

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.127:616.12-008.318

ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Кофейникова О. А., Алексеева Д. Ю., Шилина А. Г.,
Кульчицкая Н. С., Васичкина Е. С.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кофейникова Ольга Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kofeolyaa@gmail.com

Статья поступила в редакцию 07.06.2024
и принята к печати 28.06.2024.

РЕЗЮМЕ

За последние 40 лет существенно изменилось представление об аритмогенной кардиомиопатии (АКМП). Так, с появлением новых знаний для названия этого заболевания сердца применялись разные термины: аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) и аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АКПЖ/АДПЖ). В 1995 году данное заболевание сердца было включено в классификацию кардиомиопатий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) под названием АКПЖ. С открытием левожелудочкового варианта был введен термин АКМП. В обзоре представлены обобщенные исторические аспекты в развитии знаний о данной патологии: от первого упоминания заболевания до настоящего времени.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, генетическое заболевание, исторические аспекты.

Для цитирования: Кофейникова О.А., Алексеева Д.Ю., Шилина А.Г. и др. Исторические предпосылки формирования представлений об аритмогенной кардиомиопатии (обзор литературы). Российский журнал персонализированной медицины. 2024; 4(4): 288-294. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-288-294. EDN: KQCSOB

HISTORICAL BACKGROUND OF FORMATION OF IDEAS ABOUT ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY (LITERATURE REVIEW)

Kofeynikova O. A., Alekseeva D. Yu., Shilina A. G., Kulchitskaya N. S., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kofeynikova Olga A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197314.
E-mail: kofeolyaa@gmail.com

Received 07 June 2024; accepted 28 June 2024.

ABSTRACT

Over the past 40 years, the understanding of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) has changed significantly. Thus, with the advent of new knowledge, different terms have been used to name this heart disease: arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD), arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/ARVD). In 1995, this heart disease was included in the World Health Organization classification of cardiomyopathies under the name ARVC. With the discovery of the left ventricular variant, the term ACM was introduced. The review presents generalized historical aspects in the development of knowledge about this pathology: from the first mention of the disease to the present.

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy, cardiac death, genetic disease, historical aspect sudden.

For citation: Kofeynikova OA, Alekseeva DYu, Shilina AG, et al. Historical background of formation of ideas about arrhythmogenic cardiomyopathy (literature review). Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(4): 288-294. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-288-294. EDN: KQCSOB

Список сокращений: АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖА — желудочковая аритмия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ЭКГ — электрокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП), ранее известная как аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), впервые в современной литературе была описана более 40 лет назад. Это заболевание характеризуется фиброзно-жировым замещением миокарда, служащим субстратом для возникновения потенциально опасных желудочковых аритмий (ЖА) с риском внезапной сердечной смерти (ВСС) даже на ранних стадиях заболевания [1]. Кроме того, фиброзно-жировое замещение способствует дилатации и нарушению систолической функции желудочков с развитием клинической картины сердечной недостаточности [1].

Изначально считалось, что заболевание поражает исключительно правый желудочек (ПЖ) и является результатом врожденного дефекта развития миокарда, что и было отражено в названии, предложенном в 1977 году Fontaine G. — АДПЖ [2].

Однако представления о данном заболевании с момента его первоначального описания по настоящее время претерпели существенные изменения.

Так, понимание того, что патология имеет наследственный характер, привело к использованию нового термина — «аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия» (АКПЖ), и официально включению ее в классификацию кардиомиопатий ВОЗ [1].

В XXI веке с внедрением в клиническую практику генетических исследований и такого высокотехнологичного метода диагностики, как МРТ сердца с контрастированием, появились сведения о фиброзно-жировом замещении миокарда — от изолированного поражения как правого, так и левого желудочка (ЛЖ) до бивентрикулярного вовлечения, что послужило предпосылкой к принятию общего термина — АКМП [3–4].

В данной статье освещены основные этапы формирования взглядов на АКМП, современное представление о данном заболевании.

ПЕРВОЕ ИСТОРИЧЕСКОЕ УПОМИНАНИЕ О ЗАБОЛЕВАНИИ

АКМП как отдельная нозология была представлена лишь в конце 70-х гг. XX века, однако опи-

сательную характеристику заболевания, фенотипически похожего на данную кардиомиопатию, можно встретить в литературе намного раньше [8].

Так, первое историческое описание АКМП было сделано еще в 1763 году Джованни Марией Ланчизи в книге «*De Motu Cordis et Aneurysmatibus*» [9]. Итальянский врач рассмотрел ряд клинических случаев с отягощенным семейным анамнезом в отношении синкопальных состояний и ВСС на протяжении трех-четырех поколений. Исследователь отмечал, что при патологоанатомическом вскрытии внезапно умерших членов описанных семей была обнаружена дилатация правых отделов сердца и аневризматическое выпячивание ПЖ, что на сегодняшний день является патогномоничными признаками АКМП [6, 9]. Кроме того, Ланчизи высказывал предположения: «Вполне возможно, что я до сих пор наблюдал только в правых камерах сердца, может происходить и в других руслах крови» [9], вероятно, имея в виду возможность поражения и ЛЖ при данном заболевании.

АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Прилагательное «аритмогенный» для определения кардиомиопатии было введено Фонтейном и Маркусом в их первоначальном отчете о серии молодых больных с правожелудочковой тахикардией [10].

В 1977 году Гай Фонтейн в ходе интервенционного лечения устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса впервые определил, что источником ЖА, помимо типичных постишемических областей ЛЖ, может выступать ПЖ [2, 10]. Вместе с тем, французским электрофизиологом и его командой по данным электрокардиографии (ЭКГ) у пациентов с такой морфологией ЖТ были выявлены зоны задержки волны деполяризации в прекардиальных комплексах QRS, определяемых в настоящее время как «эпсилон-волна» [2–4, 10]. Предполагалось, что причиной данного электрофизиологического явления могли стать структурные изменения в сердце. Так, в ходе операции была выявлена дилатация ПЖ с парадоксальным движением его свободной стенки без вовлечения ЛЖ, а при выполнении простой вентрикулотомии было обнаружено значительное уменьшение толщины миокарда ПЖ с сохранением тонкого субэндокардиального слоя миокарда с чрезвычайно толстыми и жировыми, и фиброзно-жировыми участками [10]. В дальнейшем гистологические исследования миокарда пациентов с правожелудочковой тахикардией и структурной

патологией ПЖ подтвердили, что эпсилон-волна вызвана замедлением проведения в зонах фиброзно-жирового замещения миокарда [10].

В 1982 году Фонтейн совместно с Маркусом сообщили уже о 24 подобных случаях взрослых пациентов с ЖТ и аневризматическим ремоделированием ПЖ вследствие фиброзно-жирового замещения миокарда [11]. Стоит подчеркнуть, что аневризмы были локализованы в приточном, выходном отделах и верхушке ПЖ — так называемом треугольнике дисплазии.

Предполагалось, что данный симптомокомплекс может быть следствием врожденных клеточно-диспластических явлений, в связи с чем было предложено первое название для этого заболевания — «дисплазия ПЖ» [8, 10]. Прилагательное же «аритмогенный» было использовано в связи со склонностью заболевания к ЖА вследствие рубцевания миокарда, которое определяется как аритмогенный субстрат [10–11].

Помимо структурных характеристик АДПЖ, подробное описание электрокардиографических особенностей пациентов с данным заболеванием стало основополагающим для его диагностики. Так, были выделены следующие электрокардиографические критерии: инвертированные зубцы Т в правых прекардиальных отведениях, широкий комплекс QRS, эпсилон-волна, поздние потенциалы, желудочковая экстрасистолия и ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса [11]. Следует подчеркнуть, что данные критерии применяются по сей день.

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПЖ

Важно отметить, что в 1979 году было представлено первое описание случая ВСС от АДПЖ у молодого мужчины во время теннисного матча в Мирано (Венеция) [12]. Так, по данным аутопсии было обнаружено трансмуральное фиброзно-жировое замещение свободной стенки ПЖ, а по ЭКГ молодого человека, выполненной еще при жизни, зарегистрирована ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса [12].

Следует подчеркнуть, что именно итальянские исследователи, изучая ВСС, внесли большой вклад в понимание АКМП [3–4]. Результаты их морфологических исследований позволили сделать вывод о том, что термин «дисплазия» не точно отражает суть заболевания. Так, в 1988 году Тъене с соавторами сообщили о серии случаев ВСС, связанной с физической нагрузкой у молодых людей [12]. Клиническая картина пациентов и патологоанатомические особенности

по данным гистологического исследования указывали на наличие у них АДПЖ. По данным ретроспективного анализа ЭКГ, у всех пациентов регистрировались отрицательные зубцы Т в правых прекардиальных отведениях и ЖА с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса. Важно отметить, что при патологоанатомическом исследовании сердца наряду с фиброзно-жировыми участками миокарда были выявлены гистопатологические признаки прогрессирующей гибели миокарда ПЖ с очагами воспаления, дегенерации и некроза, что свидетельствовало о давности течения заболевания [10, 12]. В дальнейшем группа ученых из Падуи подтвердила, что изменения в ПЖ при данной кардиомиопатии являются конечной стадией медленного дегенеративного процесса, поэтому понятие «кардиомиопатия» представлялось более подходящим для обозначения заболевания [10]. При этом для определения фенотипа этой кардиомиопатии было продолжено использование термина «аритмогенный», так как основным клиническим проявлением являлись ЖА.

Кроме того, последующие открытия того, что заболевание часто генетически детерминировано и вызвано дефектом генов, кодирующих сердечные десмосомальные белки, привело к более подходящему обозначению — АКПЖ, и официально включению ее в классификацию кардиомиопатий Всемирной организации здравоохранения [1].

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Первоначально классический фенотип АКМП описывался ранним и преимущественным поражением ПЖ при отсутствии или лишь незначительном вовлечении ЛЖ, что расценивалось как прогрессирование самого заболевания [3–4]. Однако с расширением генетических знаний и с появлением современных методов визуализации, в том числе внедрением МРТ сердца с контрастированием в клиническую практику, было обнаружено, что у части пациентов наблюдались леводоминантные формы заболевания. В настоящее время по данным мировой литературы известно, что поражение ЛЖ достигает до 50 % случаев [3–4]. Признание существования леводоминантной (в отсутствие поражения ПЖ) и бивентрикулярной форм расширило фенотипический спектр данной патологии. Так, в 2019 году рабочая группа Общества сердечного ритма официально приняла общий термин, более широкий для этого заболевания — АКМП, объединяющий все три фенотипа [3–4].

Важно подчеркнуть, что согласно международному консенсусу в понятие АКМП были вклю-

чены не только генетические формы заболевания, но и приобретенные (фенокопии), также имеющие типичные фенотипические особенности в виде наличия неишемического рубца миокарда желудочков [3].

Таким образом, термин АКМП был значительно расширен за счет включения в него фенотипической и этиологической классификации заболевания.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АКМП

На протяжении нескольких десятилетий ученые и клиницисты использовали термин АКМП, предполагая первично «рубцовое» и вторично «аритмогенное» поражение миокарда. В настоящее время широко оспаривается уместность применения определения «аритмогенная» кардиомиопатия, поскольку все кардиомиопатии потенциально аритмогенны.

Кроме того, схожесть структурных изменений в миокарде в виде дилатации/дисфункции того и/или иного желудочка с другими кардиомиопатиями, в частности с дилатационной, при которой данные изменения не связаны с фиброзом миокарда, зачастую приводит к путанице понятий. Несмотря на принятый консенсусный документ по АКМП от 2019 года, в литературе по-прежнему использовались термины «леводоминантная АКПЖ» и «бивентрикулярная АКПЖ» для обозначения наследственной АКМП с поражением ЛЖ [3–4, 13–14]. В связи с этим, во избежание дальнейшей путаницы, группа исследователей из Падуи предложила использовать новое понятие для заболевания — «рубцовая/аритмогенная кардиомиопатия», в котором кардиомиопатию определяют не локализация, а наличие рубцов миокарда [15]. Указанный термин был предложен для того, чтобы подчеркнуть, что фенотип заболевания характеризуется прежде всего потерей миокарда желудочков из-за гибели миоцитов с последующим его замещением фиброзной или фиброзно-жировой рубцовой тканью [15–16]. И именно рубцевание миокарда предрасполагает к потенциально летальным ЖА и лежит в основе нарушения систолической функции желудочков. Рекомендации ESC 2023 года по лечению кардиомиопатий

Рабочая группа подчеркнула, что термин АДПЖ/АКПЖ первоначально использовался клиницистами до эпохи генетики и применения МРТ сердца с контрастированием для описания нового заболевания сердца, поражающего преимущественно ПЖ, ведущим клиническим проявлением которого было возникновение злокачественных ЖА [17]. Кроме того, исследователи акцентировали

внимание на важном значении ЖА как диагностического красного флага и прогностического маркера для ряда клинических фенотипов заболевания. Однако было признано, что использование общего термина АКМП для определения кардиомиопатии не отражало бы ключевого фенотипического признака заболевания — наличия рубцовых изменений в миокарде.

Чтобы избежать двусмысленности терминологии, было рекомендовано использовать подход к классификации и диагностике кардиомиопатий, основанный на морфологических характеристиках и функциональных аспектах [17].

Так, в контексте АКМП отдельно выделена АКМП ПЖ с преимущественным поражением ПЖ, даже при наличии бивентрикулярного поражения. Стоит отметить, что фенотип АКМП ПЖ, согласно рекомендациям, определялся как наличие дилатации и/или дисфункции ПЖ при присутствии гистологических и/или электрокардиографических критериев [18]. Тем самым еще раз подчеркивалась ведущая роль фиброзно-жирового замещения в фенотипе заболевания.

АКМП ЛЖ отнесена уже к новой группе кардиомиопатий, которая определяется как недилатационная кардиомиопатия ЛЖ, характеризующаяся наличием или отсутствием систолической дисфункции и наличием неишемического рубцевания или жирового замещения ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на растущие знания в изучении АКМП, до сих пор остаются дискуссионными вопросы в отношении понимания данного заболевания. За последние несколько десятилетий была предпринята попытка смещения клинической парадигмы от более «узкого» понятия АДПЖ/АКПЖ, подразумевающего генетически детерминированное заболевание ПЖ, к более «широкому» — АКМП, включающему в себя различные фенотипические и этиологические варианты заболевания. Использование определения «аритмогенный» не отражало сути заболевания, в связи с чем данная концепция вызвала ряд противоречий и сложность дифференциальной диагностики схожих кардиомиопатий. В настоящее время при использовании термина АКМП следует понимать, что отличительной чертой этой кардиомиопатии, независимо от этиологического фактора, является прежде всего наличие фиброзно-жирового замещения миокарда (неишемического рубца) любого из желудочков, служащего в качестве субстрата для возникновения опасных для жизни ЖА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

- Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017;376:61–72. DOI:10.1056/NEJMra1509267.
- Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384–398. DOI:10.1161/01.cir.65.2.384.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *HeartRhythm*. 2019 Nov;16(11):e301–e372. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
- Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2020 Jan;17(1):e155–e205. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.03.014.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994 Mar;71(3):215–8. DOI: 10.1136/hrt.71.3.215.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *European Heart Journal*. 31, 806–814. DOI:10.1093/eurheartj/ehq025.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol*. (2020) 319:106–14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
- Marrone D, Zampieri F, Basso C, et al. History of the discovery of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Eur. Heart J*. 2019;40:1100–1104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz145.
- Lancisi GM. De Motu Cordis et Aneurysmatibus. G. M. Salvioni; Roma, Italy: 1728. Book II, Ch. VI, Par. XLVII.
- Fontaine G, Chen HS. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia back in force. *Am J Cardiol*. 2014 May 15;113(10):1735–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.03.001.
- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384–398. DOI: 10.1161/01.CIR.65.2.384.
- Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988 Jan 21;318(3):129–33. DOI: 10.1056/NEJM198801213180301.
- Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, et al. Prognostic value of magnetic resonance phenotype in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;2753–2765.
- Chen X, Li L, Cheng H, et al. Early left ventricular involvement detected by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the effects of left ventricular late gadolinium enhancement and right ventricular dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2019;9:e012989. DOI: 10.1161/JAHA.119.012989.
- Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 2023 Apr 26;25(Suppl C):C144–C154. DOI: 10.1093/eurheartjsup/suad017.
- Corrado D, Anastasakis A, Basso C, et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol*. 2024 Jan 15;395:131447. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131447. Epub 2023 Oct 14. PMID: 37844667.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. Vol. 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3503–3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad19>
- Comments on the 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies, *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2023. doi.org/10.1016/j.rec.2023.11.008.

Информация об авторах:

Кофейникова Ольга Александровна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационно-

го комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шилина Анна Геннадьевна, врач — детский кардиолог консультативно-диагностического отделения детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кульчицкая Наталья Сергеевна, врач — детский кардиолог консультативно-диагностического отделения детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»; профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Kofeynikova Olga A., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine; Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Darya Yu., CM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine of the Almazov National Medical Research Centre;

Shilina Anna G., Pediatric Cardiologist, Consultative and Diagnostic Department of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Kulchitskaya Natalya S., Pediatric Cardiologist, Consultative and Diagnostic Department of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine; Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.