

Клиническое наблюдение

DOI: 10.15690/vsp.v17i2.1883

Н.А. Сдвигова, Е.Н. Басаргина, Д.В. Рябцев, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, Н.В. Журкова, Г.В. Ревуненков, О.П. Жарова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Актуальность генетической верификации некомпактной кардиомиопатии у детей: клинические случаи

Контактная информация:

Сдвигова Наталья Андреевна, аспирант кардиологического отделения НМИЦ здоровья детей, врач-педиатр, детский кардиолог

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-90, e-mail: sdivigova-natalya@yandex.ru

Статья поступила: 19.03.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

Обоснование. Некомпактная кардиомиопатия — группа генетически гетерогенных, малоизученных заболеваний миокарда с разнообразными клиническими проявлениями (от бессимптомного течения до прогрессирующей систолической дисфункции с симптомами хронической сердечной недостаточности, аритмиями и тромбозэмболическими осложнениями). Учитывая многообразие генетических нарушений, ассоциированных с развитием некомпактной кардиомиопатии, важна генетическая верификация диагноза для определения прогноза и проведения полноценного медико-генетического консультирования семей, в которых имеются случаи заболевания. **Описание клинического случая.** В статье представлены два клинических наблюдения тяжелого течения некомпактной кардиомиопатии с ремоделированием полостей сердца по дилатационному фенотипу. С целью уточнения этиологии заболевания проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования с анализом целевых областей 404 генов, мутации в которых описаны при наследственных заболеваниях сердца и сосудов. После верификации мутации (в генах *ACTC1* и *MYBPC3*) проведен поиск выявленной нуклеотидной замены в образцах венозной крови родителей и в одном случае — в образце ДНК плода. Определен тип наследования, проведена оценка вероятности повторного возникновения заболевания у сиблингов при последующих беременностях. **Заключение.** Описание клинических случаев демонстрирует важность генетической верификации диагноза у пациентов с некомпактной кардиомиопатией для определения прогноза заболевания и разработки алгоритма наблюдения за родственниками пробанда.

Ключевые слова: кардиомиопатия, некомпактный миокард, клинический случай, гены *ACTC1*, *MYBPC3*, мутации, медико-генетическое консультирование.

(Для цитирования: Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Рябцев Д.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Ревуненков Г.В., Жарова О.П. Актуальность генетической верификации некомпактной кардиомиопатии у детей: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (2): 157–165. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1883)

157

Nataliya A. Sdivigova, Elena N. Basargina, Dmitry V. Ryabtsev, Kirill V. Savostyanov, Alexander A. Pushkov, Natalia V. Zhurkova, Grigory V. Revunenkov, Olga P. Zharova

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

The Urgency of Genetic Verification of Non-Compaction Cardiomyopathy in Children: Clinical Cases

Background. Non-compaction cardiomyopathy is a group of genetically heterogeneous, poorly studied myocardial diseases with a variety of clinical manifestations (from asymptomatic course to progressive systolic dysfunction with symptoms of chronic heart failure, arrhythmias, and thromboembolic complications). Considering the variety of genetic disorders associated with the development of non-compaction cardiomyopathy, genetic verification of the diagnosis is important for determining the prognosis and conducting genetic counselling of families with cases of the disease. **Description of the Clinical Case.** The article presents two clinical observations of a severe course of non-compaction cardiomyopathy with remodeling of the heart cavities according to the dilated phenotype. In order to clarify the disease etiology, a molecular genetic study was conducted using the method of direct automatic sequencing with the analysis of targeted regions of 404 genes which mutations are described in hereditary diseases of the heart and blood vessels. After verifying the mutation (in the *ACTC1* and *MYBPC3* genes), we performed a search for the detected nucleotide substitution in the venous blood samples of parents and in one case — in the fetal DNA sample. The mode of inheritance has been determined; the probability of recurrence of the disease in siblings in subsequent pregnancies has been estimated. **Conclusion.** The description of clinical cases shows the importance of genetic verification of the diagnosis in patients with non-compaction cardiomyopathy for determining the disease prognosis and developing an algorithm for monitoring relatives of a proband.

Key words: cardiomyopathy, non-compacted myocardium, clinical case, *ACTC1* and *MYBPC3* genes, mutations, genetic counselling.

(For citation: Sdivigova Nataliya A., Basargina Elena N., Ryabtsev Dmitry V., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexander A., Zhurkova Natalia V., Revunenkov Grigory V., Zharova Olga P. The Urgency of Genetic Verification of Non-Compaction Cardiomyopathy in Children: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 157–165. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1883)

ОБОСНОВАНИЕ

Некомпактная кардиомиопатия — группа генетически гетерогенных заболеваний сердца, характеризующихся наличием двухслойной структуры миокарда — некомпактного (трабекулярного) и расположенного под ним компактного слоев [1, 2]. Эта нозология представляет большой интерес для клиницистов, поскольку частота ее выявления благодаря современным ультразвуковым и магнитно-резонансным методам диагностики в настоящее время значительно увеличилась. Однако ряд специалистов считает, что распространенность заболевания остается недооцененной [3–5]. Клинические проявления некомпактной кардиомиопатии чрезвычайно разнообразны и варьируют от бессимптомных, случайно выявленных при скрининговом обследовании членов семьи случаев до случаев тяжелого прогрессирующего течения болезни с симптомами хронической сердечной недостаточности, аритмии, тромбоэмболических осложнений и наступления летального исхода [6–8].

У пациентов с некомпактной кардиомиопатией возможны различные варианты ремоделирования сердца — дилатационный, рестриктивный, гипертрофический и смешанный, сочетающий в себе признаки вышеописанных форм [9–11]. Для детей с ремоделированием по дилатационному фенотипу на фоне некомпактной кардиомиопатии характерно более тяжелое течение заболевания с неблагоприятным исходом по сравнению с пациентами, имеющими смешанный, без систолической дисфункции, или гипертрофический фенотип [10, 12].

В настоящее время генетическая гетерогенность некомпактной кардиомиопатии не вызывает сомнений [13, 14]. Известно, что некомпактная кардиомиопатия ассоциирована с различными хромосомными аномалиями [13, 14], митохондриальными заболеваниями [15], X-сцепленными синдромами (в т.ч. синдром Барта, нейромышечные болезни) [1], мутациями в генах-саркомерах с аутосомно-доминантным типом наследования [16, 17], варьирующей экспрессивностью и неполной пенетрантностью.

В соответствии с практическими рекомендациями и заключениями экспертных сообществ, тактика ведения пациентов с кардиомиопатиями включает в себя генетическое тестирование, оценку семейного анамнеза, клинический и генетический скрининг членов семьи пробанда, в т.ч. медико-генетическое консультирование [18, 19]. Проведение молекулярно-генетического исследования в семьях с отягощенной наследственностью по кардиомиопатиям помогает как исключить наличие болезни у ряда родственников, так и выявить патогенные генетические варианты. Последнее обуславливает необходимость проводить, во-первых, регулярный клинический мониторинг с целью раннего выявления дисфункции и назначения при необходимости терапии, а во-вторых, медико-генетическое консультирование по вопросам планирования семьи, в т.ч. посредством пренатальной и преимплантационной диагностики.

Цель описания клинических случаев — продемонстрировать возможности генетической верификации диагноза при некомпактной кардиомиопатии для определения прогноза заболевания и разработки алгоритма наблюдения за родственниками пробанда.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

О пациенте

Пациентка К., возраст 2 года 8 мес. Из анамнеза известно, что наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена: со слов родителей пациентки, заболеваний сердечно-сосудистой системы у родственников 1-й и 2-й линии родства (врожденные пороки сердца, нарушения ритма и проводимости сердца, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, кардиомиопатия), случаев внезапной смерти лиц молодого возраста (до 40 лет) не отмечалось. Ребенок от матери 27 лет, от 1-й беременности, протекавшей на фоне гиперкоагуляции (нарушение фетоплацентарного кровообращения, изменения параметров гемостаза по данным лабораторных анализов) на всем протяжении беременности (медикаментозная коррекция эноксапарином натрия в I триместре, дипиридамолом — во II триместре), с большой прибавкой в весе (+20 кг), от первых самостоятельных родов. Масса тела при рождении 2990 г, длина тела 49 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Неонатальный период без особенностей. В возрасте 1,5 мес при проведении планового эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования выявлены регургитация крови 1-й степени в митральном клапане, открытое овальное окно 3 мм, открытый артериальный проток 1,8 мм, в остальном — без патологии. При контроле по поводу фетальных коммуникаций (открытое овальное окно, открытый артериальный проток) в 3 мес по данным ЭхоКГ отмечалась отрицательная динамика, проявлявшаяся дилатацией левых отделов сердца: левое предсердие (ЛП) 22 мм, Z-score 2,68 (норма до 17 мм, Z-score — до 2,0), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) 32 мм (норма до 24 мм), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ 27 мм, Z-score 4,4 (норма до 19,5 мм, Z-score — до 2,0), снижение фракции выброса (ФВ) по Тейхольцу до 48% (норма от 65%), увеличение регургитации на митральном клапане до 2-й степени, открытое овальное окно 1,5 мм.

Физикальная диагностика

В связи с выявленными изменениями девочка госпитализирована в кардиологическое отделение НИИЦ здоровья детей (ранее Научный центр здоровья детей, Москва) в возрасте 4 мес. При осмотре: дефицит массы тела (процент дефицита веса от должного веса соответственно росту) 6,5%, периорбитальный и периоральный цианоз, мраморность кожи, дистальный гипергидроз, перкуторно расширение границ относительной тупости сердца (левая — +1 см от левой среднеключичной линии, правая — по правой парастернальной линии, верхняя — 2-е ребро), аускультативно систолический шум над всей поверхностью сердца с экстракардиальным проведением в левую аксиллярную область и на спину.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов клинического обследования поставлен предварительный диагноз: «Кардиомиопатия, дилатационный фенотип. Недостаточность митрального клапана. Хроническая сердечная недостаточность 2А ст. Функциональный класс II по Ross».

Диагностические процедуры

По данным ЭхоКГ (рис. 1), предсердия дилатированы (ЛП 20×44 мм, диаметр 20 мм при норме < 16 мм; правое предсердие, ПП, 22×29 мм, диаметр 22 мм при норме < 16,6 мм) и левый желудочек (КДР 31 мм, норма < 24 мм), снижена сократимость сердца (ФВ по Тейхольцу 44%, по Симпсону — 38%), некомпактный миокард (в области верхушки отношение некомпактного слоя к компактному 8:3), недостаточность митрального клапана 2-й ст. на фоне аннулоэктазии.

Клинический диагноз

Кардиомиопатия, дилатационный фенотип; некомпактный миокард левого желудочка. Недостаточность митрального клапана 2-й степени. Хроническая сердечная недостаточность IIA ст. Функциональный класс II по Ross.

Дифференциальная диагностика

Учитывая характер течения заболевания, проводилась дифференциальная диагностика между врожденным пороком сердца (врожденная недостаточность митрального клапана) и кардиомиопатией, на момент первичного поступления сохранялась неопределенность в постановке окончательного диагноза. В ходе дальнейшего наблюдения, интраоперационной оценки состояния митрального клапана, результатов генетической диагностики подтвержден диагноз неклассифицируемой кардиомиопатии.

Медицинские вмешательства

Подобрана терапия, направленная на купирование симптомов хронической сердечной недостаточности (каптоприл 1 мг/кг в сутки, бисопролол 1 мг/сут, дигоксин 0,02 мг/сут, торасемид 0,625 мг/сут) и профилак-

тику тромбообразования (ацетилсалициловая кислота 6,25 мг/сут), метаболическая терапия (калия и магния аспартат, убидекаренон).

Динамика и исходы

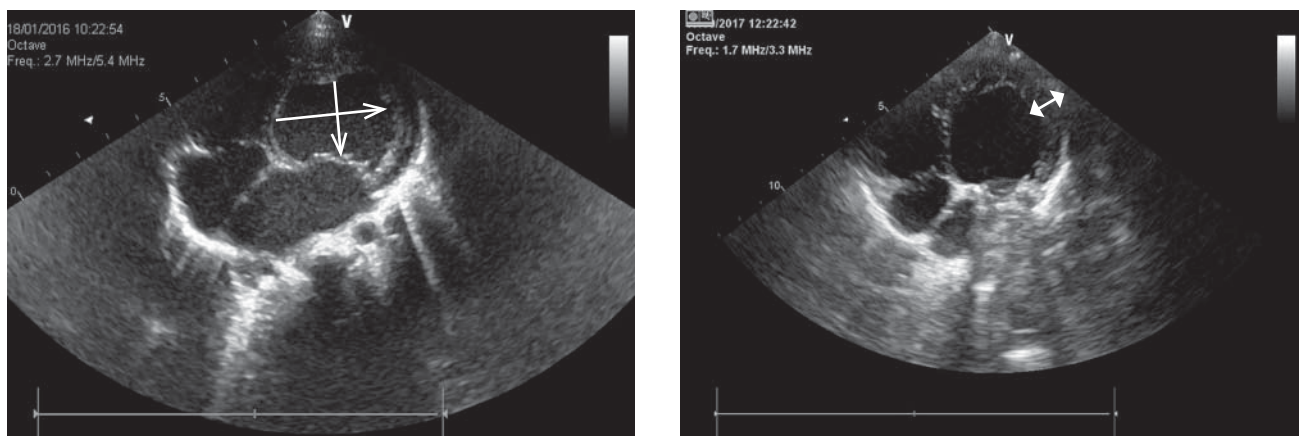
На фоне проводимого медикаментозного лечения состояние ребенка с отрицательной динамикой как клинически (появились тахикардия, тахипноэ, гепатоспленомегалия), так и по результатам ЭхоКГ (прогрессирующая дилатация всех камер сердца: в 7 мес ЛП 29×36 мм, ПП 26×30 мм, ПЖ 14 мм, конечно-диастолический/конечно-систолический диаметр ЛЖ 37/31 мм), снизилась сократительная способность миокарда (ФВ по Тейхольцу 22%), увеличилась регургитация на митральном клапане до 4-й степени на фоне анулоэктазии.

В возрасте 10 мес произошло резкое ухудшение состояния за счет дыхательной и сердечной недостаточности, что потребовало экстренной госпитализации в отделение реанимации НМИЦ здоровья детей. Учитывая сохраняющуюся недостаточность митрального клапана 4-й ст., не поддающуюся консервативному лечению и препятствующую уменьшению проявлений хронической сердечной недостаточности, принято решение о хирургической коррекции. По жизненным показаниям проведена операция протезирования митрального клапана механическим протезом Sent Jude 17 мм; послеоперационный период протекал без осложнений. Учитывая характер течения основного заболевания, продолжена медикаментозная терапия, направленная, согласно клиническим рекомендациям, на купирование хронической сердечной недостаточности [20].

Через 1 год после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана в динамике по данным ЭхоКГ отмечаются уменьшение размеров левых отделов сердца

Рис. 1. Результаты эхокардиографического исследования левого желудочка сердца пациентки К.: изменения до и после оперативного лечения

Fig. 1. The results of an echocardiographic study of the left ventricle of patient K.: Changes before and after surgery



Примечание. Слева: эхокардиография, выполненная в возрасте 6 мес, 4-камерная позиция: выраженная дилатация левого желудочка (размеры обозначены стрелками) с недостаточностью митрального клапана 3–4-й степени. Справа: эхокардиография, выполненная в возрасте 1 года 9 мес, 4-камерная позиция: состояние после протезирования митрального клапана, некомпактность миокарда в области верхушки левого желудочка (стрелкой отмечен некомпактный миокард).

Note. Left: Echocardiography performed at the age of 6 months, 4-chamber position: Marked dilatation of the left ventricle (dimensions are indicated by arrows) with grade 3–4 mitral valve regurgitation. Right: Echocardiography performed at the age of 1 year 9 months, 4-chamber position: Condition after mitral valve replacement, myocardial non-compaction in the left ventricle apex (the arrow marks the non-compacted myocardium).

(в 1 год 10 мес КДР ЛЖ 32 мм, КСР 27 мм, ЛП 21×21 мм), улучшение сократительной способности миокарда (ФВ по Тейхольцу 37%, по Симпсону — 46%), гемодинамические параметры протеза в митральной позиции удовлетворительные, регургитации нет. На фоне уменьшения размеров полостей сердца соотношение некомпактного слоя миокарда к компактному 3:1. Клинически состояние ребенка значительно улучшилось, физическое и психомоторное развитие соответствует возрасту.

Учитывая тяжелое течение заболевания, потребовавшее оперативного лечения, с целью генетической верификации диагноза ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру на оборудовании Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) с исследованием целевых областей 404 генов (кардиопанель), мутации в которых приводят к развитию известных к настоящему времени наследственных болезней сердца и сосудов. Биоинформатический анализ полученных данных проводился при помощи программ Alamut Batch и Alamut Focus (Interactive Biosoftware, Франция). В результате в экзоне 4 гена *ACTC1* (OMIM 102540) выявлена нуклеотидная замена с.477T>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене р.D159E. Нуклеотидная замена ранее не описана. По данным компьютерного анализа (Alamut Visual), является патогенной. Ранее мутации в данном гене, согласно базе OMIM, описаны при дилатационном фенотипе кардиомиопатии, гипертрофическом фенотипе, некомпактном миокарде левого желудочка [21, 22].

Принимая во внимание молодой возраст родителей, с целью медико-генетического консультирования по вопросу повторных беременностей, с учетом результатов молекулярно-генетической диагностики выполнен поиск нуклеотидной замены с.477T>A в экзоне 4 гена *ACTC1* в образцах венозной крови матери и отца ребенка: мутаций не обнаружено.

Прогноз

Оценка прогноза для жизни и здоровья пациента затруднена, поскольку на фоне скорректированной медикаментозной терапии возможны как стабилизация состояния ребенка с минимальными проявлениями хронической сердечной недостаточности, так и развитие торпидного течения хронической сердечной недостаточности, резистентной к лечению. По мере взросления ребенка, вероятно, потребуются повторная операция по замене протеза митрального клапана.

Прогноз для семьи: мутация у ребенка имеет характер *de novo*, вероятность повторных случаев кардиомиопатии с тяжелым течением, вызванной вышеописанной мутацией, в данной семье у сиблингов не выше, чем в общей популяции.

Временная шкала

Динамика эхокардиографических изменений и содержания проBNP за время наблюдения представлены в табл. 1. Данные ЭхоКГ до и после оперативного лечения представлены на рис. 1.

Клинический пример № 2

О пациенте

Пациентка Ф., возраст 7 лет 9 мес. Из анамнеза известно, что у бабушки по материнской линии — артериальная гипертензия. Представлены результаты ЭхоКГ родителей — без патологии.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне обострения хронического пиелонефрита в конце I триместра (антибактериальная терапия комбинированным препаратом амоксициллина и клавулановой кислоты). На 25-й нед беременности в моче выделены ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, а также цитомегаловируса. При повторном исследовании (в 35 нед) ДНК вируса простого герпеса обнаружена в крови (проведена

Таблица 1. Динамика изменений показателей эхокардиограммы и содержания проBNP у пациентки К.

Table 1. Dynamics of changes in echocardiogram indices and proBNP content in patient K.

Показатели	Возрастные периоды					
	3 мес	6 мес	9 мес	1 год 3 мес*	1 год 9 мес	2 года 3 мес
ЧСС, уд/мин	130	176	161	108	150	135
КДР ЛЖ, мм	32	36	42	37	32	36
Z-score КДР ЛЖ	4,45	4,74	5,8	4,45	1,52	2,5
КСР ЛЖ, мм	27	31	32	27	26	26
ЛП (размеры), мм	20×44	29×36	43×47	26×31	21×21	23×25
Недостаточность митрального клапана, ст.	1,5–2	3–4	4	min	min	min
ФВ по Тейхольцу, %	40	22	20	47	37	56
ФВ по Симпсону, %	30	33	30	36	46	36
proBNP, пг/мл	-	-	-	1110	513	460

Примечание. * — после оперативного лечения. ЧСС — частота сердечных сокращений, КДР/КСР ЛЖ — конечный диастолический/ систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, Z-score — стандартизованная оценка, proBNP — форма прогормона мозгового натрийуретического пептида.

Note. * — after surgery. ЧСС — heart rate, КДР/КСР ЛЖ — left ventricular end-diastolic/systolic dimension, ЛП — left atrium, ФВ — ejection fraction, Z-score — standardized score, proBNP — a form of prohormone of brain natriuretic peptide.

иммунокорректирующая терапия с внутривенным введением иммуноглобулинов).

Ребенок рожден путем кесарева сечения (первичная слабость родовой деятельности). Вес при рождении 3950 г, длина тела 58 см, оценка по шкале APGAR 6/7 баллов. С рождения выслушан систолический шум, дополнительное обследование в неонатальный период не проведено. Родители отмечали мраморность кожного покрова, цианоз носогубного треугольника.

В возрасте 6 мес впервые выполнена ЭхоКГ: установлены выраженная дилатация ЛЖ (КДР 36 мм, КСР 30 мм), снижение сократительной способности миокарда (ФВ по Тейхольцу 28%), недостаточность митрального клапана 1–2-й степени, губчатый миокард.

В связи с обнаруженными изменениями госпитализирована в кардиологическое отделение НМИЦ здоровья детей в возрасте 7 мес.

Физикальная диагностика

При осмотре: цианоз носогубного треугольника, периорбитальные тени, перкуторные границы относительной сердечной тупости расширены (правая — по правой парастеральной линии, верхняя — на уровне II межреберья, левая — на 2 см снаружи от среднеключичной линии); аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум на верхушке, с экстракардиальным проведением в левую аксиллярную область, на спину, акцент 2-го тона над легочной артерией, частота сердечных сокращений 130/мин, гепатомегалия до +2,5 см от края правой реберной дуги.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов клинического осмотра поставлен предварительный диагноз: «Кардиомиопатия, дилатационный фенотип, некомпактный миокард левого желудочка. Недостаточность митрального клапана 2-й ст. Хроническая сердечная недостаточность 2Б ст.».

Диагностические процедуры

По данным ЭхоКГ: левая вентрикуломегалия (КДР ЛЖ 35 мм, КСР 30 мм) со снижением сократительной функции миокарда (ФВ по Тейхольцу 30%), признаки некомпактного миокарда тотально по всем сегментам, за исключением базальных отделов межжелудочковой перегородки, недостаточность митрального клапана 2-й ст., недостаточность трикуспидального клапана 1-й ст.

Клинический диагноз

Кардиомиопатия, дилатационный фенотип, некомпактный миокард левого желудочка. Недостаточность митрального и трикуспидального клапана. Хроническая сердечная недостаточность 2Б-А ст. Функциональный класс II по Ross.

Дифференциальная диагностика

Проводилась между дилатационным фенотипом кардиомиопатии и изолированным некомпактным миокардом левого желудочка. Учитывая выраженную дилатацию левых отделов с губчатым миокардом, поставлен вышеуказанный диагноз.

Медицинские вмешательства

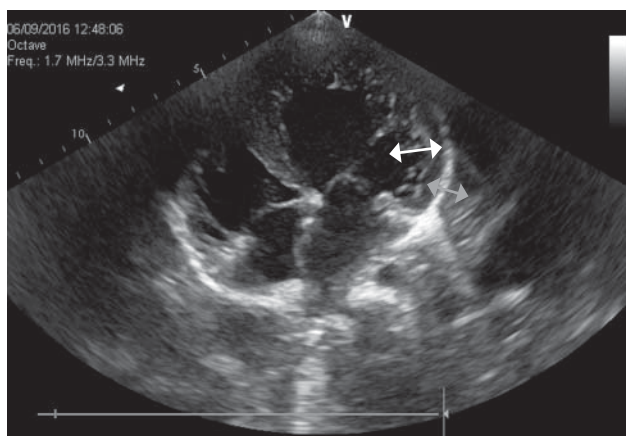
Разработана стратегия лечения, направленная на купирование симптомов хронической сердечной недостаточности (дигоксин 0,03 мг/сут, каптоприл 1 мг/кг в сутки, карведилол 0,5 мг/сут, фуросемид, гидрохлортиазид + триамтерен), профилактику тромбообразования (ацетилсалициловая кислота 12,5 мг/сут), иммунокоррекцию (иммуноглобулин человека нормальный 1 г/кг). Проведена метаболическая терапия (пентоксифиллин, калия и магния аспарагинат).

Динамика и исходы

В дальнейшем ребенок регулярно (1 раз в 4–6 мес) обследовался в условиях стационара кардиологического отделения НМИЦ здоровья детей. На фоне медикаментозной терапии отмечалась прогрессирующая дилатация размеров полостей сердца с ухудшением систолической функции. В связи с этим выполнялась коррекция медикаментозной терапии (проводились лечение высокими дозами диуретиков, курсы введения внутривенных иммуноглобулинов, глюкокортикостероидов). Результаты ЭхоКГ на фоне проводимой терапии (в возрасте 5 лет 6 мес) представлены на рис. 2.

В возрасте 6 лет 5 мес проведена магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием: ЛЖ шаровидной формы (конечный диастолический объем ЛЖ по отношению к площади тела 144 мл/м² при норме до 95 мл/м², конечный систолический объем ЛЖ по отношению к площади тела 111 мл/м² при норме до 35 мл/м²), просвет верхушечного сегмента практически полностью занят сетью трабекул, распространяющихся по всем стенкам до середины среднего сегмента; выраженное снижение сократительной способности миокарда (ФВ 23% при норме от 51%) (рис. 3).

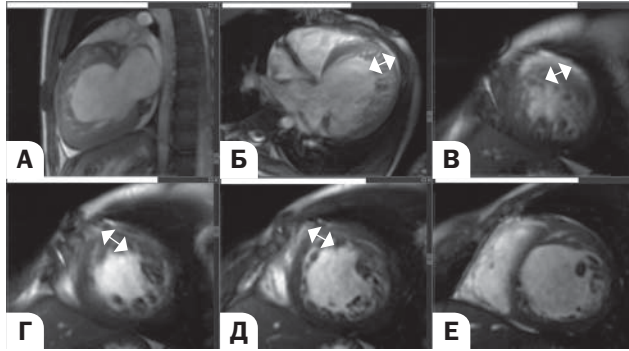
Рис. 2. Эхокардиограмма левого желудочка пациентки Ф.
Fig. 2. Echocardiogram of the left ventricle of patient F.



Примечание. Снимок выполнен в возрасте 5 лет 6 мес; 4-камерная позиция: некомпактный миокард левого желудочка со значимой дилатацией (белой стрелкой) отмечен некомпактный слой, серой — компактный).
Note. The image was taken at the age of 5 years 6 months; 4-chamber position: Non-compacted myocardium of the left ventricle with significant dilatation (white arrow indicates a trabecular layer, grey arrow — a compact layer).

Рис. 3. Данные магнитно-резонансной томографии сердца с его внутривенным контрастированием у пациентки Ф.

Fig. 3. The results of magnetic resonance imaging of the heart with its intravenous contrast in patient F.



Примечание. А — 2-камерная проекция, Б — 4-камерная проекция, В–Е — проекции по коротким осям. Стрелкой отмечен некомпактный миокард.

Note. А — 2-chamber projection, В — 4-chamber projection, В–Е — projections on short axes. The arrow marks the non-compacted myocardium.

С целью генетической верификации диагноза выполнено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру с использованием кардиопанели, указанной выше. В экзоне 06 гена *MYBPC3* выявлена мутация с.772G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене р.Е258К. Мутация описана ранее у больных с гипертрофической кардиомиопатией [23]. Кроме того, в экзоне 33 гена *MYBPC3* (OMIM 600958) выявлена мутация с.3697C>Т в гетерозиготном состоянии, приводящая к терминации трансляции р.Q1233Х. Мутация также описана ранее у больных гипертрофической кардиомиопатией [24].

Для определения типа наследования в данной семье выполнен поиск найденных у ребенка мутаций в образцах венозной крови обоих родителей: у матери девочки, 1978 г.р., в экзоне 33 гена *MYBPC3* выявлена нуклеотидная замена с. 3697C>Т в гетерозиготном состоянии, приводящая к терминации трансляции р. Q1233Х; у отца, 1974 г.р., в экзоне 06 гена *MYBPC3* выявлена мутация с.772G>А в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене р.Е258К. По данным ЭхоКГ, изменений состояния сердца у родителей не отмечалось.

При наступлении последующей беременности с целью дородовой диагностики на 16-й нед проведен кордоцентез для получения образца крови плода. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы экзоны 06 и 33 гена *MYBPC3* с прилегающими интронными областями: нуклеотидных замен g.47353740G>А и g.47369975C>Т в гене *MYBPC3* не выявлено.

Генеалогическое древо семьи Ф. с алгоритмом диагностики представлено на рис. 4.

Таким образом, развитие кардиомиопатии с тяжелым течением в постнатальном периоде, вызванной вышеописанными мутациями, невозможно. Родителям ребенка даны рекомендации о необходимости углубленного обследования и динамического наблюдения у кардиолога.

Прогноз

Прогноз для жизни и здоровья неблагоприятный, вероятно развитие торпидной хронической сердечной недостаточности с прогрессирующим течением и необходимостью проведения трансплантации сердца в дальнейшем.

Временная шкала

Результаты ЭхоКГ в динамике представлены в табл. 2.

Рис. 4. Генеалогическое древо семьи Ф. с алгоритмом диагностики
Fig. 4. Genealogical tree of family F. with a diagnostic algorithm

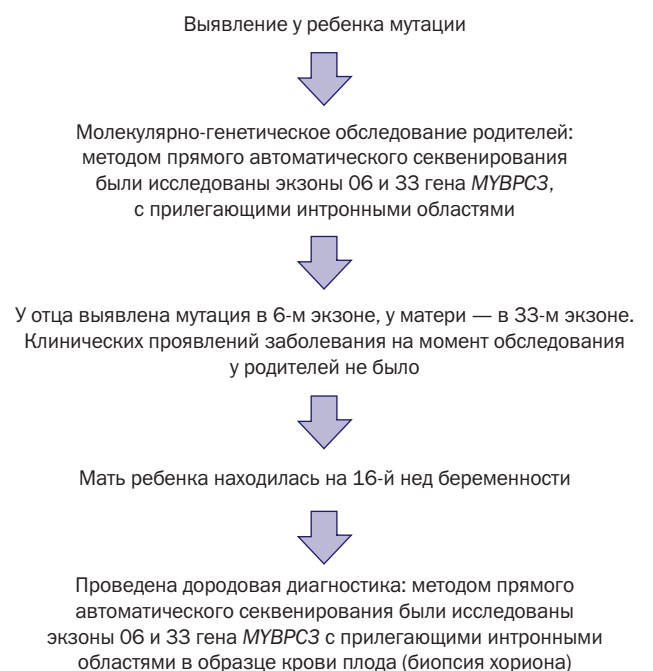
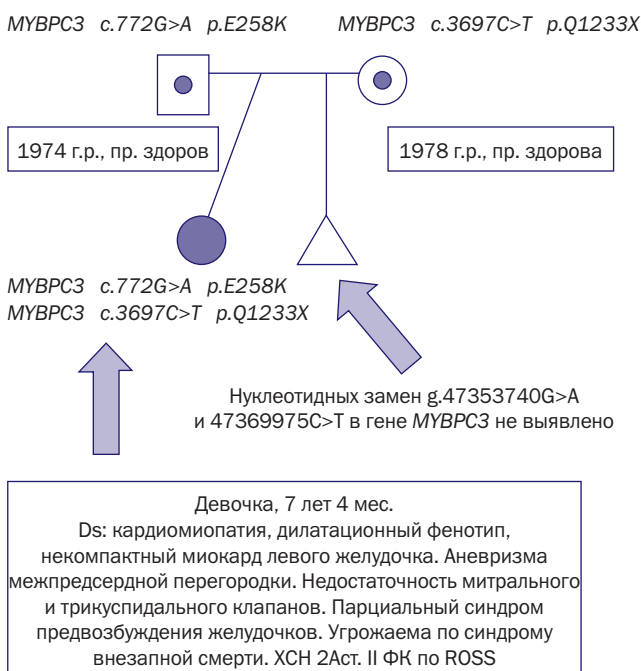


Таблица 2. Динамика показателей эхокардиограммы пациентки Ф. за время наблюдения
Table 2. Dynamics of echocardiogram indices of patient F. during the follow-up period

Показатели	Возрастные периоды												
	7 мес	9 мес	1 год 4 мес	1 год 10 мес	2 года 4 мес	3 года	3 года 10 мес	4 года 11 мес	5 лет 6 мес	5 лет 11 мес	6 лет 5 мес	6 лет 11 мес	7 лет 4 мес
ЧСС, уд/мин	140	130	120	104	120	73	93	93	94	111	80	75	81
КДР ЛЖ, мм	35	33	36	36	41	43	43	42	46	48	48,6	46,5	49
Z-score КДР ЛЖ	5,6	5,2	4,14	3,42	4,39	3,64	3,49	3,37	4,1	4,34	4,57	3,13	4,25
КСР ЛЖ, мм	30	27	28	29	34	32	33	34	39	40	40	35,8	38,8
ЛП (размеры), мм	22×24	22×26	24×23	19×25	21×25	27×28	23×31	28×32	30×33	31×33	30×33	30×37	30×31
ФВ по Тейхольцу, %	30	42	49	40	35	52	46	42	33	32	37	46	43
ФВ по Симпсону, %	45	50	46	45	31	37	44	36	23	32	34	42	41

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений, КДР/КСР ЛЖ — конечный диастолический/систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса.

Note. ЧСС — heart rate, КДР/КСР ЛЖ — left ventricular end-diastolic/systolic dimension, ЛП — left atrium, ФВ — ejection fraction.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический пример № 1 демонстрирует случай тяжелого течения дилатационного фенотипа некомпактной кардиомиопатии у ребенка раннего возраста с развитием тотальной недостаточности митрального клапана, потребовавшей проведения хирургической коррекции в экстренном порядке по жизненным показаниям. Учитывая характер течения заболевания, проводилась дифференциальная диагностика между врожденным пороком сердца (врожденная недостаточность митрального клапана) и кардиомиопатией: при выполнении хирургической коррекции недостаточности митрального клапана отмечалось значительное увеличение сердца в размерах за счет левых отделов; створки митрального клапана тонкие, фиброзно не измененные; в полости левого желудочка эндокард с признаками фиброэластоза. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена нуклеотидная замена в гене *ACTC1*, ранее не описанная. Мутации в данном гене описаны при септальных дефектах [25], различных фенотипах кардиомиопатий [21, 26], но, по нашему мнению, не связаны с изолированным развитием недостаточности атриовентрикулярных клапанов.

Мутации в гене *ACTC1*, кодирующем белок альфа-актин — один из основных компонентов сердечной мышцы, описаны при различных патологиях — дефекте межпредсердной перегородки, дилатационном и гипертрофическом фенотипе кардиомиопатий, а также при некомпактном миокарде левого желудочка [21, 25, 26]. В исследовании L. Monserrat и соавт. на выборке из 267 пациентов с клиническими проявлениями гипертрофии миокарда и/или признаками некомпактности миокарда выполнили поиск мутации E101K в гене *ACTC1* [26]. Мутация была выявлена у 4 пациентов с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии и 1 пациента с некомпактным миокардом ЛЖ (пробанды не являлись родственниками). В ходе дальнейшего скрининга родственников пациентов аналогичные мутации были обнаружены у 46 членов семьи: эхокардиографическая картина 23 пациентов соответствовала критериям

некомпактного миокарда, у 22 отмечались признаки повышенной трабекулярности в верхушке левого желудочка, у 3 — признаки рестриктивного фенотипа кардиомиопатии. У 9 пациентов вышеописанные изменения сочетались с септальными дефектами (у 8 дефект межпредсердной перегородки, у 1 дефект межжелудочковой перегородки). Важно отметить, что у родственников, которые не являлись носителями мутации, изменений со стороны сердца не отмечалось [26].

S. Klaassen и соавт. провели молекулярно-генетический анализ когорты из 63 неродственных взрослых пациентов с ультразвуковыми признаками некомпактного миокарда без других структурных аномалий сердца [21]. Мутация E101K в гене *ACTC1* была выявлена у 2 неродственных пациенток: у женщины 38 лет с симптомами хронической сердечной недостаточности и легочной гипертензии и у девочки-подростка 15 лет, имеющей в анамнезе синкопальные состояния, требовавшие постановки кардиовертера-дефибриллятора. При обследовании родственников первой линии аналогичные мутации были обнаружены у отцов пробандов [19].

Отсутствие выявленной нуклеотидной замены у родителей нашей пациентки, не имеющих признаков кардиомиопатии по данным ЭхоКГ, подтверждает патогенность мутации. Кроме того, определен характер возникновения мутации *de novo*, что позволяет предположить отсутствие риска повторного возникновения кардиомиопатии, вызванной мутацией в гене *ACTC1*, в данной семье при последующих беременностях, однако не исключает вероятности иной мутации *de novo*.

В клиническом наблюдении № 2 демонстрируется случай некомпактной кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у ребенка дошкольного возраста с ранним дебютом заболевания и тяжелым течением. Учитывая характер заболевания, малую эффективность медикаментозной терапии, в дальнейшем пациенту с высокой долей вероятности потребуется проведение радикального оперативного лечения — трансплантации сердца, сопряженного со значительными этическими, правовыми (нехватка донорских органов, длительный лист

ожидания, психоэмоциональные проблемы реципиента, связанные с идентификацией себя как личности после пересадки чужого сердца после биологической смерти донора, отсутствие в России закона о детском донорстве в трансплантологии, возможность использования органов только от совершеннолетних доноров, чьи антропометрические показатели не подходят маленьким детям) и медицинскими трудностями (в т.ч. инфекционные осложнения, риск отторжения трансплантата).

При проведении молекулярно-генетического анализа выявлены 2 нуклеотидные замены в гене *MYBPC3*, одну из которых девочка получила от матери, а другую — от отца. Обе мутации были ранее описаны при гипертрофическом фенотипе кардиомиопатий [24, 25]. Доказана роль гена *MYBPC3* в развитии некомпактного миокарда ЛЖ, дилатационного и гипертрофического фенотипа кардиомиопатии [27–29]. Ген картирован на хромосоме 11 и кодирует миозинсвязывающий протеин С. Функция данного белка заключается в связывании тяжелых цепей миозина в тонкие филаменты и титина в эластичные филаменты, а фосфорилирование данного протеина обеспечивает модулирование сокращения [25, 27, 29].

S. Probst и соавт. в когорте из 63 пациентов западноевропейского происхождения проанализировали 8 генов саркомера и идентифицировали 5 пробандов с 4 различными гетерозиготными мутациями в гене *MYBPC3* в 2 семьях [29]. В одной семье мутации были выявлены у 70-летнего отца, предъявлявшего жалобы на одышку, и его сына. При обследовании обоих пациентов по данным ЭхоКГ отмечались признаки некомпактного миокарда в области нижней стенки ЛЖ. Во второй семье у женщины эхокардиографические признаки некомпактного миокарда верхушки и средней части межжелудочковой перегородки сочетались с нарушениями ритма сердца (трепетание желудочков) и потребовали имплантации кардиовертера-дефибриллятора [29].

На момент проведения исследования у родителей обследованной нами пациентки не отмечалось признаков кардиомиопатии по данным скринингового ЭхоКГ. Однако, учитывая возможность дебюта заболевания в более позднем возрасте, а также реализацию различных фенотипов болезни при одинаковых мутациях, описанных ранее [25, 27, 29], рекомендовано медицинское наблюдение с регулярным проведением электро- и эхокардиографии не реже 1 раза в год. Вероятно, сочетание двух мутаций привело к такому тяжелому течению заболевания у ребенка.

При наступлении повторной беременности возникла необходимость в проведении дородовой диагностики для определения тактики дальнейшего ведения беременности. После получения образца венозной крови плода путем кордоцентеза был выполнен молекулярно-генетический поиск нуклеотидных замен в гене *MYBPC3*, выявленных у пробанда и ее родителей. Данных о наличии мутации не получено. Таким образом, риск возникновения заболевания, вызванного мутациями в гене *MYBPC3*, стремится к нулю, что, однако, не исключает возможности возникновения иных мутаций *de novo*.

Отсутствие полноценного реестра пациентов с генетически детерминированными кардиомиопатиями с учетом

характера их ответа на лекарственную терапию делает невозможным анализ эффективности медикаментозного лечения в зависимости от этиологии заболевания, и кардиологи проводят симптоматическую терапию хронической сердечной недостаточности (сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы, диуретики) и нарушений ритма сердца, профилактику тромбозомболических осложнений (антиагреганты, антикоагулянты). Однако при накоплении достаточного объема данных развитие геномики может помочь в решении конкретных практических задач.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая характер заболевания с высокой степенью инвалидизации и летальности, потенциально различный возраст дебюта клинических проявлений, в первом представленном случае генетическая верификация диагноза снимает необходимость углубленного обследования и наблюдения за родителями пробанда (а соответственно, уменьшает материальные затраты на медицинское обслуживание, позволяет родителям вести привычный образ жизни без ограничений физических нагрузок и пр.), а также позволяет планировать дальнейшие беременности. Во втором клиническом наблюдении подтвержденный генетически диагноз позволил родителям провести преродовую диагностику для определения тактики дальнейшего ведения беременности. Кроме того, возможно раннее выявление дебюта заболевания у лиц-носителей мутаций для своевременного начала лечения и улучшения прогноза.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания: родители пациентки К. — 25.10.2016 г., родители пациентки Ф. — 07.11.2016 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н. А. Сдвигова <http://orcid.org/0000-0002-5313-1237>

Е. Н. Басаргина <http://orcid.org/0000-0002-0144-2885>

Д. В. Рябцев <https://orcid.org/0000-0002-0548-5639>

К. В. Савостьянов <http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

А. А. Пушков <http://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

Н. В. Журкова <http://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Г. В. Ревуненков <https://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

О. П. Жарова <http://orcid.org/0000-0003-4221-8406>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Finsterer J. Cardiogenetics, neurogenetics, and pathogenetics of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(5):659–681. doi: 10.1007/s00246-008-9359-0.
2. Ерохина М.Г. Некомпактный миокард левого желудочка: структурно-функциональное состояние миокарда и особенности клинических проявлений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009. — 26 с. [Erokhina MG. *Nekompaktnyi miokard levogo zheludochka: strukturno-funktsional'noe sostoyanie miokarda i osobennosti klinicheskikh proyavlenii.* [dissertation abstract] Moscow; 2009. 26 p. (In Russ).]
3. Ali SK, Abu-Sulaiman R, Agouba RB. Noncompaction cardiomyopathy: a new mechanism for mitral regurgitation with distinct clinical, echocardiographic features and pathological correlations. *J Saudi Heart Assoc.* 2015;27(2):71–78. doi: 10.1016/j.jsha.2014.07.002.
4. Amzulescu MS, Rousseau MF, Ahn SA, et al. Prognostic impact of hypertrabeculation and noncompaction phenotype in dilated cardiomyopathy: a CMR study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(8):934–946. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.015.
5. Alhabshan F, Smallhorn JF, Golding F, et al. Extent of myocardial non-compaction: comparison between MRI and echocardiographic evaluation. *Pediatr Radiol.* 2005;35(11):1147–1151. doi: 10.1007/s00247-005-1551-2.
6. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2005;26(2):187–192. doi: 10.1093/eurheartj/ehi025.
7. Stanton C, Bruce C, Connolly H, et al. Isolated left ventricular noncompaction syndrome. *Am J Cardiol.* 2009;104(8):1135–1138. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.062.
8. Engberding R, Stollberger C, Ong P, et al. Isolated non-compaction cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(12):206–213. doi: 10.3238/arztebl.2010.0206.
9. Сильнова И.В. Ультразвуковая диагностика некомпактного миокарда у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2012. — 23 с. [Sil'nova IV. *Ul'trazvukovaya diagnostika nekompaktnogo miokarda u detei.* [dissertation abstract] Moscow; 2012. 23 p. (In Russ).]
10. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J Card Fail.* 2015;21(11):877–884. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.06.381.
11. McMahon CJ, Pignatelli RH, Nagueh SF, et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy in children: characterisation of clinical status using tissue Doppler-derived indices of left ventricular diastolic relaxation. *Heart.* 2007;93(6):676–681. doi: 10.1136/hrt.2006.093880.
12. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation.* 2013;127(22):2202–2208. doi: 10.1161/circulationaha.113.002511.
13. Xing YL, Ichida F, Matsuoka T, et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. *Mol Genet Metab.* 2006;88(1):71–77. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.11.009.
14. Zaragoza MV, Arbustini E, Narula J. Noncompaction of the left ventricle: primary cardiomyopathy with an elusive genetic etiology. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(6):619–627. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f1ecbc.
15. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics.* 2004;114(4):925–931. doi: 10.1542/peds.2004-0718.
16. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J.* 2011;32(12):1446–1456. doi: 10.1093/eurheartj/ehq508.
17. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(17):1840–1850. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.030.
18. Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(22):2046–2072. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
19. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1308–1339. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
20. Хроническая сердечная недостаточность у детей. Клинические рекомендации. — М.; 2016. [Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u detei. *Klinicheskie rekomendatsii.* Moscow; 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://cardiorus.ru/local/api/download/?id=979b0ebfbd5e6be4f3ceb5d4e414c1b9>. Ссылка активна на 10.03.2018.
21. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation.* 2008;117(22):2893–2901. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746164.
22. Mayosi BM, Khogali S, Zhang B, Watkins H. Cardiac and skeletal actin gene mutations are not a common cause of dilated cardiomyopathy. *J Med Genet.* 1999;36(10):796–797. doi: 10.1136/jmg.36.10.796.
23. Gajendrarao P, Krishnamoorthy N, Selvaraj S, et al. An investigation of the molecular mechanism of double cMyBP-C mutation in a patient with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res.* 2015;8(4):232–243. doi: 10.1007/s12265-015-9624-6.
24. Toth T, Nagy V, Faludi R, et al. The Gln1233ter mutation of the myosin binding protein C gene: causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Int J Cardiol.* 2011;153(2):216–219. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.062.
25. Matsson H, Eason J, Bookwalter CS, et al. Alpha-cardiac actin mutations produce atrial septal defects. *Hum Mol Genet.* 2008;17(2):256–265. doi: 10.1093/hmg/ddm302.
26. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J.* 2007;28(16):1953–1961. doi: 10.1093/eurheartj/ehm239.
27. Ehlermann P, Weichenhan D, Zehelein J, et al. Adverse events in families with hypertrophic or dilated cardiomyopathy and mutations in the MYBPC3 gene. *BMC Med Genet.* 2008;9:95. doi: 10.1186/1471-2350-9-95.
28. Hershberger RE, Norton N, Morales A, et al. Coding sequence rare variants identified in MYBPC3, MYH6, TPM1, TNNC1, and TNNI3 from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(2):155–161. doi: 10.1161/Circgenetics.109.912345.
29. Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(4):367–374. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.959270.