

## Семейный случай рестриктивной кардиомиопатии

Д.И. Садыкова<sup>1</sup>, Д.Р. Сабирова<sup>1</sup>, З.Р. Хабибрахманова<sup>1</sup>, Н.Н. Фирсова<sup>2</sup>, А.А. Кучерявая<sup>2</sup>,  
О.Г. Печерица<sup>2</sup>, А.А. Малов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## The clinical case of familial restrictive cardiomyopathy

D.I. Sadykova<sup>1</sup>, D.R. Sabirova<sup>1</sup>, Z.R. Khabibrakhmanova<sup>1</sup>, N.N. Firsova<sup>2</sup>, A.A. Kucheryavaya<sup>2</sup>,  
O.G. Pecheritsa<sup>2</sup>, A.A. Malov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia

Рестриктивная кардиомиопатия часто приводит к развитию хронической сердечной недостаточности. Знание семейного анамнеза и проведение генетического исследования чрезвычайно важны для ранней диагностики семейной формы рестриктивной кардиомиопатии с целью своевременного назначения неспецифической терапии. Представлено описание клинического случая рестриктивной кардиомиопатии у пациента с отягощенным семейным анамнезом.

**Ключевые слова:** дети, рестриктивная кардиомиопатия, генетическое исследование.

**Для цитирования:** Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Хабибрахманова З.Р., Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А., Печерица О.Г., Малов А.А. Семейный случай рестриктивной кардиомиопатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 215–219. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-215-219

Restrictive cardiomyopathy often results in chronic heart failure. Knowledge of family history and genetic examination are extremely important for the early diagnostics of a family restrictive cardiomyopathy and prescription of non-specific therapy. The article describes clinical case of familial restrictive cardiomyopathy with a burdened family history.

**Key words:** children, restrictive cardiomyopathy, genetic examination.

**For citation:** Sadykova D.I., Sabirova D.R., Khabibrakhmanova Z.R., Firsova N.N., Kucheryavaya A.A., Pecheritsa O.G., Malov A.A. The clinical case of familial restrictive cardiomyopathy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 215–219 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-215-219

**Р**естриктивная кардиомиопатия — редкое заболевание миокарда, при котором повышается давление наполнения желудочков и нарушается их диастолическая функция при нормальной или малоизмененной систолической функции и без значимой гипертрофии миокарда. При развитии недостаточности кровообращения увеличение объема левого желудочка не обнаруживается. Заболевание чаще встречается

у детей, подростков и молодых мужчин [1]. Среди всех кардиомиопатий рестриктивная форма обнаруживается примерно в 5% случаев, встречаются семейные случаи заболевания [1–3].

Развитие эндомикардиального фиброза или инфильтративного поражения миокарда приводит к уменьшению податливости желудочков, нарушению их наполнения, что проявляется ростом конечного диастолического давления, перегрузкой и дилатацией предсердий, развитием легочной гипертензии. Систолическая функция миокарда длительное время не нарушается, дилатации желудочков не наблюдается. Прогрессирование фиброза эндокарда приводит в дальнейшем к нарушению диастолической функции сердца и развитию хронической сердечной недостаточности [1, 2, 4].

Клиническая картина при рестриктивной кардиомиопатии определяется тяжестью хронической сердечной недостаточности. Больные предъявляют жалобы на слабость, повышенную утомляемость; одышку при незначительной физической нагрузке; кашель (часто усиливающийся в положении лежа); наблюдаются отеки, увеличение живота. Пациенты отстают в физическом развитии, у них появляется цианотичный румянец, можно обнаружить набухание и пульсацию шейных вен (более выражено в горизонтальном положении), пульс слабого наполнения, снижение систолического артериального

© Коллектив авторов, 2019

**Адрес для корреспонденции:** Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6662-3548  
e-mail: sadykovadi@mail.ru

Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0501-405X

Хабибрахманова Зульфия Рашидовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2701-1079

Малов Алексей Анатольевич — асс. кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Казанского государственного медицинского университета, врач-рентгенолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3261-9986

420011 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Печерица Олеся Григорьевна — врач отделения ультразвуковой диагностики Детской республиканской клинической больницы

Фирсова Наталья Николаевна — зав. отделением кардиоревматологии Детской республиканской клинической больницы

Кучерявая Анна Александровна — врач отделения кардиоревматологии Детской республиканской клинической больницы

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140.

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(5)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(5)

давления. При осмотре часто выявляется смещение верхней границы верхушечного толчка вверх за счет атриомегалии, гепатомегалия, выслушивается ритм галопа, систолический шум митральной или трикуспидальной недостаточности, мелкопузырчатые хрипы над нижними отделами обоих легких [1].

Клинические проявления рестриктивной кардиомиопатии могут варьировать, что зачастую приводит к несвоевременной диагностике [5]. Генетическое исследование позволяет обнаружить генетический риск развития кардиомиопатии задолго до проявления клинических симптомов [6]. Прогноз заболевания неблагоприятный, примерно в 50% случаев наблюдается летальный исход в течение первых 2 лет после постановки диагноза [2, 3]. Патогенез заболевания, особенности его клинических проявлений изучены недостаточно и являются объектами наблюдения и исследования кардиологов разных стран [7–9].

Под нашим наблюдением находится девочка 4 лет с клиническим диагнозом: рестриктивная кардиомиопатия, семейная форма. Недостаточность кровообращения II стадии. Суправентрикулярная экстрасистолия. Родители ребенка отмечают быструю утомляемость при небольшой физической нагрузке, одышку, кашель, повышенную потливость, малую прибавку массы тела; кроме того, девочка периодически жалуется на боли в животе.

Анамнез заболевания: в возрасте 8 дней впервые на электрокардиограмме (ЭКГ) были выявлены атрио-вентрикулярная блокада I степени, снижение вольтажа зубцов комплексов QRS в стандартных отведениях и  $V_4-V_6$ , признаки перегрузки правого предсердия. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), проведенной в возрасте 2 нед, размеры полостей сердца и сократительная способность миокарда в норме: конечный диастолический размер 17 мм, фракция выброса (ФВ) 75%, размеры предсердий не увеличены, открытое овальное окно 4 мм. В последующем на ЭКГ от 26.01.15 (в возрасте 8 мес) определялись синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 107–143 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево, удлинение интервала Q–Tс, нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков, признаки перегрузки предсердий. При ЭхоКГ выявлена дилатация левого предсердия – 21 мм (19×30 мм). Клинические проявления заболевания в течение первого года жизни отсутствовали.

В апреле 2016 г. в возрасте 1 года 11 мес ребенок впервые поступил в Детскую республиканскую клиническую больницу с жалобами на плохую прибавку в массе тела, быструю утомляемость, одышку при физической нагрузке. При осмотре обращали внимание бледность кожных покровов, отставание в физическом развитии, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, тахипноэ до 50 в 1 мин, гепатомегалия (печень +2,5 см). По данным ЭхоКГ, дилатация обоих предсердий, расширение нижней полой

вены и печеночных вен, диастолическая дисфункция обоих желудочков по рестриктивному типу. На ЭКГ – признаки перегрузки правого и левого предсердий, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации. Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени: гепатомегалия, дилатация печеночных вен. В крови значительно повышен уровень натрийуретического гормона NT-proBNP – 4000 пг/мл (норма до 200 пг/мл). Выставлен диагноз: неклассифицируемая кардиомиопатия. Легочная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА, функционального класса (ФК) II. Назначена терапия капотеном, верошпироном, фуросемидом. С 15.08.16 г. по 25.08.16 г. (в возрасте 2 лет 4 мес) обследована в отделение кардиологии Федерального центра. Выставлен диагноз: рестриктивная кардиомиопатия (изолированный амилоидоз предсердий) Легочная гипертензия. Митральная недостаточность. Незначительный пролапс трикуспидального клапана с регургитацией I–II степени. ХСН IIА, ФК II Ross.

Исследование уровня аминокислот и ацилкарнитиниров в крови и органических кислот в моче отклонений от нормы не выявило. При проведении ДНК-диагностики (секвенирование экзона) 19.10.16 г. патогенных и вероятно патогенных мутаций в генах *TTR*, *FGA*, *APOA1*, *LYZ*, *B2M*, ответственных за висцеральные формы амилоидоза, не обнаружено. Выявлена мутация с.4631C>A в гене *FLNC*, определенная как вероятно патогенная, но не описанная в используемых базах данных. Мутации в гене *FLNC* могут приводить к одной из форм наследственной рестриктивной кардиомиопатии с аутосомно-доминантным типом наследования (OMIM\* №617047 – *Cardiomyopathy, familial restrictive 5*), по описанию соответствующей клинической картине, имеющейся у пациентки. Кроме того, также обнаружены мутации в гене *TTN*, которые могут приводить к некоторым формам кардиомиопатий. Однако клиническая характеристика этих форм недостаточно соответствует клиническим проявлениям у пациентки. По данным M.P. Pantou и соавт. [10], мутации в генах *TNNT2*, *MYPN*, *FLNC* и *TNNI3* ассоциируются с семейной формой рестриктивной кардиомиопатии.

Из анализа родословной известно следующее: бабушка пробанда по отцовской линии наблюдалась с диагнозом нарушение ритма: фибрилляция предсердий, умерла внезапно в 45 лет; дядя по отцовской линии умер внезапно в 16 лет, со слов отца, страдал неуточненной кардиомиопатией; матери ребенка 24 года, жалоб не предъявляет (данных ЭхоКГ нет). Отцу ребенка 32 года – по данным ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии сердца выявлены признаки рестриктивной кардиомиопатии; на ЭКГ определяется постоянная форма фибрилляции

\* Online Mendelian Inheritance in Man

предсердий, нормосистолический вариант, частая желудочковая экстрасистолия; диагностирован поликистоз почек. Получает биспролол 5 мг/сут, верошпирон 50 мг/сут, кардиомагнил 100 мг/сут. Для уточнения диагностической значимости выявленной у ребенка мутации в гене *FLNC* необходимо генетическое обследование больного отца и фенотипически здоровой матери с поиском указанной мутации (анализ сегрегации мутации в семье).

Объективный статус ребенка: состояние тяжелое по заболеванию, стабильное. Температура тела 36,6 °С. Рост 92 см. Масса 11 кг (дефицит массы). Девочка активная. Толерантность к физическим нагрузкам снижена. Кожные покровы бледноватые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Умеренная одышка (36 дыхательных движений в минуту) в покое смешанного характера. Тоны сердца ритмичные, систолический шум вдоль левого края грудины. ЧСС 116 уд/мин. Периферических отеков нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется из-под края правой реберной дуги на 3 см, плотноватой консистенции. Селезенка +1 см. Мочится достаточно, мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул без особенностей.

Лабораторные исследования: анализ крови общий и анализ мочи общий без особенностей. В биохимическом анализе крови незначительно повышены уровень общего билирубина до 29,2 мкмоль/л, и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 462 ед/л. Электролиты крови (калий, натрий) в норме, значительно повышен уровень NT-pro BNP – до 6634 пг/мл.

На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 93 уд/мин, электрическая ось сердца типа  $S_I-S_{II}-S_{III}$ . Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. На ЭКГ – признаки увеличения правого предсердия и правого желудочка. Подъем сегмента ST в отведениях  $V_2-V_4$  до 2 мм. Удлинение интервала Q–Tс до 465 мс.

ЭхоКГ: печеночные вены расширены до 10 мм. Нижняя полая вена спадается менее чем на 50% на вдохе. Левое предсердие увеличено (58×30 мм), правое предсердие увеличено (33×38 мм). Правый желудочек 11 мм. Конечный диастолический размер 27 мм, конечный систолический размер 16 мм, ФВ 73%, фракция укорочения 41%, ударный объем 20 мл. Среднее давление в легочной артерии 36 мм рт.ст. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков по рестриктивному типу. Перикард без особенностей (рис. 1).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца: плевральный выпот не выявлен. Перикард не утолщен, в полости патологического скопления жидкости не обнаружено. Левый желудочек не утолщен, не увеличен, сократимость не снижена, зон гипо/акинезии не выявлено (ФВ левого желудочка 63%, масса миокарда левого желудочка 26 г). Правый желудочек не утолщен, не увеличен, сократимость не снижена (ФВ правого желудочка 58%).

Выраженная дилатация обоих предсердий (более чем в 2 раза превышают объем желудочков). Объем левого предсердия около 55 мл. Объем правого предсердия около 47 мл. По данным отсроченного контрастирования, данных, подтверждающих рубцовые изменения миокарда левого желудочка, не выявлено. Диффузная фиксация гадолиния дилатиру-

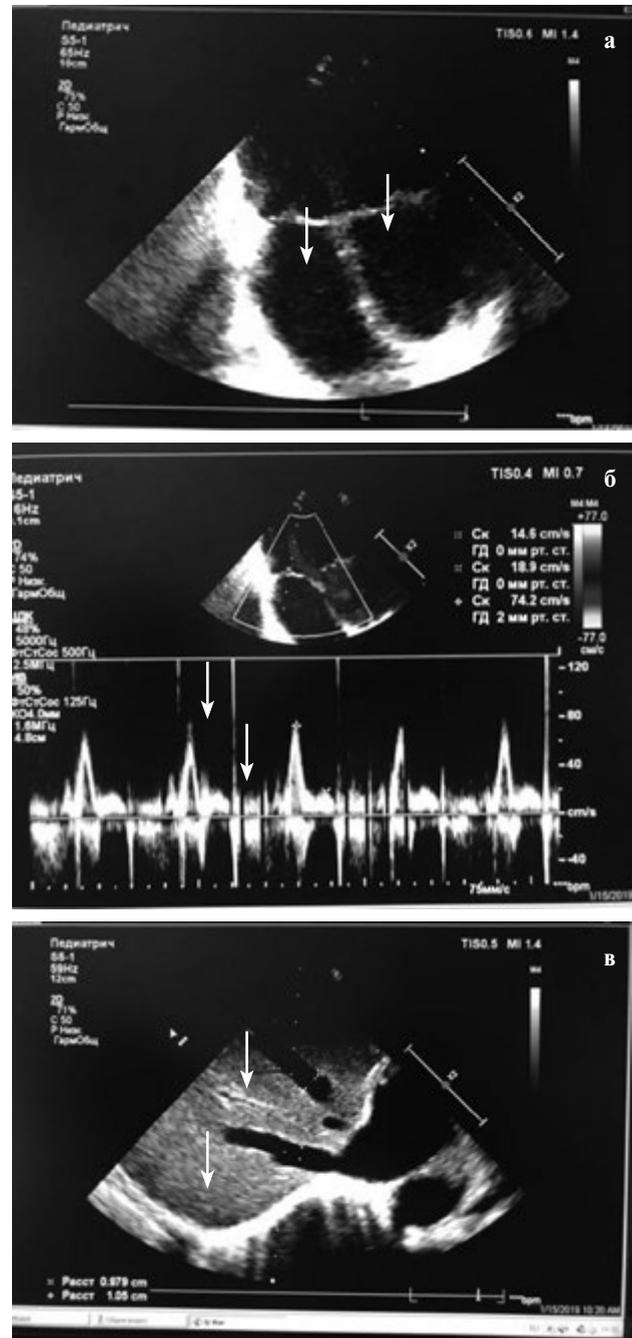


Рис. 1. Данные ЭхоКГ. а – дилатация левого и правого предсердий; б – диастолическая дисфункция левого желудочка по рестриктивному типу; в – расширение вен печени и нижней полой вены.  
Fig. 1. Echocardiography examination. а – biatrial dilatation; б – the restrictive form of left ventricle diastolic dysfunction; в – inferior vena cava and hepatic veins distension.

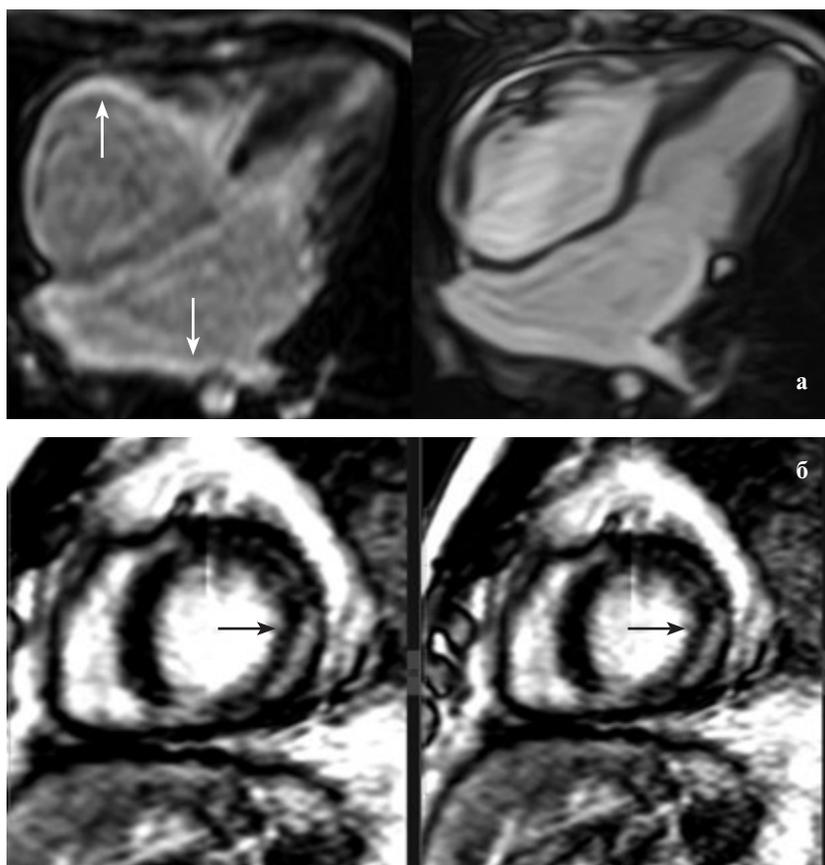


Рис. 2. МРТ сердца.

а – выраженные фиброзные изменения дилатированных левого и правого предсердий, клапанных структур (myocardial delayed enhancement; слева), градиентное эхо в кино-режиме для оценки объема и сократимости дилатированных предсердий (справа); б – интрамиокардиальный фиброз передней, боковой и нижней стенок левого желудочка (myocardial delayed enhancement).

Fig. 2. MRI of the heart muscle.

а – manifest fibrous changes in dilated left and right atria, valve structures (myocardial delayed enhancement; on the left), the gradient echo in the movie mode for estimating the volume and contractility of dilated atria (on the right); б – intramyocardial fibrosis of the anterior, lateral and lower left ventricle walls (myocardial delayed enhancement).

ванными предсердиями (выраженные фиброзные изменения обоих предсердий). Картина на магнитно-резонансной томограмме характерна для рестриктивной кардиомиопатии (рис. 2).

Ребенок получает лечение: каптоприл, верошпирон, фуросемид, элькар в возрастной дозировке.

### Заключение

Таким образом, семейный анамнез и генетическое исследование чрезвычайно важны для ранней диагностики семейной формы рестриктивной кар-

диомиопатии с целью своевременного назначения неспецифической терапии сердечной недостаточности и наблюдения за пациентом. Принимая во внимание вероятную роль мутации в гене *FLNC* в развитии заболевания у ребенка, следует констатировать необходимость генетического тестирования его родителей для поиска выявленной мутации. МРТ сердца – оптимальный и наиболее точный метод оценки морфологии и функции предсердий и желудочков при рестриктивной кардиомиопатии.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кардиомиопатиями. Москва, 2014; 22. [Federal clinical recommendations for the provision of medical care to children with cardiomyopathy. Moscow, 2014; 22 (in Russ.)]
2. Quan J., Jia Z., Lv T., Zhang L., Liu L., Pan B. et al. Green tea extract catechin improves cardiac function in pediatric cardiomyopathy patients with diastolic dysfunction. *J Biomed Sci* 2019; 26: 32. DOI: 10.1186/s12929-019-0528-7
3. Katritsis D., Wilmshurst P.T., Wendon J.A., Davies M.J., Webb-Peploe M.M. Primary restrictive cardiomyopathy: clinical and pathologic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18(5): 1230–1235. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90540-P
4. Seferović P.M., Polovina M., Bauersachs J., Arad M., Gal T.B. et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(5): 553–576. DOI: 10.1002/ejhf.1461

5. Muchtar E., Blauwet L.A., Gertz M.A. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* 2017; 121(7): 819–837. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310982
6. Dadson K., Hauck L., Billia F. Molecular mechanisms in cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131(13): 1375–1392. DOI: 10.1042/CS20160170
7. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B. et al Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl J Med* 2014; 370(15): 1383–1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
8. Russo L.M., Webber S.A. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart* 2005; 91: 1199–1202. DOI: 10.1136/hrt.2004.043869
9. Murtuza B., Fenton M., Burch M., Gupta A., Muthialu N. Pediatric heart transplantation for congenital and restrictive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1675–1684. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.014
10. Pantou M.P., Gourzi P., Gkouziouta A., Armenis I., Kakkamanis L., Zygouri C. et al. A case report of recessive restrictive cardiomyopathy caused by a novel mutation in cardiac troponin I (TNNI3). *BMC Med Genet* 2019; 20(1): 61. DOI: 10.1186/s12881-019-0793-z

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*