – cytomegalovirus

EBV – Epstein-Barr virus

HHV-3 – human alphaherpesvirus 3

HHV-6 – human alphaherpesvirus 6

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

КМП – кардиомиопатия

ЛЖ – левый желудочек

MPT – магнитно-резонансная томография

РКМП – рестриктивная кардиомиопатия

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

Введение

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) представляет собой заболевание миокарда, которое обычно возникает в результате повышенной жесткости миокарда, что приводит к нарушению наполнения желудочков. РКМП может быть результатом наследственной предрасположенности и приобретенных заболеваний или их комбинации. Вследствие гетерогенного характера происхождения, многообразия проявлений РКМП, а также сложности в диагностике этих заболеваний, трудно точно оценить заболеваемость и распространенность любого из типов РКМП [1]. РКМП — довольно редкое заболевание, но на его долю приходится примерно 5% всех случаев кардиомиопатии [2].

Выделяют основные 4 механизма путей развития РКМП: инфильтрация стромы миокарда, болезни накопления (инфильтрация кардиомиоцитов), эндомиокардиальный фиброз, группа неинфильтративной патологии миокарда (см. таблицу 1). Термин идиопатический РКМП, вероятно, не подходит для большой группы пациентов: в результате бурного развития медицинской генетики были идентифицированы мутации в различных генах, прежде всего в саркомерных [3].

Таблица 1. Заболевания миокарда, ассоциированные с развитием РКМП

Инфильтрация стромы	Болезни накопления	Эндомиокардиальный фиброз	Неинфильтративная патология миокарда
– Амилоидоз	– Гликогенозы	– Карциноид сердца	– Склеродермия
– Саркоидоз	– Наследственные гемохроматозы	– Гиперэозинофильный синдром	– Диабетическая кардиомиопатия
– Первичная гипероксалурия	– Мукополисахаридозы	– Фиброэластоз эндокарда	– Миофибриллярная миопатия
	– Болезнь Нимана-Пика	– Метастазы опухолей	– Болезни саркомеров
	– Болезнь Гоше	– Лучевая терапия	– Эластическая псевдоксантома
	– Болезнь Фабри	– Радиация	– Синдром Вернера
		– Лекарства (антрациклины, серотонин, эрготамин и пр.)	– Идиопатическая
		– Идиопатический миокардиальный фиброз	

До сих пор не существует единых критериев диагноза РКМП. В настоящее время наиболее часто используемыми критериями являются следующие [4, 5]:

1. Эхокардиографические признаки – увеличение размеров предсердий при нормальных или почти нормальных размерах левого желудочка. Сохранная систолическая функция при снижении диастолической функции.
2. Отсутствие значимого увеличения толщины стенок ЛЖ.
3. Исключение констриктивного перикардита.
4. Увеличение конечно-диастолического давления в левом желудочке при катетеризации камер сердца.
5. Нарушение ритма и проводимости. Наиболее частые: АВ-блокады, желудочковые экстрасистолы, синдром слабости синусового узла, желудочковая тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий.

Цель: представить и обсудить случай изменения фенотипа кардиомиопатии на фоне миокардита, обозначить возможные подходы к менеджменту пациентов с кардиомиопатиями неясного генеза

Клинический случай

Пациент мужчина, 20 лет. С 16-ти лет отмечался дефицит массы тела, неуточненные нарушения ритма по ЭКГ. В 18 лет на фоне перенесенной вирусной инфекции стал отмечать симптомы хронической сердечной недостаточности в виде появления асцита, отеков нижних конечностей, снижения толерантности к физической нагрузке. При обследовании пациента были обнаружены: трепетание предсердий с регулярным проведением 2:1, снижение фракции выброса до 35%, расширение полостей предсердий, диффузная гипокинезия стенок миокарда, признаки портальной гипертензии, увеличение конечно-диастолического давления в левом желудочке при катетеризации сердца и утолщение перикарда без увеличения стенок левого желудочка. В ходе госпитализации был зафиксирован эпизод полной синоатриальной блокады с паузой до 3,7 с. Пациент в диагностическом плане был не ясен, но клинически складывалось представление о дебюте рестриктивной кардиомиопатии, в связи с чем был начат дифференциально-диагностический поиск причин этой патологии.

- 1) Исключение констриктивного перикардита: были проведены доплер-эхокардиография и МРТ-сердца, по результатам которых был исключен этот диагноз.
- 2) Поиск инфильтративной патологии миокарда:

- Амилоидоз сердца был исключён с помощью МРТ-сердца и сцинтиграфии миокарда с Tc99m (исключен транстиретиновый амилоидоз); эндомикардиальной биопсии; а также нормальному уровню парапротеинов в моче и сыворотке.
- Саркоидоз был исключен с помощью КТ органов грудной клетки, по уровню АПФ (106,3 ЕД), кальция (2,2 ммоль/л), отсутствие кальциурии. Также не получено данных за саркоидоз при МРТ-сердца и ЭХО-КГ. Не было гранулематозного воспаления и в эндомикардиальной биопсии.
- Первичная гипероксалурия была исключена на основании отсутствия поражения почек, нормального уровня оксалатов и нормального соотношения оксалата/креатинина в моче.

3) Поиск болезней накопления:

- Болезнь Фабри была исключена на основании отсутствия семейного анамнеза, системности поражения, отсутствия гипертрофии левого желудочка по ЭХО-КГ, а также значения уровня Lyso-GB3 в пятнах высушенной крови в пределах референса.
- Гемохроматозы были исключены по биохимическому анализу крови: железо, ферритин, трансферрин в пределах референсных значений.
- Гликогенозы были исключены по данным эндомикардиальной биопсии, а также по отсутствию системности поражения.
- Мукополисахаридозы были исключены на основании отсутствия семейного анамнеза, нормального уровня дерматансульфата и гепарансульфата в моче, а также системности поражения.
- Также клинически не получено данных за болезнь Гоше и за болезнь Нимана-Пика в связи с отсутствием семейного анамнеза и системности поражения, в том числе поражения нервной системы.

4) Поиск эндомикардиальных причин:

- Фиброэластоз эндокарда был исключен по данным ЭХО-КГ и МРТ-сердца
- Гиперэозинофильный синдром был исключен на основании нормального уровня эозинофилов в крови, а также по результатам эндомикардиальной биопсии (отсутствие эозинофилов в интерстиции миокарда и под эндокардом).
- Лучевая терапия, специфическая лекарственная терапия пациенту не проводилась. Также пациент не находился в зонах с высокой радиацией. На фоне

этих данных были исключены причины рестриктивной кардиомиопатии: радиация, лучевая терапия, лекарственно-индуцированная кардиомиопатия.

- Клинически не складывалось представление о карциноидном синдроме у пациента, а также о возможности метастатического поражения сердца, что подтверждалось результатами сцинтиграфии миокарда, МРТ-сердца и данными эндомиокардиальной биопсии.

5) Поиск неинфильтративной патологии миокарда:

- Склеродермия и системные васкулиты были исключены на основании клинических данных и по отсутствию серологических маркеров (АНЦА, АНФ, АТ к кардиолипину, IgG и IgM, scl-70).
- Эластическая псевдоксантома, диабетическая кардиомиопатия и синдром Вернера были исключены на основании клинических данных.

В анамнезе пациента обращают на себя внимание многочисленные вирусные инфекции, течение которых приводило к прогрессии симптомов хронической сердечной недостаточности и прогredientному снижению фракции выброса левого желудочка. Пациент дважды переносил новую коронавирусную инфекцию с двусторонними пневмониями в январе 21 года (в возрасте 19-ти лет) и в ноябре 21 года (в возрасте 19-ти лет). При обследовании у пациента были обнаружены положительные мазки из ротоглотки на EBV и HHV-6 в декабре 21 года, наличие атипичных мононуклеаров (6%) в крови от апреля 21 года. Также у пациента есть иммунитет к CMV, HHV-3 (по уровню специфических IgG).

На МРТ-сердца с внутривенным контрастированием у пациента были обнаружены диффузно расположенные участки накопления контрастного вещества в отсроченную фазу (через 8-10 мин) в правом и левом желудочках, что может свидетельствовать о наличии миокардита.

При эндомиокардиальной биопсии была заподозрена десминопатия по гранулярной экспрессии белка. Клеток воспалительного инфильтрата (CD45+) в строме не было выявлено.

При генетическом исследовании методом секвенирования нового поколения с применением целевой панели обогащения на приборе Illumina MiSeq было проведено генетическое исследование генов, ассоциированных с развитием врожденных заболеваний миокарда, кардиомиопатий и каналопатий, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями, с последующей верификацией результата методом секвенирования по Сэнгеру. В исследуемом образце ДНК был выявлен вариант нуклеотидной последовательности в гене DES (Chr2:220285069,

rs397516698, NM 001927.4:c.735+1G>C) в гетерозиготном состоянии. Данный вариант в соответствии с критериями ACMG 2015 г. рассматривается как патогенный, являющийся вероятной причиной развития заболевания.

На основании данных вышеописанных обследований пациенту был установлен диагноз первичной рестриктивной десминовой кардиомиопатии. В связи с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью, отсутствием эффекта от медикаментозной терапии, пациент по жизненным показаниям был переведён на ЭКМО от 09 января 22 года (в возрасте 20 лет) и включён в лист ожидания трансплантации сердца. 23 января 2022 года была выполнена трансплантация сердца.

При патоморфологическом исследовании сердца реципиента массой 307г миокард плотный, периметр трикуспидального клапана 13см, митрального - 10см, лёгочной артерии - 6см, аорты - 6см, коронарные артерии без стенозов, с гладкой интимой, толщина стенки правого желудочка - 0,8см, межжелудочковой перегородки - 1,4см, ЛЖ - 0,9см. Полости расширены. На разрезе миокард коричневый с "размытым" серым плотным мелкоочаговым фиброзом в межжелудочковой перегородке, правом и левом желудочках.

Гистологически в миокарде определялась гипертрофия с полиморфизмом и гиперхроматозом ядер кардиомиоцитов, перинкулеарными вакуолями, дисконкомплексацией мышечных волокон вне зон фиброза, с отрицательными конго красным и ШИК-реакцией, мелкоочаговый фиброз. Был поставлен диагноз первичной КМП, гистотип ГКМП, посмиокардитический кардиосклероз – рестриктивный фенотип (Рис. 1).

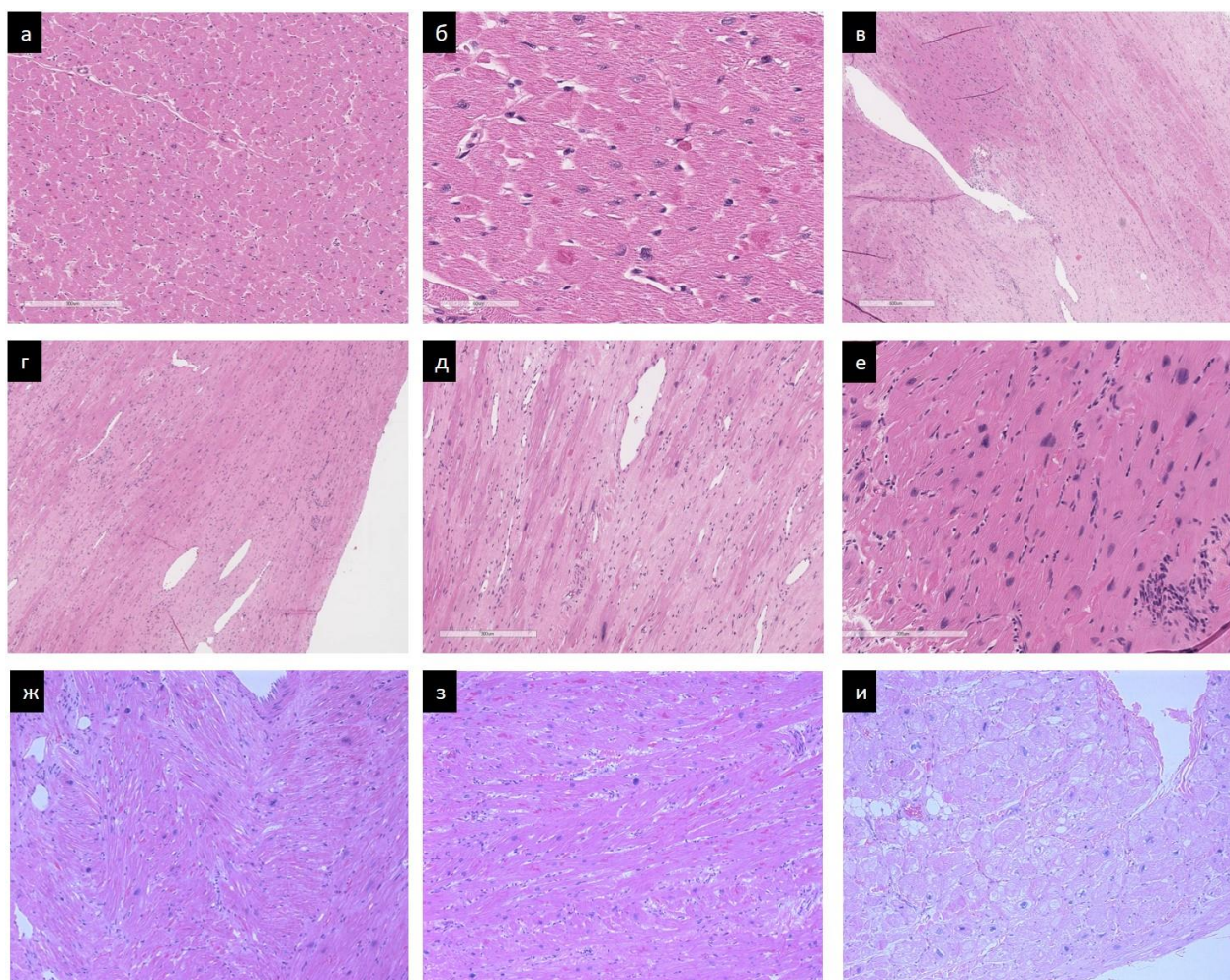


Рисунок 1. Сердце реципиента. а – общий вид миокарда реципиента; в цитоплазме кардиомиоцитов определяются эозинофильные гранулы; окраска гематоксилин-эозин, x40; б – эозинофильные гранулы в цитоплазме; гематоксилин-эозин, x400; в, г, д – выраженный постимокардитический очаговый фиброз, гематоксилин-эозин, x40, 100 и 200 соответственно; е – агрессивная лимфоцитарная инфильтрация с внедрением в цитоплазму кардиомиоцитов, некрозом и дистрофией кардиомиоцитов; ж, з – дисконфлексация мышечных волокон кардиомиоцитов, PAS-реакция, x40 и 100 соответственно; и – перимускулярный фиброз-оплётка, PAS-реакция, x100.

При проведении иммуногистохимического исследования 62 CD3+/mm², 56 CD68+/mm², desmin - гранулярная экспрессия в некоторых мышечных волокнах (Рис. 2).



Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование миокарда с различными антителами. а – экспрессия CD3 на Т-лимфоцитах, б – экспрессия CD68 на макрофагах, в – гранулы десмина в некоторых кардиомиоцитах (темно-коричневое окрашивание), x100.

Учитывая наличие у пациента лимфоцитарного миокардита, а также различных вирусных инфекций в анамнезе, было решено провести дополнительное иммуногистохимическое исследование с целью определения персистенции вирусов в миокарде. В результате была выявлена экспрессия антигенов вируса герпеса 1-го типа на эндотелии 10-20% капилляров миокарда, экспрессия HHV-6 в единичных лимфоцитах, экспрессия EntV в эндотелии 80-90% капилляров и в кардиомиоцитах (Рис. 3 а, б, в). Исходя из полученных данных, мы сделали вывод о смешанной этиологии миокардита – энтеровирусной и герпетической. Экспрессия HHV-6 только на лимфоцитах говорит о носительстве этого вируса пациентом, однако отсутствие экспрессии на капиллярах и в кардиомиоцитах исключает роль этого вируса в патогенезе миокардита. Также не было обнаружено экспрессии антигенов вирусов: SARS-CoV-2, CMV и EBV, что исключает коронавирусную, цитомегаловирусную и Эпштейн-Бар-вирусную природу миокардита. Экспрессия HLA-DR подтвердила аутоиммунный процесс и миокардит.

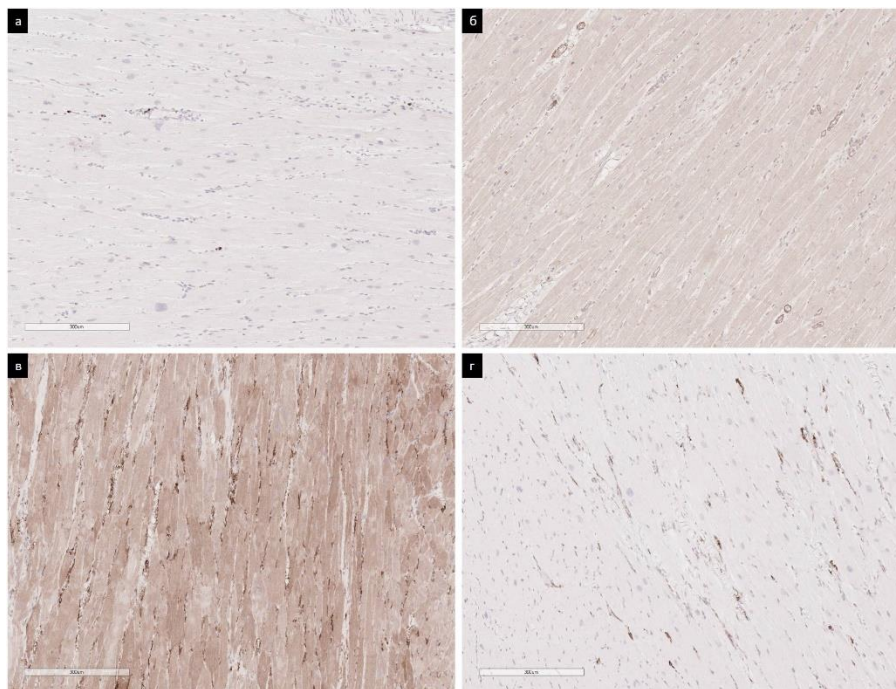


Рисунок 3. Иммуногистохимическое исследование миокарда с различными антителами. а – иммуноокрашивание с HHV-6, б – с HSV-1, в – с EntV, г – с HLA-DR: определяется экспрессия на 50% эндотелия капилляров миокарда; x100.

После трансплантации сердца у пациента определялся криз клеточного и гуморального отторжения трансплантата (R1, AMR2 (H+, I+)), который был успешно купирован (Рис 4). В настоящее время пациент находится на стандартной иммуносупрессивной терапии, включающей в себя ингибиторы кальциневрина, микофенолаты и глюкокортикостероиды. В данный момент у пациента функция трансплантата сохранена, нарушений ритма и проводимости не отмечалось. Состояние пациента стабильное.

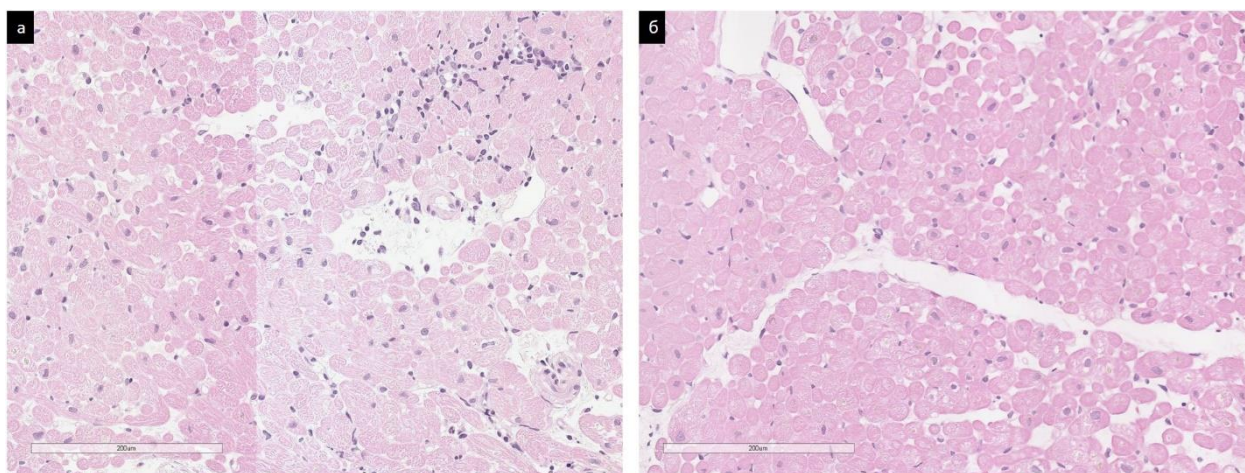


Рисунок 4. Эндомиокардиальные биопсии после трансплантации сердца. а – первичная биопсия с кризом отторжения R1, AMR2, б – повторная биопсия без криза отторжения (R0, AMR0); x200.

Обсуждение

Мы представляем случай пациента с увеличением предсердий, конечно-диастолического давления в полости левого желудочка, диффузной гипокинезией стенок камер сердца с симптомами сердечной недостаточности, возникших на фоне перенесенной вирусной инфекции. При обследовании пациента был установлен диагноз РКМП. Перед постановкой диагноза РКМП следует исключить другие причины, которые могут вызвать характерные симптомы. Также диагноз РКМП не является окончательным и требует выявления причины заболевания.

При патоморфологическом исследовании сердца реципиента установлено, что первичная кардиомиопатия является гипертрофической, но на фоне лимфоцитарного миокардита произошла трансформация фенотипа в рестриктивный (за счёт выраженного постмиокардитического кардиосклероза). В свою очередь клинически фенотип ГКМП никак себя не проявлял. Таким образом, миокардит и возникающий постмиокардитический кардиосклероз являются одной из причин перехода первичной кардиомиопатии в рестриктивный фенотип, что детерминирует необходимость более тщательной диагностики миокардита у пациентов с различными типами кардиомиопатий, в особенности рестриктивной. Также следует обратить внимание, что при первичной эндомиокардиальной биопсии не было обнаружено воспалительной инфильтрации миокарда и миокардита соответственно, что не позволило диагностировать миокардит на более раннем этапе. Это можно объяснить неоднородностью процесса и получением ложноотрицательного результата вследствие исследования зоны миокарда без воспаления. Практически это подтверждает мнение многих авторов о необходимости проведения повторных

эндомиокардиальных биопсий при клиническом подозрении на миокардит с целью его гистологической верификации и определения конкретного вида миокардита [6, 7].

ГКМП в настоящее время представляется наиболее распространенным из генетических заболеваний сердца. Современное генетическое тестирование определило новую подгруппу пациентов без клинических проявлений и гипертрофии ЛЖ (G+ P-), но имеющую носительство генов, ассоциированных с ГКМП. Также в настоящее время распознавание некоторых фенотипов ГКМП улучшается за счет расширенной визуализации (МРТ). Повышение осведомленности о частоте распространения ГКМП кардиологами и врачами смежных специальностей, в свою очередь, повысит общий показатель настороженности в диагнозе и увеличит частоту выявления заболевания у членов семьи и среди населения в целом. Это будет способствовать более своевременным и современным вариантам лечения для многих пациентов с возможностью снижения смертности и потребности в трансплантации сердца, связанной с ГКМП [8].

Ген DES кодирует белок десмин, играющий важную роль в функционировании кардиомиоцитов с точки зрения механической стабилизации и сцепления клеточных структур. Десмин функционирует как часть гликопротеинового комплекса, связанного с дистрофином, и в основном влияет на цитоскелет [9].

Американский колледж медицинской генетики и геномики (ACMG) предложил систему классификации для интерпретации вариантов генетических последовательностей в соответствии с несколькими критериями, такими как совместная сегрегация в семье, отсутствие в контроле, предсказание *in silico* или функциональный анализ. В соответствии с этими рекомендациями варианты генетических последовательностей можно разделить на пять классов: доброкачественные, вероятно доброкачественные, генетические варианты с неизвестной значимостью, вероятно патогенные или патогенные соответственно [10].

Следует отметить, что спектр кардиальных фенотипов, связанных с мутациями DES, варьирует от дилатационного (DCM, MIM #604765), аритмогенного (ACM, MIM #107970), некомпактного (NCCM, MIM #604169), гипертрофического (HCM, MIM #115197) и, в редких случаях, также рестриктивного фенотипа кардиомиопатии (RCM, MIM #115210). Однако, в настоящее время неизвестно, почему фенотипы, вызванные DES-мутациями разнообразны и включают скелетные и сердечные миопатии. Различные кардиомиопатии наблюдались даже в пределах одной семьи. Предположительно, различные фенотипы могут изменяться со временем, и вовлечение сердечной или скелетной мускулатуры может начаться не одновременно, а во время прогрессирования заболевания [11, 12].

Также в литературе имеются данные о том, что клинические фенотипы носителей мутации DES могут со временем измениться на другие фенотипы кардиомиопатии, что

затрудняет корреляцию между генотипом и клиническим фенотипом. В целом клинические фенотипы, связанные с мутациями DES, широки и включают изолированные скелетные миопатии, кардиомиопатии, такие как дилатационная, гипертрофическая кардиомиопатии, аритмогенная дисплазия правого желудочка и некомпактный миокард левого желудочка, а также их комбинации.

Помимо аутосомно-доминантного наследования, которое часто сочетается с неполной пенетрантностью, иногда рецессивное наследование DES-мутации также следует учитывать, особенно в семьях, где семейный анамнез затруднён или информация о нём недостоверна [13].

Сегодня известно, что десминопатии определяют высокий риск развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и внезапной смерти вследствие тяжелых дефектов проводимости, поэтому ранняя верификация этого диагноза является стратегически важной задачей, во многом определяющей прогноз и потенциальную необходимость в превентивной имплантации кардиостимулятора или кардиовертер-дефибриллятора.

Однако, диагностика DES-ассоциированной КМП может быть затруднительной из-за значительной вариабельности клинических признаков (перекрывающиеся фенотипы дилатационной, гипертрофической, рестриктивной кардиомиопатий, аритмогенной дисплазии правого желудочка, миопатии). Поражение скелетной мускулатуры в ряде случаев может отсутствовать или протекать в латентной форме (как к примеру в представленном клиническом случае), а КМП может дебютировать с АВ-блокады, синкопе или аритмии. Морфоструктурные изменения миокарда и мышц на ранних стадиях болезни можно обнаружить только с помощью специальных методов исследования (ультраструктурная микроскопия, иммуногистохимический анализ биоптатов, молекулярно-генетическое тестирование). Поэтому следует рассматривать возможность проведения генетического исследования для всех пациентов с ранним развитием дефектов АВ-проводимости на фоне КМП или скелетно-мышечной дистрофии.

В настоящее время не существует специфической терапии десминопатий. Целенаправленная регуляция гена DES, приводящая к снижению экспрессии мутантного аллеля DES, может быть многообещающей таргетной терапией лечения этих пациентов.

Имплантацию кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики следует рассматривать на ранних стадиях из-за высокого риска развития аритмий, включая атриовентрикулярную блокаду или внезапную смерть. Легочная гипертензия является частым осложнением, которое может быть противопоказанием к трансплантации сердца, поэтому следует рассмотреть вопрос о

раннем проведении трансплантации сердца вскоре после выявления легочной гипертензии, а также в связи с неблагоприятным прогнозом и отсутствием лечения [14].

Заключение

Эндомиокардиальная биопсия имеет крайне важное значение не только для диагностики кардиомиопатии, миокардита, миокардитического кардиосклероза, но и десминопатии.

Важно проводить генетическое обследование пациентов с кардиомиопатиями как можно раньше, так как полученные данные помогают оценить прогноз заболевания и сформировать план обследования.

При наличии у пациента рестриктивной кардиомиопатии следует помнить о возможном миокардите и постмиокардитическом кардиосклерозе как причине этого фенотипа.

В настоящее время не существует универсальной и полной патогенетической классификации кардиомиопатий, поэтому нужно быть готовым к тому, что кардиомиопатия у конкретного пациента может не укладываться в рамки привычной классификации, и более того, с течением времени фенотип кардиомиопатии может изменяться.

Список литературы

1. Muchtar E., Blauwet L. A., Gertz M. A. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation research*. 2017;121(7):819-837. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310982
2. Shams P., Ahmed I. Cardiac amyloidosis StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2022.
3. Kobayashi E. S., Waldman B., Engorn B. M. et al. Cost efficacy of rapid whole genome sequencing in the pediatric intensive care unit. *Frontiers in pediatrics*. 2021;9. doi: 10.3389/fped.2021.809536
4. Вайханская Т.Г., Коптюх, Т.М., Курушко, Т.В. и др. Рестриктивная кардиомиопатия-сложный путь к диагнозу десминопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;10:100-108. doi: 10.15829/1560-4071-2019-10-100-108
5. Гудкова А.Я., Шляхто, Е.В., Рыбакова, М.Г. и др. Способ диагностики идиопатической рестриктивной кардиомиопатии. 2004;55с.

6. Chow L. H., Radio S. J., Sears T.D. et al. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;14(4):915-920. doi: 10.1016/0735-1097(89)90465-8
7. Dec G. W., Fallon J. T., Southern J.F. et al. “Borderline” myocarditis: an indication for repeat endomyocardial biopsy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(2):283-289. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80050-6.
8. Semsarian C., Ingles J., Maron M. S. et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(12):1249-1254. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.019.
9. Huang Y., Xing Y., Li H. Heterozygous desmin gene (DES) mutation contributes to familial dilated cardiomyopathy. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(4):03000605211006598. doi: 10.1177/03000605211006598.
10. Brodehl A., Gaertner-Rommel A., Milting H. Molecular insights into cardiomyopathies associated with desmin (DES) mutations. *Biophysical reviews*. 2018;10(4):983-1006. doi: 10.1007/s12551-018-0429-0.
11. Bergman J. E. H., Veenstra-Knol H. E., van Essen, A. J. et al. Two related Dutch families with a clinically variable presentation of cardioskeletal myopathy caused by a novel S13F mutation in the desmin gene. *European journal of medical genetics*. 2007;50(5):355-366. doi.org/10.1016/j.ejmg.2007.06.003
12. Митрофанова Л.Б. Мультидисциплинарный подход к проблеме внезапной смерти. Взгляд морфолога. *Клин. и эксперимент. хир. Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. 2018;6(3):16-24. doi: 10.24411/2308-1198-2018-13002.
13. Brodehl A., Pour Hakimi S. A., Stanasiuk C. et al. Restrictive cardiomyopathy is caused by a novel homozygous desmin (DES) mutation p. Y122H leading to a severe filament assembly defect. *Genes*. 2019;10(11):918-927. doi.org/10.3390/genes10110918
14. Brunet-Garcia L., Roses-Noguer F., Betrián P. et al. Restrictive cardiomyopathy: Importance of early diagnosis, *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;95(5):368-370. doi: 10.1016/j.anpede.2020.11.007.