ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сдвигова Наталия Андреевна

Клинико-генетическая характеристика некомпактной кардиомиопатии у детей

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор Е.Н. Басаргина.
Научный консультант: доктор биологических наук,
К.В. Савостьянов.

Москва – 2022 год

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 12
1.1. Определение и классификации некомпактного миокарда 12
1.2 Формы некомпактного миокарда 13
1.3 Распространенность некомпактного миокарда 14
1.4 Теории патогенеза некомпактного миокарда 14
1.5 Повышенная трабекулярность и некомпактный миокард – границы нормы и патологии 15
1.6 Клинические исследования кардиомиопатии с некомпактным миокардом 17
1.7 Клинические проявления кардиомиопатии с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью 18
1.8 Методы инструментальной диагностики, используемые при кардиомиопатиях с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью 19
1.8.1 Эхокардиография 19
1.8.2 Магнитно-резонансная томография 21
1.8.3 Электрокардиография и суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру 22
1.8.4 Исследование N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида 23
1.8.5 Исследование предикторов тромбоэмболических осложнений. 24
1.9 Некомпактная кардиомиопатия в рамках синдромов и митохондриальных заболеваний 24
1.10 Молекулярно-генетическая диагностика при некомпактной кардиомиопатии у пациентов без признаков синдромальных и метаболических заболеваний 26
1.11 Генетическое консультирование семей с кардиомиопатиями 34
1.12 Перспективы и практическая значимость генетической верификации диагноза при кардиомиопатиях 37
1.13 Лечение 38
1.14 Прогнозы и исходы заболевания 39
1.15 Заключение 40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 41

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ 50
3.1 Клиническая характеристика детей с кардиомиопатией и ультразвуковыми критериями некомпактного миокарда 50
3.2 Клиническая характеристика детей с кардиомиопатией и повышенной трабекулярностью без ультразвуковых критериев некомпактного миокарда 54
ГЛАВА 4. Особенности лабораторно-инструментальных методов обследований 61
4.1 Эхокардиография 61
4.2 Магнитно-резонансная томография 67
4.3 Обзорная рентгенография органов грудной клетки 68
4.4 Электрокардиография 68
4.5 Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида 71
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ 72
5.1 Молекулярно-генетическая диагностика пациентов с кардиомиопатией и ультразвуковыми критериями некомпактного миокарда 72
5.2 Молекулярно-генетическая диагностика в семьях пробандов с кардиомиопатией и ультразвуковыми критериями некомпактного миокарда 89
5.3 Молекулярно-генетическая диагностика пациентов с кардиомиопатией и повышенной трабекулярностью без ультразвуковых критериев некомпактного миокарда 93
5.4 Молекулярно-генетическая диагностика в семьях пробандов с кардиомиопатией и повышенной трабекулярностью без ультразвуковых критериев некомпактного миокарда 108
ГЛАВА 6. СОБЫТИЯ И ИСХОДЫ 111
6.1 События и исходы в группе пациентов с кардиомиопатией и ультразвуковыми критериями некомпактного миокарда 111
6.2 События и исходы в группе пациентов с кардиомиопатией, повышенной трабекулярностью 121
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 131
Алгоритм диагностики при некомпактной кардиомиопатии у детей 161
ВЫВОДЫ 162
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 164
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ: 165

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПС – врожденные пороки сердца

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ИКД – имлантанция кардиовертер-дефибриллятора

КДР – конечный диастолический размер

КМП – кардиомиопатия

КСР – конечный систолический размер

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМ – некомпактный миокард

НРС – нарушения ритма сердца

ПЖ – правый желудочек

ПТ – повышенная трабекулярность

ТС – трансплантация сердца

ФВ – фракция выброса

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В последние годы интерес к кардиомиопатиям (КМП) неуклонно растёт и количество выявляемых случаев прогрессивно увеличивается, что обусловлено расширением диагностических возможностей как инструментальных, так и молекулярно-генетических методов исследования [94,220]. КМП с некомпактным миокардом (НМ) остаются одной из наиболее обсуждаемых нозологий в современной детской кардиологии, поскольку однозначные ответы на вопросы об этиопатогенезе, эпидемиологии, классификации и прогнозах заболевания в настоящее время не получены.

Вопрос о границе «нормы» и «патологии» относительно НМ и повышенной трабекулярности (ПТ) остаётся открытым и широко дискутабельным [2,3,156,157,220], а клинические проявления заболевания характеризуются большой вариабельностью от бессимптомных форм, выявляемых случайно, до тяжелых проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений ритма сердца (НРС) и тромбоэмболических осложнений [94] .

Особенностью педиатрической когорты пациентов с некомпактной КМП по сравнению со взрослыми является более широкое распространение митохондриальных и синдромальных заболеваний, что требует особой подготовки специалистов [118,169].Генетическая гетерогенность некомпактной КМП не вызывает сомнения [66,96]. Частота выявления генетической причины развития НМ по данным разных исследований составляет около 30-50%, при этом различается и характер наследования (описаны аутосомно-доминантные, Х-сцепленные и митохондриальные варианты) [204].

Критическим переходом для специалистов практической медицины в области заболеваний сердечно-сосудистой системы стало принятие семьи как единицы для оказания помощи, в то время как аналогичный подход давно был привычен для специалистов в области генетики. Таким образом, в центре внимания специалистов в настоящее время оказываются не только пробанды с

развившимся заболеванием и полноценным фенотипом, но и другие члены семьи. Установление генетической этиологии некомпактной КМП, клиническое обследование пациентов из группы риска (родственников пробанда), каскадное генетическое тестирование членов семьи и генетическое консультирование не только может дополнить данные о различной патогенности генов, но и позволит выявить пенетрантность, возраст дебюта заболевания, плейотропию и варианты клинического проявления болезни [169].

Степень разработанности проблемы

В России самое крупное исследование некомпактной КМП у детей, включающее 48 пациентов, опубликовано в 2016г. Умаровой М.К. [6], по результатам научно-исследовательской работы, проведенной в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, однако вопрос генетической верификации диагноза в данном труде затронут не был. В 2017г. Miller на основании изучения генетики некомпактной КМП у 128 детей установил молекулярно-генетический диагноз в 9% случаев и сделал вывод, что генетическое тестирование рекомендовано в первую очередь пациентам с ремоделированием в сочетании с некомпактным миокардом, а также при отягощенной наследственности [142].

На момент проведения исследования в нашей стране отсутствуют работы, посвященные клинико-генетической гетерогенности КМП с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью у детей, а, согласно исследованиям, проведенным в других странах, существуют значимые различия генетического фона и клинического течения при заболевании у представителей разных рас и возрастных групп [202].

Принимая во внимание многолетний клинический опыт, накопленный в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по ведению пациентов с данной патологией, вопрос о генетической верификации диагноза и оценке клинических особенностей становится очевидным.

Цель исследования: Улучшение диагностики, тактики ведения и прогноза у пациентов с некомпактной кардиомиопатией на основе изучения клинических и молекулярно-генетических особенностей.

Задачи исследования

1. Провести анализ фенотипов ремоделирования сердца и изучить клиническое течение некомпактной кардиомиопатии у детей с повышенной трабекулярностью и некомпактным миокардом.
2. Оценить диагностическую значимость молекулярно-генетического исследования методом массового параллельного секвенирования и семейную сегрегацию выявленного нуклеотидного варианта при некомпактной кардиомиопатии у детей.
3. Определить взаимосвязи нуклеотидных вариантов с фенотипами ремоделирования сердца и оценить их прогностическое значение при некомпактной кардиомиопатии у детей.
4. Разработать алгоритм диагностики некомпактной кардиомиопатии у детей и в их семьях.

Научная новизна

Впервые при проведении молекулярно-генетического исследования методом массового параллельного секвенирования с использованием разработанной в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России кардиологической панели получена большая база данных вариантов генома у детей с некомпактной КМП, выявлены ранее неописанные нуклеотидные варианты, проведена оценка их патогенности по российскому Руководству интерпретации данных последовательности ДНК.

Впервые при системном сравнении клинических особенностей, молекулярно-генетических и лабораторно-инструментальных данных у детей с некомпактной КМП изучены взаимосвязи нуклеотидных вариантов с фенотипами ремоделирования и верифицированы генетические предикторы неблагоприятного течения заболевания, позволяющие корректировать тактику ведения пациентов после получения результатов молекулярно-генетической

диагностики (установка кардиовертер-дефибриллятора как «мостика» к трансплантации сердца, своевременное направление детей на ортотопическую трансплантацию).

Впервые проведено системное сравнение клинических особенностей, данных лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических исследований у детей при КМП с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью, в результате которого не обнаружено значимых отличий в течении заболевания у пациентов данных групп, а также выявлена высокая частота патогенных нуклеотидных вариантов у пациентов вне зависимости от выраженности трабекулярности.

В результате разработан алгоритм обследования детей с некомпактной кардиомиопатией и их семей, позволяющий уточнять характер наследования и клинические особенности заболевания при выявленных нуклеотидных вариантах, передавать генотип-позитивных лиц под диспансерное наблюдение и выполнять дородовую диагностику патологии при необходимости.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе работы продемонстрирована сходная картина клинических проявлений при кардиомиопатии с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью у детей.

Определена клиническая ценность и информативность современных молекулярно-генетических методов диагностики у пациентов с некомпактной кардиомиопатией.

Результаты исследования позволили разработать алгоритм диагностики, показавший высокую результативность. Данный алгоритм может быть применен на практике в условиях специализированных медицинских учреждений.

Подтверждено, что установка молекулярно-генетического диагноза позволяет проводить обследование и наблюдение детей и их семей, как с отягощенным, так и с неотягощенным анамнезом по кардиомиопатиям и внезапной смерти.

Методология и методы диссертационного исследования

В ходе выполнения исследования проанализировано большое количество преимущественно иностранной научной литературы, посвященной клинико-генетическим особенностям некомпактной кардиомиопатии у детей. В исследование влючено 70 пациентов, каждому из которых была проведена молекулярно-генетическая диагностика методом массового паралелльного секвенирования с использованием разработанной в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России кардиологической панели генов. В 20 семьях проведен анализ семейной сегрегации выявленного нуклеотидного варианта в ДНК обоих родителей. В ходе изучения клинико-инструментальных и лабораторных особенностей кардиомиопатии с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью у детей проведена ретроспективная оценка медицинской документации за 14-летний период, период проспективного наблюдения составил от 1 года до 3 лет. Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2013 и прикладного пакета IBM SPSS Statistics 24.0. Расчет проводился для количественных величин: минимальные и максимальные значения, среднее значение, ошибка среднего, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й перцентили. Для сравнения показателей между группами в зависимости от типа распределения использовался U-критерий Манна-Уитни, критерии рангов Вилкоксона, одновыборочный критерий Колмогорова, Хи-квадрат Пирсона, статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности $p<0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Некомпактная кардиомиопатия у детей может сопровождаться различными фенотипами ремоделирования сердца и встречаться в изолированной форме. Для детей характерна смена фенотипа ремоделирования при некомпактной кардиомиопатии.

2. Клинические проявления некомпактной кардиомиопатии, электрокардиографические изменения и исходный уровень NT-proBNP не

зависят от выраженности трабекулярности и не отличаются у детей с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью.

3. Предложенный алгоритм диагностики некомпактной кардиомиопатии у детей и в их семьях с использованием метода массового паралельного секвенирования показал высокую результативность вне зависимости от данных семейного анамнеза.

4. Для некомпактной кардиомиопатии у детей характерен генетический полиморфизм с преимущественным поражением генов саркомеров, а также генов Z-диска, десмосом, цитоскелета, ядерной мембраны, ионных каналов. Для молекулярно-генетической диагностики некомпактной кардиомиопатии методом массового параллельного секвенирования в панель целесообразно включать гены, мутации в которых ответственны за развитие кардиомиопатии в рамках синдромов, учитывая возможности дебюта кардиомиопатии до появления фенотипических особенностей и экстракардиальных симптомов.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием современных методов исследования, соответствующим поставленным в работе целям и задачам и достаточной количественной выборкой пациентов. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации подкреплены убедительными фактическими данными, представленными в различных наглядных формах (диаграммы, таблицы, схемы). Для интерпретации полученных результатов использованы современные методы обработки и статистического анализа, международные базы данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научно-исследовательской работы используются в лечебной практике и научных разработках кардиологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница №6» Департамента Здравоохранения города Москвы.

Апробация материалов исследования

Результаты научно-исследовательской работы были доложены и обсуждены на XVIII Съезде Союза педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (17-19 февраля 2017г., Москва), на X Всероссийском Конгрессе «Детская кардиология 2018» (13-15 декабря 2018г., Москва), на I Международном конгрессе «Генетика и сердце» (24-25 января 2020г., Москва), на Российском национальном когрессе Кардиологов 2020 (29 сентрября-1 октября 2020г., Казань), на XI Всероссийком конгрессе «Детская кардиология 2020» (10-12 декабря 2020г., Москва).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Степень личного участия в работе

Автор принимал активное и непосредственное участие во всех этапах научно-исследовательской работы: анализ литературы, постановка целей и задач, клиническое наблюдение пациентов, оценка медицинской документации, формировании базы данных, проведении исследований, статистическая обработка и формулирование основных положений диссертационного исследования, выводов и практических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 188 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследований, главы с описанием собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов и клинических случаев, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 6 отечественных и 223 иностранных источника. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 53 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и классификации некомпактного миокарда

Для некомпактного миокарда (НМ) левого желудочка (ЛЖ) типично наличие двухслойной структуры — некомпактного (трабекулярного) и расположенного под ним компактного слоя [66]. Несмотря на то, что с момента первого морфологического описания патологии прошло более 100 лет [23], а с момента ультразвуковой визуализации – более 30 [59], данная нозология является одной из наиболее противоречивых и обсуждаемых в современной кардиологии. В последние годы интерес клиницистов к данному типу кардиомиопатии (КМП) неуклонно растет, что связано с расширением диагностических возможностей как инструментальных, так и молекулярно-генетических методов исследования [24,94,220].

Неоднозначно мнение экспертов относительно места НМ в современных классификациях. Эксперты Всемирной организации здравоохранения относят НМ в группу неклассифицируемых первичных КМП наряду с фиброэластозом и митохондриальными КМП [171]. Похожего взгляда придерживается Европейская Ассоциация Кардиологов (European Society of Cardiology): согласно классификации, разработанной в 2008г., НМ ЛЖ относится к группе неклассифицируемых КМП, наряду со стресс-индуцированной КМП типа tako-tsubo [57]. Американская Ассоциация Сердца (American Heart Association, AHA) 2006 года рассматривает НМ ЛЖ как отдельную, самостоятельную форму КМП [135]. Всемирная Федерация Сердца (World Heart Federation) в 2013 г. предложила классификацию КМП MOGE(S), согласно которой различают НМ с ремоделированием по дилатационному фенотипу (MLVNC+D), гипертрофическому фенотипу (MLVNC+H) и НМ без ремоделирования (MLVNC) [13].

У пациентов с НМ возможно изменение геометрии по различным фенотипам: дилатационному, гипертрофическому, рестриктивному и смешанному [5,107,138]. Тип ремоделирования при НМ зависит от морфологического строения миокарда: для хорошо визуализирующихся

трабекул и глубоких межтрабекулярных промежутков (лакунарный тип) характерно ремоделирование по дилатационному фенотипу с систолической дисфункцией; для мельчайших лакун и трудно различимых трабекул (губчатый тип) – по рестриктивному и гипертрофическому типу с нарушением диастолической функции; при сочетании вышеописанных морфологических особенностей возможно развитие смешанных фенотипов с преобладанием любого из них [5].

В 2015 году Towbin et al. выделели отдельные подтипы в рамках синдрома НМ на основании сочетания некомпактности с другими структурно-функциональными нарушениями сердца, таким образом были определены: благоприятный неосложненный НМ (до 35% пациентов); НМ ЛЖ с аритмиями; НМ ЛЖ с дилатацией; гипертрофический НМ ЛЖ; гипертрофический НМ ЛЖ с дилатацией (повышенный риск смертности); НМ ЛЖ с рестриктивной КМП; НМ правого желудочка или бивентрикулярный НМ; НМ в сочетании с пороками сердца [204].

В отличие от гипертрофического, дилатационного, рестриктивного фенотипа КМП, аритмогенной дисплазии правого желудочка, фенотип НМ ЛЖ остается активно изучающимся и без окончательного консенсуса относительно того, следует ли рассматривать данный вариант как самостоятельную нозологию [135], или как вариант морфологического признака [10], или как вариант фенотипа[156,157]. Последнего определения придерживается Американская Ассоциация по сердечной недостаточности, приводя в качестве аргумента выявление различной степени некомпактности у 2-10% условно здорового населения [14,115,219], у профессиональных спортсменов [40], у беременных [74].

1.2 Формы некомпактного миокарда

НМ ЛЖ может быть самостоятельным заболеванием (изолированная форма) и сочетаться с различной кардиальной и экстракардиальной патологией (неизолированная форма). Сочетание НМ с врожденными пороками сердца (коарктация аорты, септальные дефекты, патология клапанного аппарата) более

характерно для детской популяции [86]. Однако описаны случаи изолированных форм НМ, диагностированных в период новорожденности [15,183]. К неизолированным формам НМ также относятся синдромы, сочетающие изменения со стороны сердца с экстракардиальной патологией [67,120,137].

1.3 Распространенность некомпактного миокарда

По данным исследований частота встречаемости НМ среди взрослого населения варьирует от 0,05% до 0,25% [161]. Однако, среди пациентов с миокардиальной систолической дисфункцией частота встречаемости НМ выше, по сравнению с общей популяцией, и составляет до 30% [75]. Истинная распространенность НМ в детской популяции в настоящее время неизвестна, предположительная рассчетная частота – 0,12 на 100 000 детей до 10 лет [174].

1.4 Теории патогенеза некомпактного миокарда

Этиопатогенез НМ в настоящее время вызывает много вопросов и продолжает изучаться. Выделяют две принципиально различные концепции: НМ как нарушение эмбриогенеза и НМ как приобретенное заболевание.

На 3-5 неделе гестации начинается формирование кардиомиоцитов de novo, затем - их дифференцировка [33,56,82]. В конце 4 недели появляются миокардиальные трабекулы, которые в отсутствие коронарного кровообращения способствуют питанию миокарда напрямую кровью из желудочков и предсердий [181,185]. Начиная с 5 недели эмбриогенеза, под воздействием таффазина, эмерина, а-дистробревина (кардиогенетические сигналы) в ЛЖ начинает формироваться коронарное кровообращение и происходит уплотнение, «компактизация» миокарда, приводящая к формированию миокарда, характерного для постнатального периода [25,181]. Процесс «компактизации» имеет чёткую направленность от основания к верхушке и от эпикарда к эндокарду, больше затрагивая ЛЖ. Исходя из вышеизложенного, к моменту рождения ребенка правый желудочек более трабекулярный, чем левый, а в полости ЛЖ (особенно в апикальной области) могут визуализироваться несколько дополнительных трабекул [181]. Остановка

нормального эмбриогенеза приводит к сохранению некомпактного строения миокарда в постнатальном периоде [11,34,68,224].

Несмотря на многочисленные данные, указывающие на патологию эмбриогенеза как основу развития НМ, в настоящее время опубликованы работы, предлагающие иные патогенетические механизмы развития заболевания, в т.ч. вклад дилатационного ремоделирования миокарда в его «разволокнение», метаболические дефекты и компенсаторную гиперваскуляризацию [93,191]. Описаны клинические наблюдения развития НМ при беременности с последующим регрессом, возможно в качестве неспецифической реакции на увеличение объема циркулирующий крови [74].

1.5 Повышенная трабекулярность и некомпактный миокард – границы нормы и патологии

Вопрос о границе «нормы» и «патологии» относительно НМ и повышенной трабекулярности (ПТ) остаётся открытым и широко дискутабельным [50,156,157,197].

В своей работе Captur сравнивает НМ ЛЖ с пролапсом митрального клапана 21 века: «Часто диагноз некомпактного миокарда левого желудочка – побочный результат, полученный из погрешностей установления и неполного понимания нормальности, усугубляемый несоответствующим переносом критериев… Человеческий и социальный фактор (как фактический при исследованиях, так и психологический) вносят большой вклад в диагностику данного заболевания» [38].

Используемые в настоящее время критерии диагностики НМ при помощи ультразвукового метода исследования способствуют как гиподиагностике, так и гипердиагностике данного заболевания. С одной стороны, у пациентов с отсутствием миокардиальной дисфункции и изолированным НМ диагноз с большей долей вероятности будет установлен позже, чем у пациентов с клиникой ХСН и нарушением систолической функции (по данным некоторых исследований период времени от дебюта заболевания до постановки диагноза составляет более трех лет) [173]. С другой стороны, у детей и лиц молодого

возраста в норме может отмечаться ПТ миокарда, не характерная для взрослых и пожилых пациентов [5,52], более того, при аутопсии здоровых сердец в 4% случаев отмечена ПТ [30]. В исследовании канадских ученых при обследовании 100 добровольцев, считающих себя здоровыми, в 18% случаев выявлен как минимум один признак НМ, при этом выраженная трабекулярность миокарда сочеталась с незначительным снижением систолической функции [102].

Важным вопросом является разграничение разных фенотипов КМП между собой: на фоне ремоделирования периодически встречается гипердиагностика НМ, о чем свидетельствуют работы, описывающие «регресс» ПТ на фоне нормализации размеров полостей сердца и восстановления систолической функции [39,63].

Результаты ультразвукового метода диагностики сильно зависят от исследователя, его квалификации, настороженности и осведомленности о НМ и ПТ, а также от умения правильно выбрать ультразвуковые окна и получить верные изображения [161]. По заключению Сильновой И.В. у здоровых детей двухслойная структура миокарда может быть в области латеральной стенки (68%) и апикальных сегментов ЛЖ (48%) с уменьшением толщины от основания к верхушке; эти важные возрастные особенности миокарда не учитываются в существующих ультразвуковых критериях НМ [5].

При диагностике КМП с НМ и ПТ важна оценка систолический и диастолической функции. Сниженная фракция выброса (ФВ) является прогностически неблагоприятным фактором у детей [138], однако, отмечено волнообразное течение заболевания с периодами улучшения сократительной способности миокарда на фоне патогенетической терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [107,163]. Спорным остаётся вопрос о методике, подходящей для оценки систолической функции: Американская Ассоциация кардиологов рекомендует использовать методику Симпсона, которая, однако, сложно применима при ПТ и НМ [126,132], поэтому ряд исследователей предпочитают методику Тейхольц [5]. Еще менее изучено нарушение диастолической функции, важной для оценки работы сердца при

КМП с НМ: единичные работы свидетельствуют об уменьшении отношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости кровотока в систолу ЛП [163], нарушении коронарной микроциркуляции [110] и увеличения индекса Теи [108].

В 2019 году опубликованы данные регистра взрослых пациентов с НМ (116 человек), где выделена отдельная подгруппа больных с ПТ (42 пациента): отмечены сходные клинические варианты течения заболевания в обеих группах с менее выраженной дисфункцией и более редкими жизнеугрожающими аритмиями и эмболиями при ПТ [2]. В 2020 году опубликовано исследование зарубежной когорты (124 ребенка с НМ), по результатам которого в течение 12 месяцев наблюдения исходы у детей с соотношением некомпактного слоя к компаткному менее 2 по ЭхоКГ (с ПТ) были лучше, чем у пациентов с НМ с соотношением 2 и более [72]. Аналогичные работы по детской популяции в России нам на момент проведения исследования не известны.

1.6 Клинические исследования кардиомиопатии с некомпактным миокардом

Одно из самых крупных исследований изолированной формы НМ в детской популяции проведено в 2013г. в США Brescia. В ретроспективное одноцентровое исследование было включено 242 пациента, средний возраст которых составлял 7,2±6,9 лет с продолжительностью наблюдения 4 года (1,8-15,9). На момент начала исследования больше, чем у половины детей (54%) отмечались признаки систолической дисфункции, а к концу наблюдения – у 62% (150 пациентов). Нарушения ритма в виде желудочковой тахикардии зарегистрировано у 17% (42 человека), тромоэмболических событий не отмечалось. 31 ребенок (13%) за время наблюдения скончался, а 13 (5%) была выполнена трансплантация сердца (ТС) [32]. Помимо вышеописанного исследования в период с 1988г. по 2014г. крупные исследования некомпактной КМП у детей выполнены следующими учёными: Jefferies (155 пациентов, США, Канада) [107], Czosek (72 пациента, США) [49], Ergul (24 пациента, Турция) [61], McMahon (56 пациентов, США) [138], Lilje (66 пациентов,

Германия) [130], Wald (22 пациента, Канада) [214], Pignatelli (36 пациентов, США) [163], Ichida (27 пациентов, Япония) [95]. В России самое крупное исследование некомпактной КМП у детей, включающее 48 пациентов, опубликовано в 2016г. Умаровой М.К. [6].

1.7 Клинические проявления кардиомиопатии с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью

КМП с НМ и ПТ характеризуются большой вариабельностью клинических проявлений от бессимптомных форм, выявляемых случайно, до тяжелых проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений ритма сердца (НРС) и тромбоэмболических осложнений [151,188,189,229].

Для детей часто характерен «волнообразный фенотип», при котором отмечается переход одного типа ремоделирования миокарда в другой, а также периоды улучшения и ухудшения систолической функции [107,163]. Развитие ХСН обусловлено систолической дисфункцией и зависит от типа ремоделирования миокарда [5,60,150,204]. По данным клинических исследований в детской популяции частота развития клинических проявлений ХСН на начало наблюдения варьировала от 10% [49] до 77% [214], достигая 89% в течение 10 лет наблюдения за популяцией [95] и достоверно чаще развивалась у детей с дилатационным фенотипом ремоделирования, чем у пациентов с рестриктивным или гипертрофическим типами [107].

Тромбоэмболия входит, наряду с ХСН и НРС, в триаду основных клинических проявлений КМП с НМ [6,67,190]. Однако, частота тромбоэмболических осложнений в детских популяциях довольно невысока (0-38%) [32,42,44,61,218] и уступает частоте развития аналогичных событий во взрослых когортах (13-24%) [158,193]. Предикторами развития тробмоэмболических осложнений является систолическая дисфункция с дилатированными полостями сердца и сопутствующие нарушения ритма, в том числе фибрилляция предсердий [130,190]. Частота тромботических осложнений

у пациентов, не принимающих антиагреганты и антикоагулянты, выше, чем у пациентов, получающих профилактическую терапию [45].

Нарушения ритма сердца и проводимости встречаются как у взрослых (до 88-94%) [158,173,191], так и у детей (до 88%) с КМП и НМ [45,95,218]. Примерно у четверти пациентов встречаются суправентрикулярные аритмии, в том числе фибрилляция и трепетание предсердий, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия и полная АВ-блокада [95,173]. Распространенность феномена WPW у детей по некоторым исследованиям составляет около 10% [201], при этом у пациентов с систолической дисфункцией данная особенность встречается чаще (до 84%) [89] . Внезапная сердечная смерть случается у 18% взрослых пациентов с НМ, и до 13% случаев – у детей [95,218]. Кроме того, у пациентов с НМ описано удлинение интервала QT, PQ, нарушение реполяризации в виде депрессии и элевации сегмента ST, инверсии зубца Т и синдромом ранней реполяризации [189]. НМ увеличивает риск осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с ВПС [86,90,186,229].

1.8 Методы инструментальной диагностики, используемые при кардиомиопатиях с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью

1.8.1 Эхокардиография

Эхокардиография (ЭхоКГ) у детей является «золотым стандартом» диагностики структурных заболеваний сердца, поскольку данный метод не оказывает лучевой нагрузки на организм ребенка, не является инвазивным и позволяет проводить исследование в динамике для оценки эффективности терапии [12].

Ультразвуковые критерии НМ отличаются у детей и у взрослых. В детской популяции применяются критерии Chin (1990) [45], Pignatelli (2003) [163], Lilje (2006) [130]. Для оценки во взрослой популяции используются критерии Jenni (2001) [109], Stollberger (2004) [190], Belanger (2008) [22] (таблица 1).

Таблица 1. Основные диагностические критерии некомпактного миокарда по данным эхокардиографии

Параметры/ диагностические критерии	Chin, 1990	Pignatelli, 2003	Lilje, 2006	Jenni, 2001	Stollberger, 2004
Структура миокарда, количественные характеристики	отношение общей толщины к компактному слою > 2	отношение некомпактного к компактному слою > 1.4	отношение некомпактного к компактному слою на верхушке > 3	отношением некомпактного слоя к компактному> 2	двуслойная структура
Особенности кровотока	затекание крови в лакуны	----------	----------	затекание крови в лакуны	наполнение межтрабекулярных пространств из ЛЖ
Дополнительные особенности	непрерывное уменьшение соотношения к верхушке от папиллярных мышц	----------	----------	----------	> 3 трабекул, апикальнее папиллярных мышц, сокращающихся синхронно с миокардом и с такой же эхогенностью
Сердечная фаза	конец диастолы	конец систолы	диастола	конец систолы	
Доступ	короткая ось, парастернальная позиция	----------	----------	короткая ось, парастернальная позиция	апикальная четырехкамерная позиция

1.8.2 Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает целым рядом преимуществ по сравнению с ЭхоКГ для диагностики НМ и ПТ: высокое пространственное разрешение при визуализации; возможность лучшего разграничения между компактным и некомпактным слоем; возможность тщательно визуализировать верхушку, сосочковые мышцы и ложные трабекулы; возможность контрастного усиления, при котором гиперинтенсивный сигнал в миокарде возникает у 80% пациентов с НМ, для оценки фиброзных и воспалительных изменений [24,149].

В соответствии с критериями, предложенными Petersen et al. в 2005г. для диагностики НМ, необходима визуализация двухслойной структуры с соотношением некомпактного слоя к компактному >2,3 в конце диастолы [162].

В исследовании Zemrak, опубликованном в 2014 году, было проведено МРТ сердца 2742 людям, не имеющим клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний: у 26% обследованных критериям НМ по данным МРТ сердца отвечал хотя бы один сегмент миокарда, у 8% - два сегмента (по критериям Petersen). Дальнейшее наблюдение за когортой в течение 9,5 лет не выявило снижения систолической функции ЛЖ или иных сердечно-сосудистых осложнений. Вопрос о правомочности диагноза «некомпактный миокард» в данном случае остается открытым [227]. Похожие результаты получены Jonatan et al. в 2016 году при проведении МРТ сердца добровольцам в возрасте старше 40 лет (общее количество 1651): 14,8% удовлетворяли одному критерию НМ, 7,9% - двум, 4,3% - трем, 1,3% - всем четырём критериям [111].

Для более точной диагностики Jacquier et al. предложена в качестве дополнительного критерия оценка массы требкулярного миокарда, которая в случае НМ составляет 20% и более от общей массы миокарда ЛЖ [103]. Однако, данный критерий также не является идеальным, поскольку невозможно различить межтрабекулярные пространства, заполненные кровью, от трабекулярной ткани [92].

МРТ позволяет оценить функцию и структуру ПЖ: по данным одного исследования в половине случаев у пациентов с НМ была выявлена дисфункция ПЖ со снижением фракции выброса ниже 35%, что сочеталось с ремоделированием миокарда по дилатационному типу и снижением сократительной способности ЛЖ [127].

МРТ сердца не является рутинным методом диагностики у детей, поскольку это дорогостоящий метод, требующий в раннем возрасте оказания анестезиологического пособия для получения качественных изображений, кроме того, возможны артефакты, связанные с дыханием [192].

1.8.3 Электрокардиография и суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру

Специфических электрокардиографических изменений характерных только для некомпактной КМП не описано. С целью диагностики нарушений ритма пациентам, помимо стандартной электрокардиограммы (ЭКГ), показано проведение суточного мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) или имплантация петлевого рекодера для длительной записи ЭКГ и выявления жизнеугрожающих аритмий [78]. Пациентам с некомпактной КМП без установленного кардиовертер-дефибриллятора показано проведение ЭКГ по Холтеру ежегодно [218].

При исследовании большой когорты пациентов с НМ (238 человек) у 9 пациентов выявлена фибрилляция предсердрий при контроле ХМ ЭКГ в течение 4 лет [65]. Долгосрочная регистрация ЭКГ с применением петлевого рекодера, несмотря на высокую стоимость и инвазивность метода, может быть оправдана, поскольку при исследовании во взрослой популяции у пациентов с НМ данная методика позволила выявить полиморфную желудочковую тахикардию с последующей асистолией, потребовавшей имплантации кардиовертер-дефибриллятора, и не обнаруженную при помощи стандартной ЭКГ и ХМ-ЭКГ [177].

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) чаще встречается у детей (11%) [89], чем у взрослых с КМП, НМ (0-3%). При этом фибрилляция

предсердий, происходящая у взрослых в 25% случаев [218], не описана у педиатрических пациентов.

Одним из начальных проявлений нарушения проводимости при КМП с НМ может быть дисфункция синусового узла [80]. У 26-56% взрослых пациентов и 15-25% детей зарегистрированы различные блокады ветвей пучка Гиса [218]. Ещё более распространены желудочковые аритмии, которые встречаются у взрослых с частотой в 18-47%, а у детей – до 38% [80]. Есть данные об эффективности имплантации кардиовертер-дефибриллятора при НМ [37].

1.8.4 Исследование N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида

N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) является информативным биохимическим маркером тяжести ХСН [1,18,54,55,159], его снижение на фоне терапии ассоциировано с более благоприятным прогнозом заболевания [206].

Ранее установлено, что у детей с НМ при сопоставимых иных показателях содержание NT-proBNP выше, чем у детей с ХСН без данной патологии [1].

По данным S.F. Stämpfli у пациентов с НМ не выявлено ни одного случая смерти или ТС при нормальном уровне NT-proBNP, в то время как удвоение NT-proBNP увеличивало риск неблагоприятных событий в 2,4 раза, а при уровне NT-proBNP > 2000 нг/л риск смерти или же необходимости ТС увеличивался в 40 раз [187].

Корреляция между высоким уровнем NT-proBNP, отражающим систолическую дисфункцию ЛЖ и ПЖ, и неблагоприятным прогнозом выявлена при дилатационном [176] и гипертрофическом фенотипе КМП [46].

Учитывая, что NT-proBNP является стандартизированным лабораторным параметром с высокой точностью [225], в то время как эхокардиографическая оценка КМП с НМ сильно зависит от опыта исследователя и качества проведенной диагностики, изменение уровня NT-proBNP является хорошим

маркером для оценки динамики ХСН и эффективности медикаментозной терапии.

1.8.5 Исследование предикторов тромбоэмболических осложнений.

В качестве скринингового обследования у детей с НМ необходимо проводить оценку коагулограммы ежегодно. В качестве прогностического фактора риска тромбоэмболических осложнений выступает возраст ребенка до года и подростковый период [97].

Наследственные тромбофилии дебютируют в разном возрасте и их дебют зависит, по-видимому, от многих факторов [42]. В работе Умаровой М.К. статистически значимой корреляции между частотой тромбообразования и полиморфизмом генов системы гемостаза при некомпактной КМП выявлено не было, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения [6].

1.9 Некомпактная кардиомиопатия в рамках синдромов и митохондриальных заболеваний

Генетическая гетерогенность некомпактной КМП не вызывает сомнения [88,144,178,202,217,221].

Особенностью педиатрической когорты пациентов с КМП по сравнению со взрослыми является более широкое распространение митохондриальных и синдромальных заболеваний, что требует особой подготовки специалистов [118,169].

При выявлении КМП в младенческом возрасте необходимо исключать целый ряд метаболических заболеваний, таких как дефекты окисления жирных кислот и нарушения окислительного фосфорилирования митохондрий. Митохондриальные заболевания могут клинически проявляться как гипертрофическим фенотипом КМП, так и дилатационным [179].

КМП с НМ входит в качестве одного из проявлений различных синдромов: синдрома Сотоса [152], синдрома Нунан [195], болезни Данон [208], болезни Андерсон-Фабри [120], метилмалоновой ацидурии и гомоцистинурии [166], синдрома Коффин-Лоури [43], ряде других метаболических заболеваний [51,164,226].

Первым описанным геном, ответственным за развитие НМ, стал ген G4.5 (*TAZ*), локализованный на Х-хромосоме (Xq28), кодирующий белок таффазин и экспрессируемый преимущественно в скелетной и сердечной мускулатуре [29]. Таффазин функционально является ферментом, ацилтрансферазой, который катализирует ремоделирование кардиолипина (фосфолипида мембран митохондрий) и играет ключевую роль в жизнедеятельности митохондриального комплекса [77,180,212]. При его дефекте развивается синдром Барта – редкое заболевание, по данным расчета, проведенного Miller в 2019 году на основании 7 опубликованных исследований по КМП и 2 – по нейтропении, предполагаемая распространенность составила 1 случай на миллион населения мужского пола [143]. Для данного синдрома характерна триада клинических проявлений: КМП, скелетная миопатия и нейтропения [19]. Ранее синдром Барта считался исключительно заболеванием детского возраста с высокой летальностью, особенно в возрасте до 4 лет, однако, в последние годы опубликованы данные о том, что некоторые пациенты доживают до 40 лет [172]. Таким образом, своевременная диагностика и адекватная коррекция всех проявлений заболевания позволяет значительно улучшить прогноз и качество жизни данной когорты пациентов [106].

Синдром 1p36 относится к микроделеционным синдромам и достаточно распространен в популяции (1 случай на 5000 новорожденных детей) [69]. Battaglia et col. на основании изучения когорты из 60 пациентов детского возраста с синдромом 1p36 установили, что наиболее характерны следующие фенотипические особенности: микробрахицефалия, позднее закрытие большого родничка, глубокопосаженные глаза, эпикант, широкий нос, различные патологии ушной раковины (низкое расположение, развернутые кзади), длинный фильтр, заостренный подбородок, брахидактилия. Также у детей с синдромом 1p36 нередко отмечались различные пороки развития желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, неврологическая симптоматика (эпилепсия, нейросенсорная глухота, задержка психомоторного и речевого развития). Изменения со стороны сердца включали в себя как различные

врожденные пороки (преимущественно, септальные дефекты), так и КМП, при этом НМ был выявлен у 23% детей [20]. В 2017г. опубликованы данные двух клинических случаев течения НМ ЛЖ у детей 2 и 7 лет, с выявленной микроделецией короткого плеча 1 хромосомы в российской популяции [228].

В 2006г. группа ученых под руководством Sha Tang исследовала митохондриальные геномы у 20 пациентов с КМП, НМ м и выявила патогенные мутации, ассоциированные с данной нозологией [198]. Доказана роль митохондриальных пептидаз в развитии различных заболеваний у человека. Ген *MIPEP* содержит 19 экзонов и кодирован на 13 хромосоме (13q12.12). Данный ген экспрессируется в большом количестве в сердце, мозге, мышечной ткани и поджелудочной железе [140]. Группа ученых под руководством Mohammad K. Eldomery выявили различные миссенс-мутации в гене *MIPEP* у 4 неродственных пробандов, имеющих схожую клиническую симптоматику (сочетание НМ ЛЖ, мышечной гипотонии, судорог и задержку развития) с крайне неблагоприятным прогнозом (летальный исход в 3 случаях в возрасте до 2 лет) [146].

1.10 Молекулярно-генетическая диагностика при некомпактной кардиомиопатии у пациентов без признаков синдромальных и метаболических заболеваний

Сложность генетической верификации диагноза при КМП обусловлена тем, что одни и те же нуклеотидные варианты могут вызывать разные фенотипические проявления заболевания, и тем, что при одинаковом клиническом течении КМП выявляются абсолютно разные нуклеотидные варианты в широком спектре генов [169].

Генетическая основа гипертрофического фенотипа КМП хорошо известна, в основном это заболевание вызвано мутациями в генах, кодирующих саркомерные белки [199].

Выявлено, что семейная дилатационная КМП чаще всего имеет генетическую основу, в то же время среди случаев дилатационной КМП

статистически преобладают варианты без видимого отягощенного семейного анамнеза, что приводит к спорным вопросам об их этиологии [105].

По сравнению с другими КМП, в случаях с дилатационным вариантом ремоделирования выявлено значительно большее количество генов и разнообразие идентифицированных вариантов (аллельная и локусная гетерогенность), что значительно усложняет проведение генетического тестирования [35].

Аритмогенная дисплазия правого желудочка встречается значительно реже, чем гипертрофический или дилатационный фенотип КМП, и также имеет хорошо устоявшуюся генетическую основу, связанную с мутациями в генах, кодирующих десмосомные элементы [16].

Рестриктивный фенотип КМП, хотя и довольно редкий, также частично имеет генетическую основу, перекрещивающуюся с генетической основой при гипертрофическом фенотипе заболевания [71,169].

НМ ассоциирован с большим количеством генов, включающих в себя все гены, характерные для других фенотипов КМП: гены саркомерных белков, Z-диска, цитосклелетных белков и митохондриальные нарушения [94].

Встречаются работы, посвященные роли пути *NOTCH* в развитии НМ преимущественно на животных моделях [133].

Методом выбора для генетической верификации диагноза является технология секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) с применением панелей, включающих в себя десятки генов, имеющих отношение к развитию различных фенотипов КМП. Данный вариант исследования является клинически и экономически эффективным [99].

Большие панели генов для диагностики КМП могут включать гены, которые вызывают генетические синдромы, связанные с КМП (например, болезнь Фабри, болезнь Данона, синдром Альстрема), нервно-мышечные состояния, ассоциированные с КМП (например, мышечные дистрофии) или метаболические заболевания.

Большие панели генов и секвенирование экзома имеют преимущество в возрастании вероятности выявления молекулярной этиологии особенно у пациентов со смешанными фенотипами или у лиц, у которых отсутствуют патогномоничные признаки синдромальных заболеваний [131].

Использование панелей также повышает вероятность выявления нуклеотидных вариантов в нескольких генах, что чрезвычайно важно для проведения тестирования других членов семьи.

Исследования, посвященные генетическому тестированию при гипертрофическом фенотипе КМП, показали высокую диагностическую эффективность молекулярно-генетической диагностики и прогностическую значимость генотипического статуса [210]. Положительный результат молекулярно-генетического исследования выше у пациентов с отягощенным семейным анамнезом [3].

Наиболее часто встречаются мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3* (до 80%), также клинически значимые мутации отмечены в генах *GLA*, *PRKAG2*, *LAMP2* [199,215].

У детей с гипертрофическим фенотипом КМП сложность диагностики заключается в более широком распространении синдромальных форм заболевания по сравнению со взрослыми пациентами [217].

Опубликованы данные, что клинико-генетическое тестирование может выявить причину дилатационного фенотипа КМП в семьях с отягощенной наследственностью примерно в 25-40% случаев, тогда как у пациентов с неотягощенным семейным анамнезом положительный результат встречается реже, в 10-25% [81,147,167].

Часто генетической причиной дилатационного фенотипа КМП является дефект гена *TTN* (10-20% случаев), однако в связи с большими размерами кодируемого белка и высокой частотой выявления вариантов с неизвестной патогенностью, интерпретация результатов значительно затруднена [35].

Вторым по распространению геном, ответственным за развитие дилатационного фенотипа КМП, является ген *LMNA*, идентифицированный

приблизительно у 5,5% пациентов с отягощенной наследственностью [160]. Также клиническая значимость отмечена у генов *BAG3* [41,154] и *RBM20* [31], мутации в которых встречаются в 2% случаях.

Особое внимание в диагностике заслуживают пациенты женского пола, являющиеся носителями генов мышечной дистрофии Дюшена и Беккера, поскольку у них клинические проявления дилатационного фенотипа КМП развиваются в старшем возрасте, после 30-50 лет [137].

Аритмогенная дисплазия правого желудочка изначально определялась как болезнь десмосом [16], хотя мутации генов десмосомы также отмечены у пациентов с дилатационным фенотипом КМП [58]. Среди пациентов, у которых отмечено полное соответствие критериям АДПЖ, при тестировании с использованием генов *PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2*, *JUP*, *TMEM43*, *PLN* молекулярно-генетический диагноз установлен в 63% случаев [79].

Сложность семейного консультирования в случае АДПЖ определяется неполной пенетрантностью, чрезвычайно характерной для данного вида КМП [168], однако важность молекулярно-генетической диагностики для выявления родственников-носителей мутации обусловлена тем, что физические нагрузки играют значимую роль в патогенезе десмосомных КМП, что может помочь определить индивидуальные рекомендации по физической нагрузке для каждого обследованного лица [104].

Генетические причины рестриктивного фенотипа КМП продолжают выявляться, при этом около 60% генов, являющихся причиной рестриктивного фенотипа, встречаются при гипертрофическом фенотипе КМП [71].

Учитывая, что НМ ЛЖ может встречаться при любом фенотипе ремоделирования, при выборе панели для молекулярно-генетической диагностики рекомендовано придерживаться того спектра генов, который рекомендован при дилатационном, гипертрофическом, рестриктивном фенотипах и аритмогенной дисплазии правого желудочка, соответственно [14,17,165].

При использовании крупных генных панелей пропорционально количеству включенных генов возрастает количество вариантов с неизвестной патогенностью, что значительно усложняет интерпретацию результатов и генетическое консультирование.

В 2017 году опубликовано исследование Miller по изучению генетики НМ у 128 детей. Выделено 3 группы: пациенты с НМ и ремоделированием (дилатационным/гипертрофическим/рестриктивным), НМ без ремоделирования и НМ с сосудистыми мальформациями. По результатам тестирования у 9% детей установлен молекулярно-генетический диагноз, при этом у пациентов с сосудистыми мальформациями и с ремоделированием положительный результат выявлялся чаще (30% и 12% соответственно). Вероятно-патогенные и патогенные варианты были идентифицированы в генах, сообщенных ранее в ассоциации с НМ (*MYH7, MYBPC3, TPM1* и *TNNT2*). По результатам исследования, авторы считают, что генетическое тестирование в первую очередь рекомендовано лицам с сочетанием НМ и ремоделированием, а также пациентам с отягощенной наследственностью [142].

В настоящее время предприняты попытки стандартизации результатов молекулярно-генетического тестирования при КМП [170], однако, учитывая стремительное развитие данной области генетики, регулярно появляются новые, ранее не описанные нуклеотидные варианты, и пересматривается клиническая значимость уже ранее выявленных [207].

Особенно актуально появление новых нуклеотидных вариантов, ранее не описанных, для генов, недавно включенных в исследование. Данные Американской ассоциации по сердечной недостаточности относительно генов, ассоциированных с различными фенотипами КМП, представлены в таблице 2 [169].

Таблица 2. Генетические особенности кардиомиопатий по данным Американской ассоциации по сердечной недостаточности

Фенотип	Основные гены[1]	Результативность	Вторичные гены	Метаболические причины КМП	Примеры генетических синдромов
Гипертрофический фенотип	*MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNC1, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1, ACTN2, CSRP3, PLN, TTR, PRKAG2, LAMP2, GLA*	30-60%	*MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA*	Болезнь Помпе, митохондриальные заболевания	Расопатии, атаксия Фрейдриха
Дилатационный фенотип	*TTN, LMNA, MYH7, TNNT2, BAG3, RBM20, TNNC1, TNNI3, TPM1, SCN5A, PLN* + для тестирования рекомендуется включать гены гипертрофического фенотипа и аритмогенной дисплазии правого желудочка	10-40%		Митохондриальные заболевания	Мышечные дистрофии, синдром Альстрема
Аритмогенная дисплазия правого желудочка	*DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, LMNA, PKP2, PLN, RYR2, SCN5A, TMEM43, TTN* + гены дилатационного фенотипа	10-50%	*PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2, RYR2 SCN5A*		Наксос синдром, синдром Карваджало

Таблица 2. Генетические особенности кардиомиопатий по данным Американской ассоциации по сердечной недостаточности (продолжение)

Рестриктивный фенотип	Гены гипертрофического и дилатационного фенотипа	10-60%			
Некомпактный миокард левого желудочка	Рекомендуется использовать генную панель для того фенотипа КМП, с которым сочетается НМЛЖ в конкретном клиническом случае	Неизвестна		Митохондриальные заболевания, в т.ч. синдром Барта (ген TAZ)	Синдром 1p36, расопатии

1 - Основные списки генов представляют гены с самым высоким диагностическим выходом и/или с наиболее сильным доказательством связи гена с указанным фенотипом; перечисленные гены не являются исчерпывающими и должны рассматриваться как иллюстративные для типа КМП. Значительное совпадение генов между фенотипами хорошо известно. Гены, о которых известно, что они вызывают метаболические заболевания или генетические синдромы, часто включаются в группы тестирования, но варьируются в зависимости от клинической лаборатории. Столбцы «Метаболические и генетические синдромы» приводят только примеры и не являются исчерпывающими

Генетическое исследование семьи начинается с пробанда с наиболее тяжелым течением или наиболее ранним дебютом заболевания. Повторное генетическое тестирование может быть рекомендовано, если первоначальное исследование дало отрицательный результат, поскольку генетика КМП является быстро развивающейся областью, описываются новые гены, ответственные за развитие заболевания, а также пересматривается патогенность ранее описанных нуклеотидных вариантов, причем возможен как перевод нуклеотидного варианта из категории патогенных в категорию с неопределенной патогенностью, так и наоборот – из категории доброкачественных в категорию патогенных [100,101,216].

Результаты молекулярно-генетической диагностики, особенно относительно выявленных вариантов с неизвестной патогенностью, должны оцениваться только совместно с клиническими и анамнестическими данными [100]. Установлено, что при тяжелом течении и раннем дебюте семейного гипертрофического фенотипа КМП затронуто два и более гена в 3-5% случаев [98], а также высказано предположение, что при дилатационном фенотипе КМП дигеническое наследование может быть более значимым [83].

Отрицательный результат генетического тестирования (выявление вариантов с неизвестной патогенностью, вероятно доброкачественных или доброкачественных вариантов) не исключает генетической причины заболевания, а лишь указывает на то, что проведенное генетическое тестирование не смогло выявить конкретную причину в данной семье. Использование более широких панелей, проведение анализа на делеции и дупликации, секвенирование экзома в таких семьях могут идентифицировать генетическую этиологию [170].

Согласно номенклатуре Американской коллегии медицинской генетики (ACMG) среди нуклеотидных вариантов различают патогенные, вероятно патогенные, с неопределенной значимостью, вероятно доброкачественные и доброкачественные [170].

В 2019 году в России было опубликовано Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК, включающее в себя критерии патогенности и доброкачественности выявленных нуклеотидных вариантов с правилами их комбинации для вынесения комплексного заключения по полученным результатам: патогенный вариант, вероятно патогенный вариант, вариант неопределенного значения, вероятно доброкачественный вариант, доброкачественный вариант [4].

1.11 Генетическое консультирование семей с кардиомиопатиями

Критическим переходом для специалистов практической медицины в области заболеваний сердечно-сосудистой системы стало принятие семьи как единицы для оказания помощи, в то время как аналогичный подход давно был привычен для специалистов в области генетики. Таким образом, в центре внимания специалистов в настоящее время оказываются не только пробанды с развившимся заболеванием и полноценным фенотипом, но и другие члены семьи. Установление генетической этиологии КМП, клиническое обследование пациентов из группы риска (родственников пробанда), каскадное генетическое тестирование членов семьи и генетическое консультирование не только может дополнить данные о различной патогенности генов, но и позволит выявить пенетрантность, возраст дебюта заболевания, плейотропию и варианты клинического проявления болезни [169].

Для всех фенотипов КМП рекомендовано проводить анализ семейного анамнеза с составлением родословной (не менее 3 поколений), особенно учитывая неполную пенетрантность, характерную для КМП [222].

Большинство КМП, выявляемых у взрослых, наследуются по аутосомно-доминантному типу. У детей также чаще выявляется аутосомно-доминантный тип, но встречаются аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные и митохондриальные случаи, описанные выше. В 1/3 случаев выявление мутации у ребенка с КМП ассоциировано с неотягощенным семейным анамнезом, что может быть как вариантом мутации de novo, так и передачей мутации от

бессимптомного родителя, не подозревающего, что у него есть болезнь [114,148].

Одновременная передача мутации и от матери, и от отца может приводить к более раннему дебюту заболевания и к его более тяжелому течению [169], при этом показано, что такого рода случаи встречаются в 5% ситуаций с гипертрофическим фенотипом КМП и в 20% случаев с аритмогенной дисплазией правого желудочка [209].

Семейный анамнез, собранный со слов родителей пациента, не всегда отражает реальную картину наследственных заболеваний в семье [213]. В рекомендациях Американского общества по сердечной недостаточности отдельно отражена необходимость сбора семейного анамнеза у бессимптомных лиц со случайно выявленным НМ (без изменений по данным ЭКГ, с нормальными размерами полостей сердца и сократительной способностью миокарда), поскольку отягощенный анамнез является дополнительным фактором риска, хотя популяционных исследований по данной когорте опубликовано ранее не было [169].

Генетическое исследование семьи начинается с пробанда с наиболее тяжелым течением или наиболее ранним дебютом заболевания. Повторное генетическое тестирование может быть рекомендовано, если первоначальное исследование дало отрицательный результат, поскольку генетика КМП является быстро развивающейся областью, описываются новые гены, ответственные за развитие заболевания, а также пересматривается патогенность ранее описанных нуклеотидных вариантов, причем возможны варианты как перевода нуклеотидного варианта из категории патогенных в категорию с неопределенной патогенностью, так и наоборот – из категории доброкачественных в категорию патогенных [100,101,216].

КМП могут клинически не проявляться длительный период времени, поэтому родственники первой линии родства с выявленными мутациями, но без клинических проявлений, нуждаются в регулярных и повторных обследованиях

сердечно-сосудистой системы как минимум на протяжении нескольких лет. Лицам, которые отказались от проведения генетического тестирования, но в семье которых есть выявленные нуклеотидные варианты у родственников первой линии родства, также могут быть рекомендованы аналогичные схемы кардиологического наблюдения. Лица, у которых по данным генетического исследования не выявлены патогенные варианты, обнаруженные у пробанда, не нуждаются в дальнейшем кардиологическом наблюдении в случае отсутствии у них жалоб и симптомов заболеваний сердечно-сосудистой системы, в случае появления признаков, наводящих на мысли о заболевании, данной категории лиц необходимо обращаться к кардиологу. В кардиологический скрининг необходимо включать клинический осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ с доплерографией, в случае неоднозначности данных ультразвуковой диагностики – МРТ сердца с внутривенным контрастированием [169].

Предлагаемые Американским обществом по сердечной недостаточности интервалы кардиологического скрининга у родственников с неизвестным генетическим статусом и с выявленной мутацией, но без клинических проявлений, в зависимости от возраста и фенотипа КМП, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Интервалы кардиологического скрининга для родственников пациентов с КМП

Фенотип КМП/ возраст пациента	0-5 лет	6-12 лет	13-19 лет	20-50 лет	>50 лет
Дилатационный фенотип КМП	Ежегодно	1-2 года	1-3 года	2-3 года	5 лет
Гипертрофический фенотип КМП			2-3 года	5 лет	5 лет
АДПЖ		5 лет	1-3 года	2-3 года	3 года
Рестриктивный фенотип КМП		1-2 года	2-3 года	3 года	5 лет

При выявлении НМ ЛЖ авторы рекомендуют придерживаться рекомендаций относительного того фенотипа ремоделирования, которым сопровождается НМ. В работе неоднократно подчеркивается, что с учетом недостаточности опубликованных исследований, в случае выявления изолированного НМ без дисфункции преждевременно делать выводы как о возможности дебюта заболевания в более старшем возрасте, так и о том, что НМ не является предвестником развития дисфункции сердечной мышцы в дальнейшем [28,88,219].

Авторы рекомендаций Американского общества по сердечной недостаточности рекомендуют направлять пациентов с КМП в специализированные профильные центры, имеющие опыт ведения пациентов с данной патологией, и обладающих возможностью полноценного клинического и генетического обследования на основании мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов различных профилей [101,145].

При невозможности направления пациента в специализированный центр возможно оказание консультативной помощи профильными специалистами с использованием телемедицины [85].

1.12 Перспективы и практическая значимость генетической верификации диагноза при кардиомиопатиях

Раннее начало терапии у малосимптомных родственников с выявленными патогенными вариантами улучшает прогноз и уменьшает летальность от ХСН [47,87].

У носителей саркомерных мутаций генотип может определять долгосрочный прогноз [210].

У пациентов с дилатационным фенотипом КМП определение генетической причины имеет прогностическую ценность [116] и может менять тактику ведения. Например, по данным некоторых исследователей профилактическая имплантация кардиовертер-дефибриллятора (ИКД) применяется в случае КМП со снижением ФВ<35%, однако установлено, что при КМП, обусловленной мутацией в гене *LMNA*, отмечается высокий риск

жизнеугрожающих аритмий при сохранной систолической функции левого желудочка, что требует более ранней постановки дефибриллятора как первичная профилактика ВСС [124,139]. Сходные данные получены для КМП, обусловленных мутациями в генах *DES, SCN5A, FLNC* [7].

Особую роль играет молекулярно-генетическая диагностика при семейном консультировании для стратификации риска в случае внезапной смерти и установки диагноза КМП впервые по данным аутопсии [182].

В случае выявления нуклеотидной замены в генах *GLA* и *GAA* у пациентов с КМП выставляется диагноз болезни Фабри и болезни Помпе, соответственно, в лечении которых применяется заместительная ферментная терапия [36,53].

1.13 Лечение

В соответствии с клиническими проявлениями в основе лечения НМ – терапия ХСН, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических событий [67].

Пациентам с КМП, НМ в сочетании с ремоделированием, ВПС и нарушениями ритма рекомендуется ограничить физическую нагрузку, в то время как пациенты с изолированным НМ без систолической и/или диастолической дисфункции не нуждаются в строгом ограничении физической активности [78].

Помимо стандартной терапии ХСН, описана дополнительная положительная роль бета-блокаторов в уменьшении массы миокарда ЛЖ [129,205].

В случае рефрактерной сердечной недостаточности показана ТС [8,34,48,123,194] и использование устройств механической поддержки ЛЖ [196]. При НМ, блокаде левой ножки пучка Гиса и внутрижелудочковой диссинхронией на фоне дилатационного ремоделирования и выраженной систолической дисфункции эффективность показало применение ресинхронизирующей терапии, при этом эффект от использования данной

методики выше, чем при дилатационном фенотипе КМП без НМ [26]. Показания для ИКД у пациентов с НМ и сопутствующим жизнеугрожающим нарушением ритма такие же, как и у пациентов с нормальным строением миокарда [121]. В исследовании 44 пациентов с НМ ИКД была показана для первичной профилактики в соответствии с рекомендациями у 75% пациентов [37]. У пациентов с нормальной систолической функцией, но с признаками миокардиального фиброза, ИКД рекомендуется в случае дополнительных факторов риска, таких как: отягощенная наследственность по внезапной смерти, синкопальные состояния в анамнезе, нарушения ритма по данным 24-часового мониторирования ЭКГ по Холтеру [24]. Некоторые клиники считают, что до имплантации кардиовертера-дефибрилятора необходимо провести электрофизиологическое исследование с радиочастотной аблацией при необходимости [66]. У пациентов с гипертрофическим фенотипом КМП и НМ без систолической дисфункции в терапии назначаются бета-блокаторы и антагонисты альдостерона [129]. Детям с НМ ЛЖ с целью профилактики тробмоэмболических осложнений назначается ацетилсалициловая кислота, в случае выраженной систолической дисфункции и ремоделирования миокарда по дилатационному типу показаны антикоагулянты [44].

1.14 Прогнозы и исходы заболевания

Основными предикторами неблагоприятных исходов при некомпактной КМП является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), жизнеугрожающих нарушений ритма и тромбоэмболических осложнений [151]. Исходы заболевания значительно отличаются в детской и взрослой популяциях [107]. Смертность в педиатрической популяции по данным разных исследований варьирует от 13% до 23%, а суммарное количество летальных и исходов и трансплантаций достиагает 50% [229]. В исследовании, включающем в себя 8 пациентов с НМ, смертность составила 12,8% и была тесно связана с развитием желудочковых аритмий и ХСН [45]. В крупном когортном исследовании в Австралии в течение 11,9 лет у 23% пациентов отмечен

летальный исход [27]. Фактором неблагоприятного прогноза у детей является ремоделирование по дилатационному типу [32,107,229] и внутриутробное выявление патологии [15].

1.15 Заключение

В проблеме некомпактной КМП у детей, несмотря на большое количество работ и исследований, преимущественно зарубежных, в настоящее время остается много вопросов. Неоднозначно мнение о границе нормы и патологии между НМ и ПТ, нет единой концепции патогенеза, которая бы отражала вариабельность клинических проявлений, дискутабелен вопрос о том, является НМ самостоятельным заболеванием или же, напротив, сопровождает другие фенотипы КМП. Учитывая генетическую гетерогенность НМ, необходима своевременная верификация молекулярно-генетического диагноза с целью определение прогноза заболевания, медико-генетического консультирования семей и коррекции терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кардиологического отделения (руководитель – д.м.н., проф. Басаргина Е.Н.) и лаборатории медицинской геномики (руководитель – д.б.н. Савостьянов К.В.) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Фисенко А.П.).

Лабораторные и инструментальные исследования проведены в централизованной клинико-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Семикина Е.Л.), отделении ультразвуковой диагностики (и.о. руководителя – Хазыкова Д.В.), отделении функциональной диагностики (руководитель – д.м.н. Кожевникова О.В.), отделении магнитно-резонансной томографии и денситометрии (руководитель – к.м.н. Каркашадзе М.З.),

В рамках исследования проанализирована медицинская документация 79 пациентов (37 (46,8%) мальчиков и 42 (53,2%) девочки) в возрасте от 2 месяцев до 17 лет 10 месяцев (средний возраст 71 месяц, ИКР 15-124 месяцев), регулярно (не реже 1 раза в 6 месяцев) проходивших обследование и лечение в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2005г. по 2019 г.. С 2016г. по 2019г. исследование носило проспективный характер.

На этапе отбора 9 пациентов с некомпактной КМП были исключены в связи с установкой моногенного заболевания (синдром Барта – 4 мальчика) и хромосомной аномалии (синдром делеции короткого плеча 1 хромосомы, 1p36 – 2 мальчика, 3 девочки). Таким образом, в исследование включено 70 детей (31 (44%) мальчик и 39 (56%) девочек).

По данным ЭхоКГ выделено две группы. В первую включено 35 детей (50%) (13 (37%) мальчиков и 22 (63%) девочки), у которых по ЭхоКГ были выявлены признаки НМ в соответствии с ультразвуковыми критериями T.K.Chin и R.Jenni (двухслойная структура миокарда с максимальным конечно-систолическим отношением некомпактного слоя к компактному> 2, затекание

крови в лакуны в режиме цветового допплеровского картирования) с или без ремоделирования сердца (дилатационный, рестриктивный фенотипы).

Во вторую группу включено 35 пациентов (44%) – 18 мальчиков (51%) и 17 девочек (49%), у которых по данным ЭхоКГ была выявлена ПТ миокарда ЛЖ без достижения критериев НМ. По данным ЭхоКГ ПТ выявлялась в области апекса и/или боковых, передних и задних стенок ЛЖ, с недостаточной визуализацией соотношения некомпактного слоя к компактному или с соотношением менее 2. В данной группе пациентов также отмечалось отсутствие или наличие ремоделирования сердца (дилатационный, рестириктивный, гипертрофический фенотипы).

Критериями исключения являлись КМП с различными фенотипами ремоделирования без признаков НМ и ПТ, КМП с НМ и признаками синдромальных заболеваний (синдром Барта – мальчики с мышечной гипотонией, нейтропенией и НМ, синдром 1p36 – дети обоего пола с сочетанием КМП с НМ и множественных врожденных пороков развития, фенотипическими особенностями, задержкой психомоторного и речевого развития, судорожного синдрома), изолированные врожденные пороки сердца, артериальная гипертензия.

Для определения фенотипа КМП всем детям проведено ЭхоКГ на аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США).

Показатели оценены с учетом площади поверхности тела с вычислением Z-факторов (Z-score) для основных структур сердца (норма Z-score от –2 и до +2).

Диагностические критерии различных фенотипов КМП следующие: дилатационный фенотип – систолическая дисфункция со снижением фракции выброса ЛЖ<55% (оценивалась по методикам Тейхольц и Симпсон); Z-score КДР ЛЖ>2,0; гипертрофического фенотипа – утолщение миокарда Z-score>2SD с учетом поло-возрастных и массо-ростовых характеристик, у лиц старше 18 лет – утолщение стенки ЛЖ>15 мм, не связанное с нагрузкой давлением;

рестриктивного фенотипа – выраженная дилатация предсердий на фоне уменьшения размера полости пораженного желудочка; функциональная атриовентрикулярная регургитация; диастолическая дисфункция по рестриктивному типу.

Диагноз НМ выставлялся при двуслойной структуре миокарда ЛЖ с соотношением толщины некомпактного слоя к компактному от 2:1 и более с глубокими межтрабекулярными лакунами с затеканием крови.

В случае недостаточной визуализации соотношения слоев или с их соотношением менее 2 диагностировалась ПТ (при этом гипертрабекулярность определялась в верхушке и/или передних, задних и боковых стенках ЛЖ).

В каждом клиническом случае прицельно изучался вопрос о возрасте дебюта заболевания и его характере, оценены направляющие диагнозы и сроки установки окончательного.

При проведении клинического осмотра применялись методы аускультации, перкуссии, пальпации, оценки физического развития, оценки стадии хронической сердечной недостаточности (у детей младшего возраста в соответствии с классификацией Ross, у детей старше 6 лет – согласно критериям NYHA).

Проводилась оценка тяжести состояния ребенка при первичной госпитализации в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, анализировались жалобы пациентов и их родителей, а также объективные симптомы заболевания, выявленные при осмотре.

Распределение пациентов в соответствии с выявленным фенотипом ремоделирования сердца представлено в таблице 4.

Таблица 4. Характеристика пациентов с некомпактной кардиомиопатией в зависимости от фенотипов ремоделирования

	1 группа (n=35, 50%)						2 группа (n=35, 50%)							
Фенотип	КМП, НМ, без ремоделирования		КМП, НМ, дилатационный фенотип		КМП, НМ, рестриктивный фенотип		КМП, ПТ, без ремоделирования		КМП, ПТ, дилатационный фенотип		КМП, ПТ, рестриктивный фенотип		КМП, ПТ, гипертрофический фенотип	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Всего пациентов	5	14	28	80	2	6	5	14	23	66	5	14	2	6
Мальчики	1	20	11	39	1	50	3	60	10	43	3	60	2	100
Девочки	4	80	17	61	1	50	2	40	13	57	2	40	-	-

В каждой группе проводилось изучение семейного анамнеза на основе опроса пациентов и его законных представителей, изучения предоставленной документации из сторонних медицинских учреждений. Семейный анамнез считался отягощенным в случае наличия у родственников пробанда любого фенотипа КМП и случаев внезапной смерти лиц до 30 лет среди родственников. При КМП, ПТ с ремоделированием и без него отягощенный семейный анамнез встречался в половине случаев (54%), а у пациентов с КМП, НМ – в 37%. Отягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системе при дилатационном фенотипе ремоделирования отмечена в 26% случаев при НМ и 31% при ПТ соответственно. У детей с КМП, ПТ, гипертрофическим фенотипом ремоделирования по представленной законными представителями информации не отмечены заболевания сердечно-сосудистой системы у родственников и отсутствовали случаи внезапной смерти. При КМП, НМ, рестриктивном фенотипе отягощенная наследственность выявлена у 1 ребенка (3%), а в случае КМП, ПТ, рестриктивного фенотипа – у 3 детей (9%) (таблица 5).

Таблица 5. Характеристика пациентов в соответствии с данными семейного анамнеза

	КМП, НМ (n=35)				КМП, ПТ (n=35)			
Семейный анамнез	Отягощен		Не отягощен		Отягощен		Не отягощен	
	абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Всего	13	37	22	63	19	54	16	46
КМП, НМ, без ремоделирования	3	8	2	6	-	-	-	-
КМП, НМ, дилатационный фенотип	9	26	19	54	-	-	-	-
КМП, НМ, рестриктивный фенотип	1	3	1	3	-	-	-	-
КМП, ПТ, без ремоделирования	-	-	-	-	5	14	-	-
КМП, ПТ, дилатационный фенотип	-	-	-	-	11	31	12	34
КМП, ПТ, гипертрофический фенотип	-	-	-	-	-	-	2	6
КМП, ПТ, рестриктивный фенотип	-	-	-	-	3	9	2	6

В качестве маркера ХСН оценена динамика изменения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (иммунохимический анализ на приборе MiniVidas (bioMeriux, Франция)).

Большей части пациентов (20 (57%) с НМ и 23 (66%) с ПТ) для оценки толщины компактного и некомпактного слоя и фенотипа ремоделирования

проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием на аппарате GE 1.5 TI Optima MR450w. Критерий диагностики НМ по данным МРТ сердца с внутривенным контрастированием: соотношение некомпактного слоя к компактному >2,3:1. Учитывая возраст детей, включеннных в исследование, проведение МРТ сердца в ряде случаев требовало анестезиологического пособия, а интерпретация данных была затруднена из-за невозможности синхронизации циклов дыхания ввиду малого возраста пациентов.

Для изучения состояния органов средостения, кардиоторакального индекса всем пациентам проведена рентгенография органов грудной клетки (прямая проекция).

Для анализа нарушений ритма сердца и проводимости проводились ЭКГ в покое в 12 общепринятых отведениях (12-канальный электрокардиограф Mortara ELI 350), и ХМ ЭКГ (трехканальный прибор Schiller AR4/Oxford Medilog). Оценивалось наличие или отсутствие желудочковых нарушений ритма, хронической суправентрикулярной тахикардии, нарушения проведения (АВ-блокады 1-3 степени, блокады правой и левой ножки пучка Гиса, неспецифической внутрижелудочковой блокады): наличие феномена предвозбуждения миокарда (дельта-волна, феномен укороченного интервала PQ), феномена удлиненного интервала QT.

Перед проведением молекулярно-генетического исследования все дети были осмотрены клиническим генетиком для оценки стигм дизэмбриогенеза и уточнения объёма молекулярно-генетического обследования. По показаниям при подозрении на синдромальные, митохондриальные и нервно-мышечные заболевания пациенты осматривались неврологом, подозрение на вышеуказанные нозологии являлось критерием исключения.

Всем пациентом проводилось молекулярно-генетическое исследование методом массового параллельного секвенирования с использованием панели генов, составленной лабораторией молекулярной генетики и медицинской

геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Учитывая отсутствие признаков миодистрофий и митохондриальных заболеваний, множественных стигм дизэмбриогенеза и принимая во внимание возраст пациентов и возможность экстракардиальных проявлений некоторых синдромов в более старшем периоде, а также наличие у некоторых пациентов сопутствующих септальных дефектов, на основании данных литературы была составлена панель генов, мутации в которых приводят к развитию заболеваний, сопровождающихся сердечной недостаточностью (КМП различных фенотипов (включая некоторые синдромы с учетом малого возраста исследуемых пациентов – синдром Альстрема, Барта, расопатий), ряда ВПС, нарушений ритма и проводимости). Таким образом, панель включила в себя кодирующие и прилегающие интронные области 81 гена: *ABCC9, ACTC1, ACTN2, ALMS1, BAG3, CACNA1C, CACNB2, CAV3, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DES, DMD, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EYA4, FKTN, GATAD1, ILK, JPH2, JUP, KRAS, KCNA5, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, LAMA2, LAMA4, LAMP2, LDB3, LMNA, LZTR1, MIB1, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK, MYLK2, MYOZ2, MYPN, NEBL, NEXN, PKP2, PLN, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, PTPN11, RAF1, RBM20, RYR2, RIT1, SCN1B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SOS1, SOS2, SDHA, SGCD, SNTA1, TAZ, TBX20, TCAP, TGFB3, TLL1, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, VCL.* Проведен забор 1-2 мл цельной венозной крови в пробирку-вакутейнер с антикоагулянтном ЭДТА, из образца выделена геномная ДНК (набор реактивов DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия), автоматическая станции QIAQUBE (QIAGEN, Германия)). Удовлетворительную геномную ДНК (качество оценено флоуриметром нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen, США)) исследовали методом массового параллельного секвенирования, которое проводили на оборудовании Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США). Проведен биоинформатический анализ с использованием программ Alamut Batch и Alamut Focus (Interactive Biosoftware, Франция) всех минорных вариантов с частотой встречаемости менее 0,5% для

рецессивных и 0,01% для доминантных болезней в соответствии с информационной базой Exome Aggregation Consortium. Обнаруженные нуклеотидные варианты валидированы при помощи метода двунаправленного секвенирования по Сэнгеру. Анализ ранее неописанных вариантов проведен с помощью компьютерной программы Alamut Visual (Interactive Biosoftware), позволяющей определять функциональную значимость мутаций с использованием встроенных модулей SIFT, PolyPhen2 и Mutation Taster и российского Руководства по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека [4]. На основании данных базы мутаций человека HGMD Professional [91] подтверждена клиническая значимость описанных геномных вариантов.

Амплификация геномной ДНК проведена при помощи олигонуклеотидов, подобранных в программе Beacon Designer 8.10. Проверка специфичности пар праймеров проводилась с помощью программ Primer-BLAST (National Center for Biotechnological Information, NCBI, США). Продукты амлификации секвенировались с применением наборов реактивов BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с рекомендациями и протоколами производителя на оборудовании ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США).

Семейную сегрегацию нуклеотидного варианта, обнаруженного у пробанда, определяли в 20 семьях (в 13 у пробанда выявлена КМП с НМ и в 7 – КМП с ПТ) методом секвенирования по Сэнгеру, в ДНК обоих родителей.

Пациентам с систолической дисфункцией и клиническими проявлениями ХСН назначалась базисная терапия (ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы, антагонисты альдостерона). По показаниям назначалась диуретическая терапия и сердечные гликозиды. С целью профилактики тромбообразования и улучшения реологических свойств крови применялись антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, в случае неэффективности – клопидогрел), в нескольких случаях

тяжелой систолической дисфункции с высоким риском тромбозов назначалась антикоагулянтная терапия варфарином под контролем МНО (целевые значения 2-3). При регистрации нарушений ритма сердца по показаниям назначалась антиаритмическая терапия. Пациенты с рестриктивным фенотипом ремоделирования получали диуретическую терапию. Детям с гипертрофическим фенотипом некомпактной КМП назначались бета-блокаторы и антагонист альдостерона.

Для статистического анализа данных применялись пакеты программ Microsoft Excel 2013 и прикладного пакета IBM SPSS Statistics 24.0 на персональном компьютере. Расчет проводился для количественных величин: минимальные и максимальные значения, среднее значение, ошибка среднего, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й перцентили. Для сравнения показателей между группами в зависимости от типа распределения использовался U-критерий Манна-Уитни, критерии рангов Вилкоксона, одновыборочный критерий Колмогорова, Хи-квадрат Пирсона, статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности $p<0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

3.1 Клиническая характеристика детей с кардиомиопатией и ультразвуковыми критериями некомпактного миокарда

В исследовании в группу пациентов с КМП, НМ включено 35 детей (50%), из них 13 мальчиков (37%) и 22 девочки (63%). На момент первой госпитализации в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России средний возраст составил 39.3±51 месяца (медиана 12). По данным ЭхоКГ соотношение некомпактного слоя к компактному составило 3,38±0,84 (медиана 3,0). При изучении направляющего диагноза получены следующие данные: большая часть детей была направлена на госпитализацию с диагнозом дилатационной КМП (16 пациентов, 46%); 8 детям (23%) по месту жительства диагностирован НМ, 7 (20%) – миокардит, 2 (6%) – гипертрофическая КМП, по 1 ребенку (2,5%) – рестриктивная КМП и нарушение ритма сердца (суправентрикулярная тахикардия).

Средний возраст выявления патологии со стороны сердца составил 24.8±38.7 месяцев (медиана 4,0), при этом характер дебюта клинических проявлений различался: у 12 детей (34%) патология обнаружена при плановом обследовании (у 3 – в связи с отягощенным семейным анамнезом), 3 пациентов (9%) консультированы в связи с выслушанным систолическим шумом; у 10 детей (28%) – дебют сопровождался выраженными клиническими проявлениями сердечной недостаточности (ХСН 2А-3 ст.), потребовавшей экстренной госпитализации в стационар, у 8 пробандов (23%) отмечена связь с перенесенной интеркуррентной вирусной инфекцией. В 2 (6%) случаях при дилатационном фенотипе КМП с НМ заболевание заподозрено внутриутробно. У мальчика в 34 недели гестации по УЗИ выявлена дилатация полостей сердца и снижение сократительной способности с ФВ до 25%. У девочки изменения в сердце выявлены внутриутробно на 16 неделе (врожденный порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки), на 21 неделе - полная атриовентрикулярная блокада. У 13 пациентов (37%) отмечена отягощенная

наследственность: у родственников в 11 случаях выявлены различные фенотипы КМП, у 2 – в анамнезе летальные исходы в возрасте до 1 года от сердечной недостаточности (таблица 6).

Таблица 6. Особенности семейного анамнеза у пациентов с КМП, НМ

	Ранний летальный исход (до 1 года), n=2	КМП, n = 11	
		КМП, НМ	КМП, дилатационный фенотип
абс	2	7	4
%	15	55	30

По типу ремоделирования сердца среди пациентов с КМП, НМ выделено 3 группы: самую многочисленную (28 пациентов, 80%) составили дети с КМП, НМ, дилатационным фенотипом; у 5 детей (14%) выявлен НМ без ремоделирования; у 2 (6%) – КМП, НМ, рестриктивный фенотип (таблица 7).

Таблица 7. Фенотипы ремоделирования сердца у пациентов с КМП, НМ

	КМП, НМ, без ремоделирования		КМП, НМ, дилатационный фенотип		КМП, НМ, рестриктивный фенотип	
	абс	%	абс	%	абс	%
Всего пациентов	5	14	28	80	2	6
Мальчики	1	20	11	39	1	50
Девочки	4	80	17	61	1	50

В большинстве случаев у пациентов с НМ отмечались признаки ХСН 2А стадии (85%), у 4 пациентов – 2Б ст. (преимущественно при дилатационном фенотипе КМП, НМ) (таблица 8).

Таблица 8. Характеристика пациентов с КМП, НМ по стадии хронической сердечной недостаточности

	Всего, n=35		КМП, НМ, дилатационный фенотип, n=28		КМП, НМ, без ремоделирования, n=5		КМП, НМ, рестриктивный фенотип, n=2	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ХСН 2А ст.	30	85	24	85	4	80	2	100
ХСН 2Б ст.	4	12	4	15	-	-	-	-
ХСН 3 ст.	1	3	-	-	1	20	-	-

При первичной госпитализации у 1 ребенка отмечено крайне тяжелое состояние вследствие развившейся полной АВ-блокады 3 степени при КМП с НМ без ремоделирования. Состояние 4 детей с дилатационным фенотипом ремоделирования расценено как тяжелое, остальные 30 пациентов (24 –

дилатационный фенотип ремоделирования, 4 – без ремоделирования, 2 – рестриктивный фенотип ремоделирования) госпитализированы в состоянии средней степени тяжести. При поступлении пациенты и их родители наиболее часто предъявляли неспецифические жалобы: на повышенную утомляемость (91%), снижение толерантности к физическим нагрузкам (86%), повышенную потливость (71%), снижение аппетита и трудности при кормлении (29%), деформацию грудной клетки (31%). У четверти детей родители обращали внимание на задержку физического развития (25%). Единичные клинические случаи сопровождались болью в животе с тошнотой и рвотой (17%), ощущением сердцебиения и/или перебоев сердечного ритма (20%), синкопальными состояниями (11%). У пациентов с рестриктивным фенотипом КМП, НМ отмечались только неспецифические жалобы (таблица 9).

Таблица 9. Субъективные клинические проявления у пациентов с КМП, НМ

	Всего, n=35		КМП, НМ, дилатационный фенотип; n=28		КМП, НМ, без ремоделирования; n=5		КМП, НМ, рестриктивный фенотип; n=2	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Повышенная утомляемость	32	91	26	93	4	80	2	100
Снижение толерантности к физическим нагрузкам	30	86	26	93	3	60	1	50
Боли в животе, тошнота, рвота	6	17	5	18	1	20	-	-
Снижение аппетита	10	29	7	25	3	60	-	-
Повышенная потливость	25	71	20	71	3	60	2	100
Ощущение сердцебиения и/или перебоев в ритме сердца	7	20	6	21	1	20	-	-
Отставание в физическом развитии	9	25	8	29	1	20	-	-
Отставание в психо-моторном развитии	5	14	3	11	2	40	-	-
Деформация грудной клетки	11	31	8	28	2	40	1	50
Синкопе	4	11	3	11	1	20	-	-

В ходе клинического осмотра у большинства пациентов при аускультации был выслушан систолический шум в области сердца (95%), при

этом у 80% основные тоны сердца были глухими. Обращали внимание изменения кожи: бледность (80%), периорбитальные тени (86%), центральный цианоз (77%), усиливающийся при крике и физической нагрузке, «мраморность» (28%). У 14 детей отмечалась одышка в покое (40%), при этом у 7 из них при аускультации в легких выслушаны мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы (20%). В 86% случаев перкуторно границы относительной тупости были расширены, преимущественно за счет левых отделов при дилатационном фенотипе заболевания (96%). У 74% пациентов при пальпации выявлена гепатомегалия, при этом у 1 ребенка край печени выступал из-под края правой реберной дуги на 4 см, у 6 – на 3 см, у 13 – на 2 см, у 6 – на 1,0-1,5 см (таблица 10).

Таблица 10. Объективные проявления заболевания у пациентов с КМП, НМ

	Всего, n=35		КМП, НМ, дилатационный фенотип; n=28		КМП, НМ, без ремоделирования; n=5		КМП, НМ, рестриктивный фенотип; n=2	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Бледность кожи	28	80	22	78	4	80	2	100
«Мраморность» кожи	10	28	8	28	2	40	-	-
Периорбитальные тени	30	86	24	86	4	80	2	100
Центральный цианоз	27	77	23	82	3	60	1	50
Хрипы в легких	7	20	6	21	1	20	-	-
Одышка	14	40	12	43	1	20	1	20
Тахикардия	25	71	21	75	3	60	1	50
Глухие тоны сердца при аускультации	28	80	24	86	4	80	-	-
Расширение перкуторных границ относительной тупости сердца	30	86	27	96	3	60	-	-
Мышечная гипотония	8	23	5	18	3	60	-	-
Гепатомегалия	26	74	20	71	4	80	2	100
Отечный синдром	2	5	2	7	-	-	-	-
Систолический шум при аускультации	33	95	27	96	4	80	2	100
Брадикардия	2	5	1	3	1	12,5	-	-
Спленомегалия	2	5	2	7	-	-	-	-
Акцент второго тона при аускультации	1	2,5	-	-	-	-	1	50

3.2 Клиническая характеристика детей с кардиомиопатией и повышенной трабекулярностью без ультразвуковых критериев некомпактного миокарда

Во вторую группу включено 35 детей (50%), у которых по данным ЭхоКГ выявлена ПТ миокарда без достижения критериев НМ (ПТ в области апекса и/или боковых, передних и задних стенок ЛЖ с недостаточной визуализацией соотношения некомпактного слоя к компактному или с соотношением менее 2 (среднее соотношение некомпактного слоя к компактному 1,5±0,2 (медиана 1,5), p=0,000, статистически значимое отличие по сравнению с группой пациентов с КМП, НМ)).

На момент первой госпитализации средний возраст составил 52±56,3 месяцев (медиана 21,0).

При анализе направляющего диагноза получены следующие данные: большая часть пациентов была госпитализирована с диагнозом дилатационной КМП (15 пациентов, 43%), 10 детям (28%) по месту жительства диагностирован острый миокардит, 4 (11%) – гипертрофическая КМП, 3 (9%) – рестриктивная КМП, 2 (6%) – НМ, 1 (3%) – объемное образование левого желудочка.

Средний возраст выявления патологии со стороны сердца составил 38±52 месяцев (медиана 6). 12 пациентов (34%) были обследованы в связи с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, при этом у 6 детей (17%) родители отмечали появление симптомов после перенесенной интеркуррентной вирусной инфекции. У 7 пробандов (20%) изменения со стороны сердца выявлены случайно, при плановом обследовании и 4 пациента (11%) прошли кардиологический скрининг в связи с отягощенной наследственностью по заболеваниям сердечно-сосудистой системы. У 2 детей (6%) поводом к обследованию послужил выслушанный систолический шум, у одной девочки (3%)– деформация грудной клетки.

Внутриутробно изменения со стороны сердца выявлены у 3 девочек (9%) с КМП, ПТ, дилатационым фенотипом. В первом случае у пробанда с отягощенной наследственностью (1-й ребенок в семье родился на 25 неделе

гестации, умер на 2-е сутки от врожденного порока сердца (ВПС) и гидроперикарда; у 2-ого ребенка - на 24 недели гестации диагностирован ВПС, беременность прервана) на 34 неделе гестации диагностирован ВПС – дефект межжелудочковой перегородки, фиброэластоз эндокарда. У второй пациентки с отягощенным анамнезом (у старшей сестры – КМП с ПТ, у матери – КМП с НМ) изменения со стороны сердца выявлены на 32 неделе в виде дилатации полостей сердца и снижения сократительной способности миокарда. У третьего ребенка на сроке 31-32 недели гестации обнаружены признаки фиброэластоза ЛЖ (дилатационная форма).

Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отмечена у 19 пациентов (54%) – у 8 девочек и 11 мальчиков. У 4 детей в анамнезе – летальные исходы сибсов в возрасте до 1 года, у 1 ребенка – внезапная смерть родственника до 30 лет, у 14 пробандов – различные фенотипы КМП у родственников. В данной группе отягощенный анамнез наблюдался преимущественно при КМП с ПТ и дилатационным фенотипом ремоделирования, и у большинства - с рестриктивным фенотипом.

Данные семейного анамнеза отражены в таблице 11.

Таблица 11. Особенности семейного анамнеза у пациентов с КМП, ПТ

	Летальный исход до 1 года	Летальный исход до 30 лет	КМП у родственников, фенотип, n=14			
			НМ	Гипертрофический фенотип	Дилатационный фенотип	Рестриктивный фенотип
абс	4	1	3	1	9	1
%	21	5	16	5	48	5

По типу ремоделирования выделено 4 группы: самую многочисленную составили дети с КМП, ПТ, дилатационным фенотипом ремоделирования (23 пациента, 66%); у 5 пробандов (14%) выявлена ПТ без ремоделирования при включении в исследование; у 5 (14%) – КМП, ПТ, рестриктивный фенотип; у 2 (6%) – КМП, ПТ, гипертрофический фенотип.

Распределение пациентов с ПТ по типу ремоделирования представлено в таблице 12.

Таблица 12. Фенотипы ремоделирования сердца у пациентов с КМП, ПТ

	КМП, ПТ, без ремоделирования		КМП, ПТ, дилатационный фенотип		КМП, ПТ, рестриктивный фенотип		КМП, ПТ, гипертрофический фенотип	
	Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Всего	5	14	23	66	5	14	2	6
Мальчики	3	60	10	43	3	60	2	100
Девочки	2	40	13	57	2	40	-	-

При поступлении состояние 1 ребенка с дилатационным фенотипом КМП, ПТ расценено как крайне тяжелое. 7 пациентов с дилатационным ремоделированием и 1 пациент с рестриктивным фенотипом госпитализированы в тяжелом состоянии. Средняя степень тяжести отмечена у 12 детей с дилатационным фенотипом, 4 пациентов с рестриктивным и в 4 клинических случаях без ремоделирования, а также у 1 ребенка с гипертрофическим ремоделированием. Состояние 1 пациента без ремоделирования и 1 с гипертрофическим фенотипом КМП было ближе к удовлетворительному.

У пациентов с КМП, ПТ при первой госпитализации в стационар ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России преобладали неспецифические жалобы: повышенная утомляемость (83%), снижение толерантности к физическим нагрузкам (77%), повышенная потливость (60%), снижение аппетита (34%), деформация грудной клетки (34%).У четверти детей родители обращали внимание на задержку физического развития (28%), 8% отмечали задержку психомоторного развития (преимущественно при тяжелом течении КМП, ПТ, дилатационного фенотипа и стадии ХСН 2А-3 ст.); единичные случаи сопровождались болью в животе с тошнотой и рвотой (6%). Жалобы на ощущение сердцебиения и/или перебоев сердечного ритма предъявляли 5 пациентов (14%). Синкопальные состояния встречались только при рестриктивном фенотипе КМП, ПТ. Меньше всего жалоб было при КМП, ПТ, гипертрофическим фенотипом, они носили неспецифический характер.

По данным клинического осмотра систолический шум выслушан у всех пациентов (100%), у 83% отмечена глухость основных тонов сердца. Акцент второго тона был преимущественно характерен для рестриктивного фенотипа КМП с ПТ.

При осмотре кожных покровов обращала на себя внимание бледность (86%), периорбитальные тени (77%), центральный цианоз (80%), усиливающийся при крике и физической нагрузке, «мраморность» (43%).

У 13 пациентов (37%) выявлена одышка в покое, у 7 (20%) выслушаны мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы (в основном при дилатационном фенотипе КМП, ПТ, и у одного ребенка с КМП, рестриктивным фенотипом, ПТ и выраженным отечным синдромом).

В 71% случаев перкуторно границы относительной тупости были расширены, преимущественно за счет левых отделов у детей с дилатационным фенотипом заболевания (96%).

У 63% пациентов при пальпации выявлена гепатомегалия, при этом у 1 ребенка край печени выступал из-под края правой реберной дуги на 6 см, у 2 – на 4 см, у 3 – на 3 см, у 6 – на 2 см, у 10 – на 1,0-1,5 см. Спленомегалия отмечена у 2 детей (6%) с тяжелой ХСН на фоне дилатационного и рестриктивного фенотипа КМП с ПТ.

Отеки голеней, стоп, области крестца выявлены в 3 клинических случаях (9%).

Довольно редким симптомом являлась мышечная гипотония (6%), которая отмечена только у детей с дилатационным фенотипом ремоделирования.

Данные субъективных и объективных проявлений заболевания в зависимости от фенотипа ремоделирования представлены в таблицах 13, 14.

Таблица 13. Субъективные клинические проявления у пациентов с КМП, ПТ

	Всего, n=35		КМП, ПТ, дилатационный фенотип; n=23		КМП, ПТ, без ремоделирования; n=5		КМП, ПТ, рестриктивный фенотип; n=5		КМП, ПТ, гипертрофический фенотип; n=2	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Повышенная утомляемость	29	83	17	74	5	100	5	100	2	100
Снижение толерантности к физическим нагрузкам	27	77	16	69	5	100	5	100	1	50
Боли в животе, тошнота, рвота	2	6	2	9	-	-	-	-	-	-
Снижение аппетита	12	34	10	43	1	20	1	20	-	-
Повышенная потливость	21	60	13	56	2	40	5	100	1	50
Ощущение сердцебиения и/или перебоев в ритме сердца	5	14	2	9	1	20	2	40	-	-
Отставание в физическом развитии	10	28	7	30	1	20	1	20	1	50
Отставание в психо-моторном развитии	3	8	3	13	-		-		-	-
Деформация грудной клетки	12	34	8	35	1	20	3	60	-	-
Синкопе	3	8	-	-	-		3	60	-	-

Таблица 14. Объективные проявления заболевания у пациентов с КМП, ПТ

	Всего n=35		КМП, ПТ, дилатационный фенотип; n=23		КМП, ПТ, без ремоделирования; n=5		КМП, ПТ, рестриктивный фенотип; n=5		КМП, ПТ, гипертрофический фенотип; n=2	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Бледность кожи	30	86	19	83	4	80	5	100	2	100
«Мраморность» кожи	15	43	12	52	1	20	1	20	1	50
Периорбитальные тени	27	77	19	83	2	40	4	80	2	100
Центральный цианоз	28	80	18	78	4	80	5	100	1	50
Хрипы в легких	7	20	6	26	-	-	1	20	-	-
Одышка	13	37	11	48	1	20	1	20	-	-
Тахикардия	19	54	13	57	3	60	2	40	1	50
Глухие тоны сердца при аускультации	29	83	18	78	4	80	5	100	2	100
Расширение перкуторных границ относительной тупости сердца	25	71	22	96	3	60	-	-	-	-
Мышечная гипотония	2	6	2	8	-	-	-	-	-	-
Гепатомегалия	22	63	14	61	3	60	5	100	-	-
Отечный синдром	3	9	2	8	-	-	1	20	-	-
Систолический шум при аускультации	35	100	23	100	5	100	5	100	2	100
Брадикардия	2	6	-	-	-	-	1	20	1	50
Акцент второго тона при аускультации	5	14	-	-	-	-	4	80	1	50
Спленомегалия	2	6	1	4	-	-	1	20	-	-

У большинства пациентов с КМП, ПТ отмечались признаки ХСН 2А стадии (60%), у 8 детей – 2Б ст. (преимущественно при дилатационном фенотипе КМП с ПТ). У 1 пациента с тяжелым течением дилатационного фенотипа КМП с ПТ отмечались клинические признаки ХСН 3 стадии. У детей с КМП, гипертрофическим фенотипом, ПТ отмечались признаки ХСН 2А-1 стадии. Подробные данные представлены в таблице 15.

Таблица 15. Характеристика пациентов с КМП, ПТ по стадии хронической сердечной недостаточности

	Всего n=35		КМП, ПТ, дилатационный фенотип; n=23		КМП, ПТ, без ремоделирования; n=5		КМП, ПТ, рестриктивный фенотип; n=5		КМП, ПТ, гипертрофический фенотип; n=2	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ХСН 1ст.	5	14,3	3	13,1	1	20	-	-	1	50
ХСН 2А ст.	21	60	12	52,2	4	80	4	80	1	50
ХСН 2Б ст.	8	22,8	7	30,4	-	-	1	20	-	-
ХСН 3 ст.	1	2,9	1	4,3	-	-	-	-	-	-

ГЛАВА 4. Особенности лабораторно-инструментальных методов обследований

4.1 Эхокардиография

У 5 пациентов (14%) из группы КМП, НМ отмечено сочетание ВПС с НМ: 2 – открытый артериальный проток, 1 – дефект межжелудочковой перегородки, 1 – дефект межпредсердной перегородки, 1 – субаортальная мембрана. Частичный аномальный дренаж легочных вен и дефект межпредсердной перегородки выявлены у двух пациентов (5,5%) с КМП, ПТ.

Недостаточность митрального клапана (НМК) диагностирована у 19 (54%) пациентов с КМП, НМ и у 23 (66%) с КМП, ПТ.

Хирургическая коррекция тотальной НМК проведена 1 ребенку с дилатационным фенотипом ремоделирования с НМ и 3 – с дилатационным фенотипом КМП и ПТ.

В остальных случаях выявлены следующие степени НМК: среди пациентов с НМ у 2 (10%) – 3 степени, у 6 (32%) – 2 степени, у 10 (53%) – 1 степени; в группе с ПТ у 5 детей (22%) – 4 степени, у 3 детей (13%) – 3 степени, у 4 (17%) – 2 степени, у 11 (48%) – 1 степени.

Преимущественно НМК отмечалась при дилатационном фенотипе ремоделирования в обеих группах и при рестриктивном фенотипе с ПТ.

Подробные данные о состоянии митрального клапана у пациентов с КМП, НМ и ПТ представлена в таблицах 16, 17.

Таблица 16. Степень недостаточности митрального клапана у пациентов с КМП, НМ с различными фенотипами ремоделирования

	КМП, НМ, без ремоделирования	КМП, НМ, дилатационный фенотип	КМП, НМ, рестриктивный фенотип
НМК 1 степени	1	8	1
НМК 2 степени	-	5	1
НМК 3 степени	-	2	-
НМК 4 степени	-	1	-

Таблица 17. Степень недостаточности митрального клапана у пациентов с КМП, ПТ с различными фенотипами ремоделирования

	КМП, ПТ, без ремоделирования	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	КМП, ПТ, рестриктивный фенотип	КМП, ПТ, гипертрофический фенотип
НМК 1 степени	1	6	3	1
НМК 2 степени	-	3	-	1
НМК 3 степени	-	2	1	-
НМК 4 степени	-	5	-	-

Недостаточность трикуспидального клапана (НТК) обнаружена у 6 (17%) пациентов из группы КМП, НМ и у 13 (37%) с КМП, ПТ. 1 ребенку с рестриктивным фенотиипом ремоделирования при КМП с ПТ проведена хирургическая коррекция тотальной НТК.

В остальных клинических случаях отмечены следующие степени НТК: у пациентов с КМП, НМ в 1 случае (16,5%) – 3 степени, в 1 (16,5%) – 2 степени, в 4 (67%) – 1 степени; среди детей с КМП, ПТ 2 (15%) имели НТК 2 степени, у 10 (77%) – выявлена НТК 1 степени. Подробные данные о состоянии трикуспидального клапана в зависимости от типа ремоделирования у пациентов с КМП, НМ и КМП, ПТ представлены в таблицах 18, 19.

Таблица 18. Степень недостаточности трикуспидального клапана у пациентов с КМП, НМ с различными фенотипами ремоделирования

	КМП, НМ, без ремоделирования	КМП, НМ, дилатационный фенотип
НТК 1 степени	-	4
НТК 2 степени	1	-
НТК 3 степени	-	1

Таблица 19. Степень недостаточности трикуспидального клапана у пациентов с КМП, ПТ с различными фенотипами ремоделирования

	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	КМП, ПТ, рестриктивный фенотип
НТК 1 степени	7	3
НТК 2 степени	2	-
НТК 4 степени	-	1

По данным ЭхоКГ легочная гипертензия зафиксирована у 7 (20%) пациентов с КМП, НМ и у 10 (28,5%) с КМП, ПТ. Высокая легочная гипертензия отмечена у детей с рестриктивным фенотипом ремоделирования и

ПТ. Данные о степени легочной гипертензии при КМП, НМ и КМП, ПТ в зависимости от фенотипа ремоделирования представлены в таблицах 20, 21.

Таблица 20. Легочная гипертензия у пациентов с КМП, НМ по данным ЭхоКГ

Легочная гипертензия	КМП, НМ, дилатационный фенотип	КМП, НМ, рестриктивный фенотип
Средняя	4	1
Небольшая	2	-

Таблица 21. Легочная гипертензия у пациентов с КМП, ПТ по данным ЭхоКГ

Легочная гипертензия	КМП, ПТ, гипертрофический фенотип	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	КМП, ПТ, рестриктивный фенотип
Высокая	-	1	3
Средняя	1	3	1
Небольшая	1	-	-

Признаки кардиофиброза по ЭхоКГ выявлены у 2 пациентов (6%) с КМП и НМ (при дилатационном фенотипе ремоделирования и без ремоделирования; в обоих случаях – летальные исходы в течение 3 лет наблюдения).

Среди детей с КМП, ПТ признаки фиброза по ЭхоКГ отмечены у 8 (23%): 4 – с КМП, ПТ, дилатационным фенотипом; 3 – с КМП, ПТ, рестриктивным фенотипом; 1– с КМП, ПТ, гипертрофическим фенотипом. За время наблюдения зафиксировано два летальных исхода (у пациентов с гипертрофическим и рестриктивным фенотипом ремоделирования).

По данным ЭхоКГ соотношение некомпактного слоя к компактному у пациентов с диагностированной КМП и НМ составило 3,38±0,84, в группе пациентов с КМП и ПТ – 1,5±0,2 (p=0.000). Однако не у всех детей с ПТ точная визуализация соотношения некомпактного слоя к компактному была возможна, в ряде случаев исследователи затруднялись дать количественную оценку соотношению слоев, отмечалась двухслойная структура миокарда с гипертрабекулярностью в области апекса и/или передней, боковой и задней стенки ЛЖ.

У двух пациентов с КМП, НМ, рестриктивным фенотипом систолическая функция была удовлетворительной (ФВ по Тейхольцу 64% и 65%), диастолическая – нарушена. У детей с КМП, ПТ, рестриктивным фенотипом систолическая функция миокарда была сохранена (средняя ФВ по Тейхольцу составила 70%), а диастолическая – значимо нарушена. У всех пациентов с рестриктивным ремоделированием отмечено увеличение размеров обоих предсердий (средний Z-score 3,8±1,2), у 4 детей выявлена высокая и умеренная легочная гипертензия.

У пробандов с некомпактной КМП без ремоделирования (с НМ и ПТ) отмечено незначительное снижение сократительной способности миокарда, при этом статистически значимых различий как между параметрами ФВ при наблюдении в динамике, так и между подгруппами (НМ и ПТ) не обнаружено (критерии знаковых рангов Вилкоксона p=0.5, p=0.5, p=0.08, p=0.588, таблица 22).

Таблица 22. Динамика изменений ФВ Me (25;75 перцентиль) у пациентов с КМП, НМ, без ремоделирования и КМП, ПТ, без ремоделирования

Фенотип заболевания	ФВ по Тейхольц, %		ФВ по Симпсону, %	
	при включении в исследование	через год	при включении в исследование	через год
КМП, НМ, без ремоделирования	60,2±6 (55; 65)	62,8±6 (57; 68)	51,8±7 (46; 59)	55,4±11 (45; 65)
КМП, ПТ, без ремоделирования	59,2±8,5 (50; 66)	65±6,2 (60; 68)	52,4±9 (43; 60)	54±3 (51; 56)

У одного пациента с гипертрофическим фенотипом ремоделирования и ПТ по ЭхоКГ отмечено значимое утолщение МЖП (Z-score 6.88) и ЗСЛЖ (Z-score 3,03) с обструкцией выводного тракта левого желудочка, в том числе за счет патологического крепления хордального аппарата передней створки митрального клапана, соотношение некомпактного слоя к компактному – 1,9 (толщина компактного слоя 4 мм, трабекулярного достигает 7-8 мм, гипертрабекулярность затрагивает все сегменты ЛЖ кроме МЖП). В данном клиническом случае зафиксирован внезапный летальный исход в раннем возрасте, по аутопсии верифицирована патология коронарных артерий –

«мышечный мостик». У второго пациента по ЭхоКГ выявлена необструктивная форма гипертрофической КМП с умеренным утолщением МЖП (Z-score 3,5), состояние оставалось стабильным в течение периода наблюдения.

На момент включения в исследование у пациентов с КМП, НМ, дилатационным фенотипом Z-score конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ составил 4,0±1,4 (ИКР 3,0-4,7, медиана 3,7). Через 1 год Z-score КДР ЛЖ составил 3,2±1,0 (ИКР 2,7-3,6, медиана 2,8). Сократительная способность миокарда оценена по ФВ по Тейхольц: исходно – 46,3±11,1% (ИКР 43-53%, медиана 45%), через 1 год – 55,4±10,2 (ИКР 52-64%, медиана 56%). ФВ по Симпсону при первичном обследовании составила 38,7±8,2% (ИКР 32-45%, медиана 40%), через 1 год - 47,9±8,9% (ИКР 43-54%, медиана 49%). Критерий знаковых рангов Вилкоксона показал статистически значимые различия (p=0.001, p=0.000, p=0.001 соответственно), что позволяет сделать вывод о сокращении размера полости ЛЖ и улучшении сократительной способности. По ЭхоКГ у детей с КМП, ПТ, дилатационным фенотипом при включении в исследование Z-score КДР ЛЖ составил 5,3±2,5 (ИКР 3,2-6,9, медиана 5,2), через 1 год – 4,4±2,6 (ИКР 2,7-6,5, медиана 3,3). Сократительная способность миокарда по ФВ по Тейхольц на момент первичного обследования – 38,1±12,1% (ИКР 30-51%, медиана 38%), через 1 год – 49,6±13,8% (ИКР 40-60%, медиана 50%). ФВ по Симпсону на момент начала наблюдения составила 34,8±11,9% (ИКР 28-41%, медиана 32%), через 1 год – 41,2±10,6% (ИКР 30-49%, медиана 42%). Критерий знаковых рангов Вилкоксона так же показал статистически значимые различия (p=0.003, p=0.002, p=0.013) (таблица 23).

Таблица 23. Динамика изменений Z-score КДР ЛЖ Me (25;75 перцентиль) и ФВ Me (25;75 перцентиль) у пациентов с КМП, НМ, дилатационным фенотипом и КМП, ПТ, дилатационным фенотипом

Фенотип заболевания	Z-score КДР ЛЖ		ФВ по Тейхольц, %		ФВ по Симпсону, %		Соотношение некомпактного слоя к компактному
	при включении в исследование	через год	при включении в исследование	через год	при включении в исследование	через год	
КМП, НМ, дилатационный фенотип,	4,0±1,4 (3,0; 4,7), Me 3,7	3,2±1,0 (2,7; 3,6), Me 2,8	46,3±11,1 (43; 53), Me 45	55,4±10,2 (52; 64), Me 56	38,7±8,2 (32; 45), Me 40	47,9±8,9 (43; 54), Me 49	3,5±0,91
КМП, ПТ, дилатационный фенотип,	5,3±2,5 (3,2; 6,9), Me 5,2	4,4±2,6 (2,7; 6,5), Me 3,3	38,1±12,1 (30; 51), Me 38	49,6±13,8 (40; 60), Me 50	34,8±11,9 (28; 41), Me 32	41,2±10,6 (30; 49), Me 42	1,7±0,22

4.2 Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) с внутривенным контрастрированием выполнена 20 детям (57%) с КМП и НМ (17 – с дилатацинным фенотипом, 1 – с рестриктивным, 2 – без ремоделирования) и 23 (66%) с КМП и ПТ (15 – с дилатационным фенотипом, 3 – с рестриктивным, 5 – без ремоделирования). У пациентов с НМ медиана соотношения некомпактного слоя к компактному по данным МРТ составила 3,2 (2,5; 3,75), медиана толщины некомпатного слоя – 12.8 мм (10,75; 15,75), медиана толщины компактного слоя – 4 мм (3; 5). У двух детей с дилатационным фенотипом ремоделирования по данным МРТ заподозрен фиброз: отмечены начальные признаки структурных изменений миокарда трабекул и эндокардиальных отделов миокарда компактного слоя. У одной девочки-подростка выявлен рестриктивный тип гемодинамики при дилатационным фенотипе ремоделирования по ЭхоКГ. У пациентов с ПТ медиана соотношения трабекулярного и компактного слоев составила 1,5 (1; 1,95). У всех детей гипертрабекулярность отмечена в области апекса, у 8 – выявлены сосочковые мышцы рассыпного типа строения с ПТ в боковых сегментах, у 5 – разнонаправленные трабекулярные элементы в области перегородки, боковых стенок и в области диафрагмальных сегментов. Признаки фиброза по данным МРТ заподозрены у 5 детей: у одного мальчика и одной девочки с дилатационным фенотипом выявлены отдельно лежащие мелкие (размером по 1-2мм) округлой формы участки гиперинтенсивного сигнала в структуре миокарда перегородки и задней стенки среднего и базального сегмента; в одном клиническом случае при дилатационным фенотипе ремоделирования обнаружена аневризма боковой стенки ЛЖ с МР-признаками рубцовых изменений ее стенки; у двух пациентов с рестриктивным фенотипом в структуре нижней и нижне-боковой стенок ЛЖ в среднем и базальном сегментах интрамиокардиально определяется линейный участок слабо гиперинтенсивного сигнала протяженностью до 45мм.

4.3 Обзорная рентгенография органов грудной клетки

Патогномичных признаков, характерных для некомпактной КМП, которые можно выявить по данным обзорной рентгенграфии органов грудной клетки, нет. Однако учитывая анамнестические данные о том, что у 23% пациентов с КМП, НМ и у 17% с КМП, ПТ заболевание сердца было диагностировано на фоне интеркуррентной респираторной инфекции, выявление кардиомегалии, характерной преимущественно для дилатационного и гипертрофического фенотипа ремоделирования, остается диагностически ценным. Проведена оценка кардиоторакального индекса (КТИ) (таблица 24).

Таблица 24. Кардиоторакальный индекс (Me, 25 и 75 центиль) у пациентов с дилатационным фенотипом некомпактной КМП и без ремоделирования

	КМП, НМ, дилатационный фенотип		КМП, НМ, без ремоделирования		КМП, ПТ, дилатационный фенотип		КМП, ПТ, без ремоделирования	
1 – при включении в исследование 2 – через 1 год	1	2	1	2	1	2	1	2
КТИ Me (25; 75 центиль)	57 (51,5; 61)	55 (51; 59)	55 (52; 55)	55 (52; 55)	61 (51; 70,5)	60 (52,5; 68)	49 (48; 51)	50 (50; 52)

У пациентов с рестриктивным фенотипом в обеих группах медиана КТИ составила 50 при включении в исследование и 52 через 1 год. У двух детей с гипертрофическим фенотипом КМП, ПТ выявленное значение КТИ – 64 и 55 при первичном обследовании и 72 и 56 через 1 год соответственно.

4.4 Электрокардиография

Нарушения ритма сердца и проводимости сопоставимо часто регистрировались и у пациентов с КМП, НМ, и у пациентов с КМП, ПТ (88% и 83% соответственно). Наиболее распространены оказались дельта-волна (57% при НМ и 54% при ПТ) и неспецифическая внутрижелудочковая блокада (23% при НМ и 26% при ПТ). Желудочковые нарушения ритма встречались чаще у пациентов с ПТ, чем при КМП, НМ (12% и 9% соответственно) (таблицы 25,26).

Таблица 25. Нарушение ритма сердца и проводимости у пациентов с КМП, НМ

Нарушение ритма сердца и проводимости	Всего, n=35		КМП, НМ, дилатационный фенотип; n=28		КМП, НМ, без ремоделированияn=5		КМП, НМ, рестриктивный фенотип; n=2	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Феномен предвозбуждения миокарда желудочков • Дельта-волна • Укорочение интервала PQ	20 1	57 3	16 1	57 4	3 -	60 -	1 -	50 -
Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	8	23	8	26	-	-	-	-
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	1	3	1	4	-	-	-	-
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	2	6	2	8	-	-	-	-
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	2	6	1	4	-	-	1	50
ЖЭС 1 градации по Lown	1	3	1	4	-	-	-	-
ЖЭС 3 градации по Lown	2	6	2	8	-	-	-	-
АВ-блокада 1 степени	1	3	1	4	-	-	-	-
АВ-блокада 3 степени	2	6	1	4	1	20	-	-
Синдром слабости синусового узла	1	3	1	4	-	-	-	-
Удлинение интервала QT	1	3	1	4	-	-	-	-
Антидромная тахикардия	1	3	1	4	-	-	-	-
Хроническая суправентрикулярная тахикардия	1	3	1	4	-	-	-	-

Таблица 26. Нарушение ритма сердца и проводимости у пациентов с КМП, ПТ

Нарушение ритма сердца и проводимости	Всего; n=35		КМП, ПТ, дилатационный фенотип, n=23		КМП, ПТ без ремоделирования; n=5		КМП, ПТ, рестриктивный фенотип; n=5		КМП, ПТ, гипертрофический фенотип; n=2	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Феномен предвозбуждения миокарда желудочков • Дельта-волна • Укорочение интервала PQ	19 1	54 3	13 -	56 -	3 -	60 -	2 -	40 -	1 1	50 50
Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	9	26	3	12	3	60	2	40	1	50
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	2	6	-	-	-	-	2	40	-	-
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	1	3	1	4	-	-	-	-	-	-
ЖЭС 1 градации по Lown	1	3	-	-	-	-	1	20	-	-
ЖЭС 4a градации по Lown	1	3	1	4	-	-	-	-	-	-
ЖЭС 4b градации по Lown	2	6	2	8	-	-	-	-	-	-
АВ-блокада 1 степени	2	6	2	8	-	-	-	-	-	-

4.5 Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида

Исходный уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) сопоставим у пациентов с НМ (821 ±1384, Me 443 пг/мл) и ПТ (2060±3002, Me 380 пг/мл), динамика NT-proBNP в зависимости от фенотипа оценена в двух точках (таблица 27).

Таблица 27. Концентрация NT-proBNP Me (25;75 перцентиль) у пациентов на момент включения в исследование и через год

Фенотип заболевания	NT-proBNP, пг/мл при включении в исследование	NT-proBNP, пг/мл через год
КМП, НМ, дилатационный фенотип	442 (120; 1073)	216 (108; 799)
КМП, НМ, без ремоделирования	240 (84; 531)	315 (41; 586)
КМП, НМ, рестриктивный фенотип	654 (562; 745)	1120 (1021; 1219)
КМП, ПТ, дилатационный фенотип	1556 (203; 4673)	220 (82; 1160)
КМП, ПТ, без ремоделирования	116 (70; 256)	31 (42; 93)
КМП, ПТ, рестриктивный фенотип	2092 (380; 1997)	1817 (580; 1414)
КМП, ПТ, гипертрофический фенотип	190 (165,5; 214)	1077 (165; 1535)

При дилатационном фенотипе КМП, НМ уровень NT-proBNP первично – 934±1533 пг/мл (ИКР 120-1073, медиана 442), через 1 год – 527±556 пг/мл (ИКР 108-799, медиана 216). Динамика позволяет предположить эффективность медикаментозной терапии, однако при сравнении показателей статистически достоверных различий нет (p=0,088), что может быть обусловлено небольшой выборкой и наличием детей с ХСН, рефрактерной к лечению, и сроком наблюдения. При дилатационном фенотипе КМП, ПТ при первичном обследовании уровень NT-proBNP – 2630±3352, пг/мл (ИКР 203-4673, медиана 1556), через 1год – 2107±4275 (ИКР 82-1160, медиана 220), критерий знаковых рангов Вилкоксона p=0,05 (статистически значимо). Наиболее низкий уровень NT-proBNP отмечен при КМП, ПТ без ремоделирования, коррелирует со стадией ХСН (преимущественно ХСН 1-2А ст.). При рестриктивном фенотипе КМП, НМ выявлено увеличение уровня NT-proBNP, что отражает прогрессирующее течение заболевания с резистентностью к медикаментозной терапии. Среди пробандов с КМП, ПТ, гипертрофическим фенотипом также отмечено увеличение уровня NT-proBNP в динамике.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

5.1 Молекулярно-генетическая диагностика пациентов с кардиомиопатией и ультразвуковыми критериями некомпактного миокарда

В результате исследования у 32 (91%) пациентов из группы КМП, НМ выявлено 38 нуклеотидных вариантов в 17 генах, при этом 3 нуклеотидных варианта встречаются у нескольких неродственных пробандов - *c.532G>A* и *c.1106G>A* в гене *MYH7*, *c.725C>T* в гене *TPM1*. У трех детей с дилатационным фенотипом КМП и НМ не выявлены значимые нуклеотидные варианты с частотой встречаемости в популяции ниже 0,01% по данным базы HGMD. Доля нуклеотидных вариантов, описанных в мировой литературе как мутации, вызывающие заболевания, составила 26% (10 вариантов). 28 нуклеотидных вариантов (74%) ранее описано не было. Среди них, согласно российскому Руководству по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека, 5 нуклеотидных вариантов (18%) оценены как патогенные, 3 (11%) – как вероятно патогенные, 20 (71%) – как варианты неопределенного значения. Таким образом, у 17 пациентов (49%) выявлено 18 нуклеотидных вариантов, вызывающих заболевания, патогенных и вероятно патогенных из неописанных ранее. Результаты представлены на рисунках 1,2.

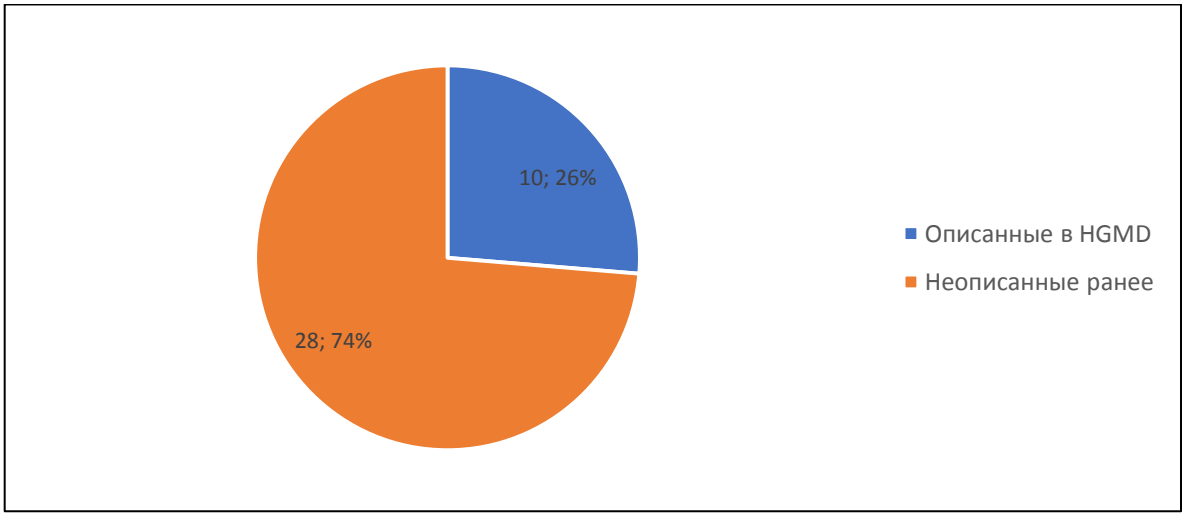


Рисунок 1. Доли описанных в HGMD и не описанных ранее нуклеотидных вариантов у пациентов с КМП и НМ (абсолютные значения и процентное соотношение)

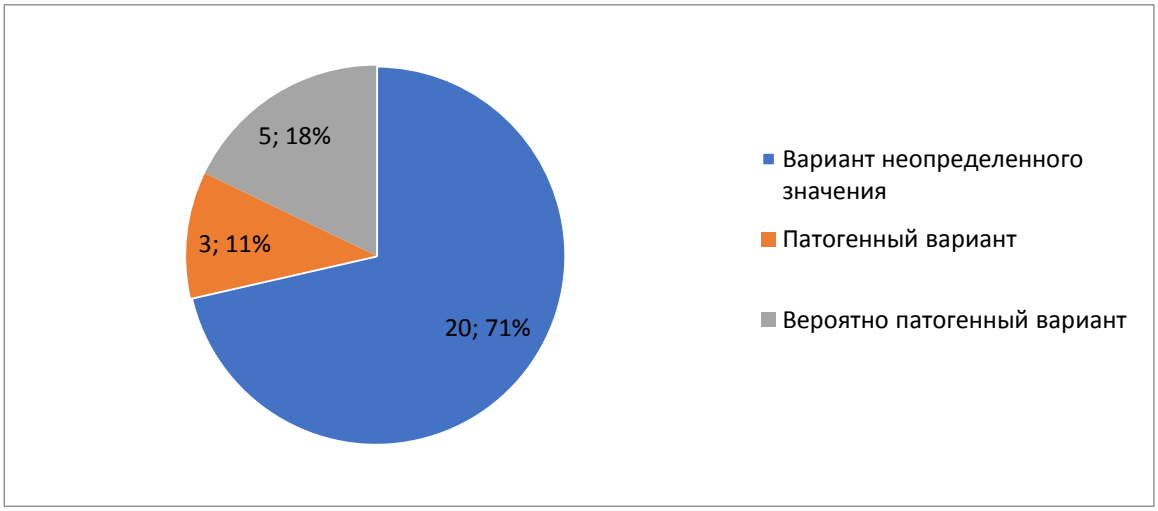


Рисунок 2. Оценка патогенности нуклеотидных вариантов, не описанных ранее, у пациентов с КМП, НМ (абсолютные значения и процентное соотношение)

У большинства пациентов выявленный нуклеотидный вариант был единственным (25 пациентов – 71%). У 5 детей (14%) идентифицировано 2 нуклеотидных варианта, у 2 (6%) – 3 нуклеотидных варианта. В 3 случаях (9%) клинически значимых нуклеотидных вариантов выявлено не было. Результаты отражены на рисунке 3.

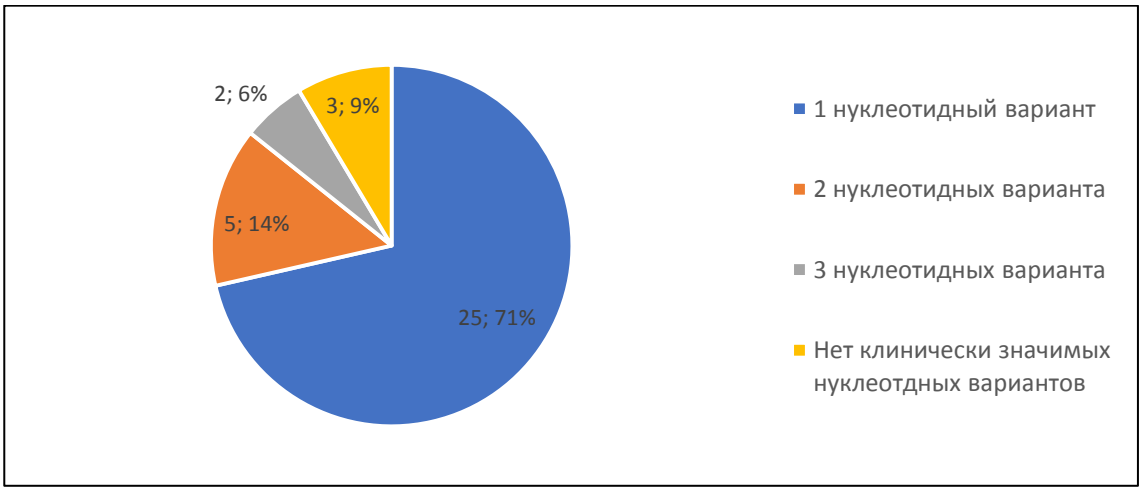


Рисунок 3. Соотношение пациентов с КМП и НМ в зависимости от количества выявленных нуклеотидных вариантов (абсолютные значения и процентное соотношение)

Большая часть нуклеотидных вариантов – 22 (58%) – выявлена в генах, кодирующих саркомерные белки. По 3 нуклеотидных варианта (8%)

идентифицировано в генах Z-диска, цитоскелета и генах ионных каналов. 2 нуклеотидных варианта (5%) отмечено в генах десмосом и 1 (3%) – в генах ядерной мебраны. 4 нуклеотидных варианта (10%) обнаружено в других группах генов (рисунок 4).

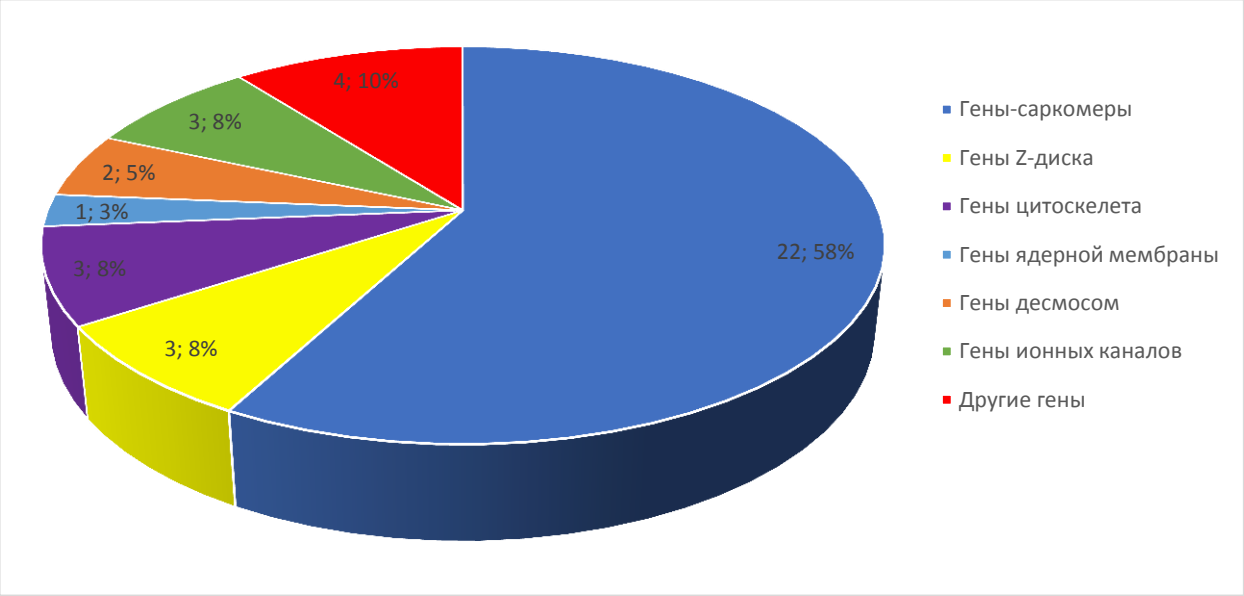


Рисунок 4. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по классам экспрессируемых белков в зависимости от их функциональной принадлежности у пациентов с КМП, НМ

Наибольшее число нуклеотидных вариантов выявлено в гене *MYH7*, кодирующем тяжелые цепи бета-миозина: 10 вариантов, 2 из которых описаны ранее (с.*532G>A p.D888N, c.1106G>A p.R369Q* – идентифицированы дважды у двух неродственных пробандов) и 8 не описаны (*c.1441A>C p.T481P, c.3706G>T p.E1236X, c.1628C>T p.A543V, c.1205C>T p.P402L, c.545C>T p.A182V, c.3926C>T p.T1309I, c.839A>G p.E280G, c.2512C>T p.P838S*). Вторым по числу выявленных вариантов является ген *MYBPC3* – 5 нуклеотидных вариантов (4 – описаны ранее *(c.1928-2A>G, c.2905+1G>A, c.3697C>T p.E258K, c.772G>A p.Q1233X)*, 1 – не описан *(c.3197C>G p.P1066R)*). 4 нуклеотидных варианта обнаружено в гене *ACTC1* (1 описан ранее (*c.806T>C p.I269*T), 3 не описаны (*c.806T>C p.I269T, c.101C>G p.P34R, c.1039A>G p.I347V*). В гене *TPM1*, кодирующем тропомиозин, идентифицировано 3 нуклеотидных варианта

(1 описан ранее (*c.725C>T p.A242V* – у двух неродственных пробандов в группе) и 2 не описано (*c.398G>A p.R133Q, c.76G>A p.E26K*)). Распределение нуклеотидных вариантов в генах, кодирующих саркомерные белки, в зависимости от фенотипа заболевания у пациентов представлено на рисунке 5.

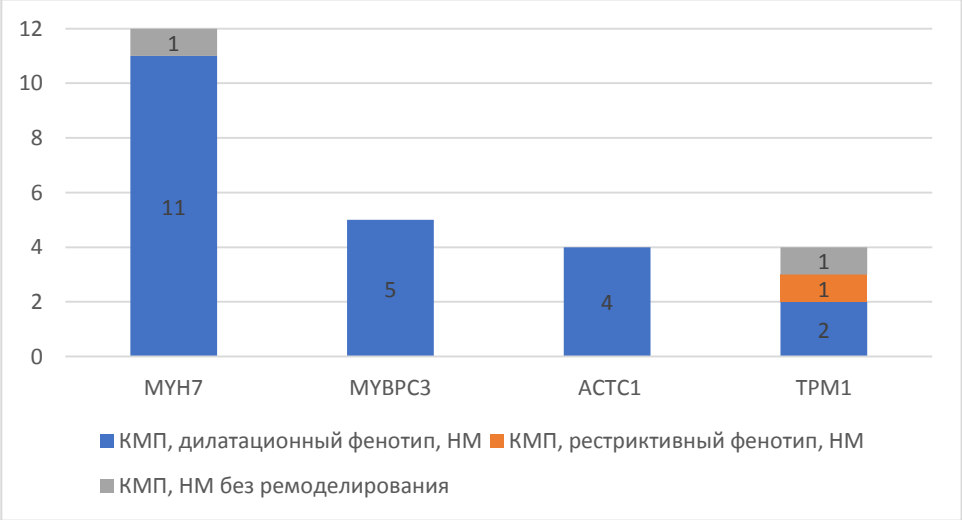


Рисунок 5. Распределение нуклеотидных вариантов в генах, кодирующих саркомерные белки, у пациентов с КМП, НМ в зависимости от фенотипа ремоделирования

В генах Z-диска идентифицированы следующие варианты: в *MYPN* обнаружено 2 новых нуклеотидных варианта (*c.3605T>A p.V1202E* и *c.2150C>T p.T717M)*, 1 описанный ранее нуклеотидный вариант – в гене *TCAP* (*c.394G>C p.E132Q)*.

В данной подгруппе обнаружено 2 нуклеотидных варианта в гене цитоскелета *ACTN2* (*c.551T>C p.L184P, c.1341C>A p.F447L*). Ни один из них в базе HGMD ранее описан не был. Данные нуклеотидные варианты отмечены у двух неродственных пациентов с дилатационным фенотипом КМП и НМ (у одной пациентки - в качестве единственного варианта, у второй – в сочетании с нуклеотидными вариантами в генах *TPM1*, *JUP*). В 1 клиническом случае у пациента с КМП, НМ без ремоделирования обнаружена патогенная нуклеотидная замена *c.298+1G>C* в гене цитоскелета *NEXN*.

В генах десмосом идентифицировано 2 нуклеотидных варианта: 1 ранее описанный в HGMD *c.526C>T, R176W* в гене *JUP* выявлен у ребенка с

дилатационным фенотипом ремоделирования, имеющего еще 2 нуклеотидные замены в генах *TPM1* и *ACTN2*. Второй патогенный нуклеотидный вариант обнаружен в гене *DSG2* (*c.1088C>A p.S363X*) у пациентки с КМП, НМ, рестриктивным фенотипом.

3 варианта с неопределенным клиническим значением обнаружено в генах ионных каналов: *KCNQ1* (*c.1515G>T p.Q505H*) и *CACNA1C* (*c.2350C>T p.P784S*), *CACNB2* (*c.1642G>A p.G548S*).

Был выявлен 1 новый нуклеотидный вариант в гене ядерной мембраны *TMPO* (*c.974T>A p.I325K*) у ребенка с КМП, НМ без ремоделирования и отягощенной наследственностью по НМ.

Также у пациентов с КМП и НМ идентифицированы неописанные ранее нуклеотидные варианты в генах *CTNNA3* (*c.979C>T p.R327W)* – при дилатационном фенотипе КМП и НМ, *TLL1* (*c.2366A>G p.N789S*) – при КМП и НМ без ремоделирования.

У одной девочки с КМП, НМ, дилатационным фенотипом выявлены 2 ранее неописанных нуклеотидных варианта в гене *ALSM1*: делеция *c.1196_1202del* в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.T399Lfs*11*; дупликация *c.3353_3354dup* в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.A1119Rfs*3*. Согласно российскому Руководству по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека [4] нуклеотидные варианты оценены как патогенные.

Распределение несаркомерных генов (гены Z-диска, гены ядерной мембраны, гены десмосом, гены ионных каналов, гены цитоскелета и другие гены) в зависимости от фенотипа заболевания представлены на рисунке 6.

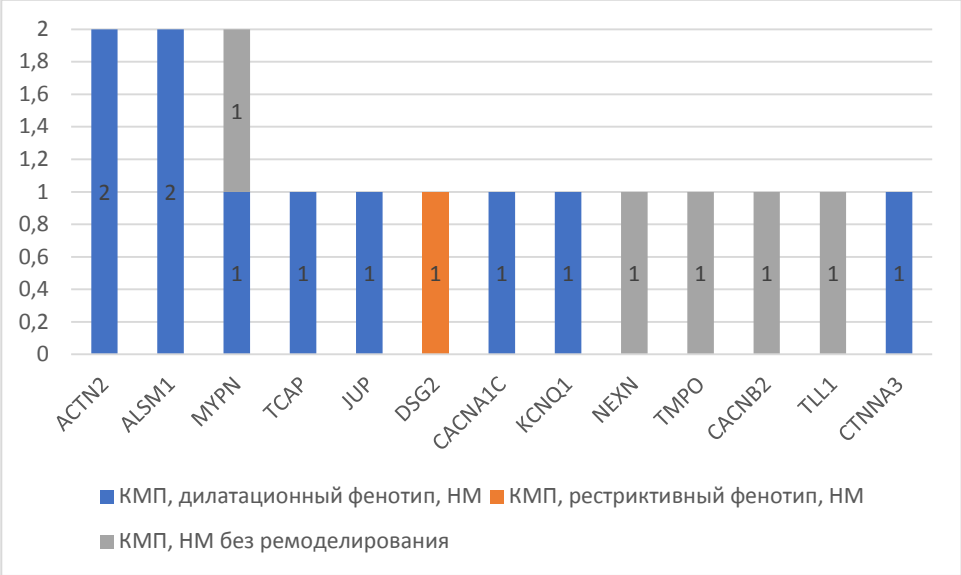


Рисунок 6. Распределение нуклеотидных вариантов в генах, кодирующих несаркомерные белки, у пациентов с КМП и НМ в зависимости от фенотипа

По механизму действия большая часть нуклеотидных вариантов приводила к миссенс-мутациям (30; 79%), единичные – к терминации трансляции (3; 8%), нарушению сплайсинга (3; 8%), сдвигу рамки считывания и дупликациям (1, 2,5%) (рисунок 7).

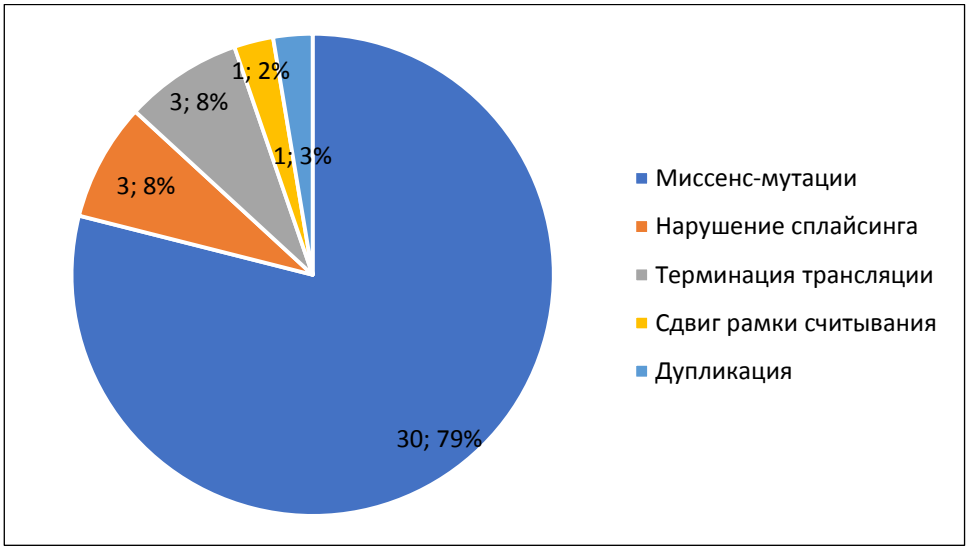


Рисунок 7. Распределение нуклеотидных вариантов по механизму действия у пациентов с КМП и НМ (абсолютные значения и процентное соотношение)

У 25 пациентов с КМП, НМ, дилатационным фенотипом выявлено 32 нуклеотидных варианта в 12 генах, из них большая часть (22 нуклеотидных

вариантов, 4 гена) – в генах саркомеров (*MYH7*, *MYBPC3*, *ACTC1*, *TPM1)*. Достаточно часто (2 нуклеотидных варианта) мутации встречались в гене *ACTN2*. Подробные данные о спектре генов представлены на рисунке 8.

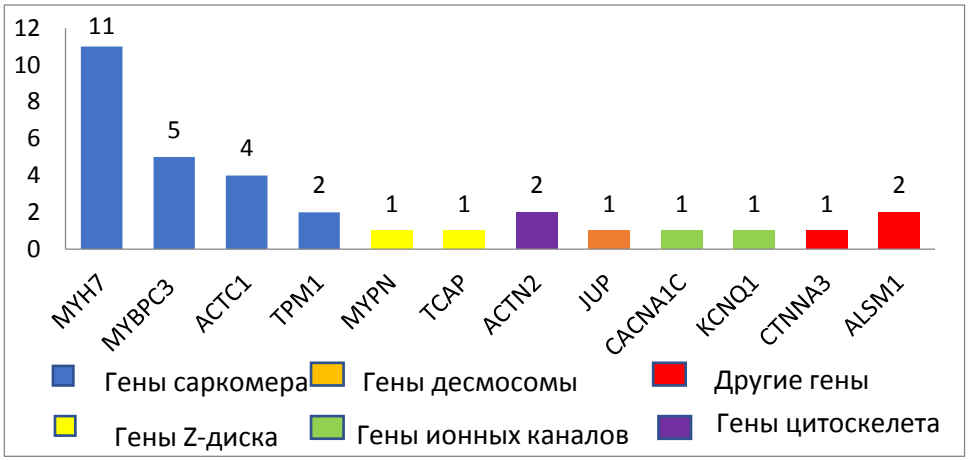


Рисунок 8. Распределение нуклеотидных вариантов по генам у пациентов с КМП, НМ, дилатационный фенотип

У 3 пациентов с дилатационным фенотипом КМП и НМ клинически значимых мутаций в результате проведенного исследования не выявлено.

В одном случае у девочки с тяжелым течением заболевания, которое изначально в течение 12 лет наблюдения расценивалось как врожденный порок сердца (тотальная недостаточность митрального клапана) с последующим пересмотром диагноза в связи с выявлением НМ на МРТ, с сопутствующими нарушениями ритма (ЖЭС 1 градации по Lown, полная блокада правой ножки пучка Гиса, феномен укороченного интервала PQ) был выявлен нуклеотидный вариант в 9 экзоне гена *NEXN c.995A>C,* приводящий к аминокислотной замене *p.E332A* с высокой популяционной частотой встречаемости минорного аллеля (0,42%).

У девочки-подростка со стабильным течением дилатационного фенотипа КМП, НМ за время наблюдения (12 лет), с перевязкой открытого артериального протока в анамнезе (в 6 мес.), с сопутствующим нарушением ритма (желудочковая аритмия 3 градации по Lown) отмечено 2 нуклеотидные замены с высокой частотой встречаемости минорного аллеля: в 38 экзоне гена *LAMA4* выявлена нуклеотидная замена *c.5270C>T*, приводящая к аминокислотной

замене *p.P1757L* (частота 0,044%) и в 3 экзоне гена *DSC2* нуклеотидная замена *c.304G>A*, приводящая к аминокислотной замене *p.E102K* (частота 0,078%).

У девочки 5 лет с ранним дебютом дилатационного фенотипа КМП и НМ и явной положительной динамикой на фоне стандартной терапии ХСН в течение 6 месяцев клинически значимых нуклеотидных вариантов также не идентифицировано.

У 2 неродственных пробандов с КМП, НМ, рестриктивным фенотипом выявлено по 1 неописанному нуклеотидному варианту: в одном клиническом случае в гене саркомерного белка *TPM1*, в другом – в гене десмосомы *DSG2*.

У 5 пациентов с КМП, НМ без ремоделирования идентифицировано 7 нуклеотидных вариантов в 7 генах, из них большую часть составили гены-саркомеры, единичные мутации идентифицированы в генах Z-диска, цитоскелета, ядерной мембраны, ионных каналов и других генах (рисунок 9).

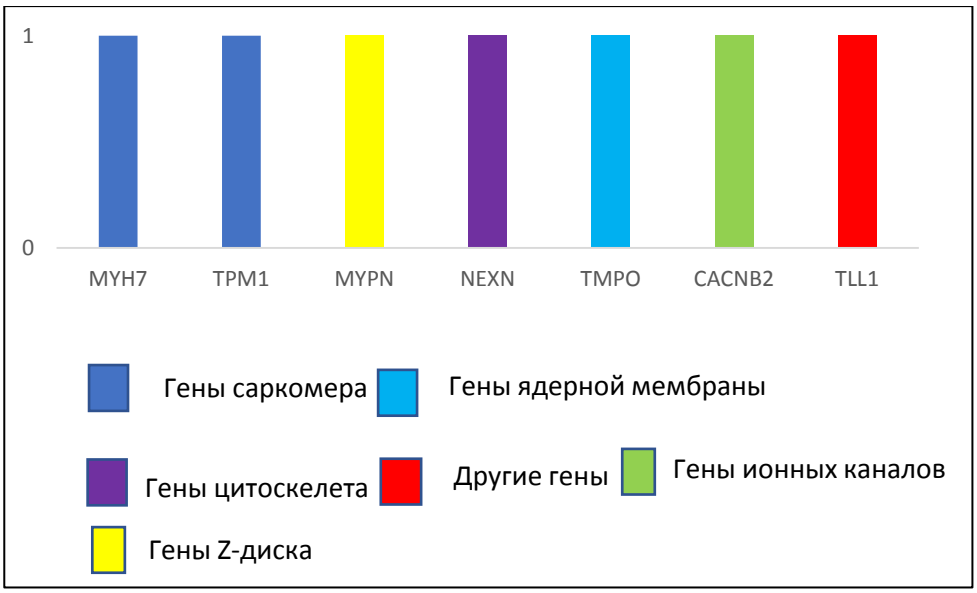


Рисунок 9. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по генам у пациентов с КМП, НМ без ремоделирования

Суммарные данные молекулярно-генетической диагностики методом NGS у пациентов с КМП, НМ представлены в таблице 28.

Таблица 28. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП, НМ

	Фенотип	Нарушение ритма сердца и проводимости	Возраст дебюта, мес.	Отягощенность семейного анамнеза	Особенности течения заболевания	Ген	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Оценка патогенности	Частота минорного аллеля, %
1	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	1	Да	Положительная динамика в течение 13 мес. на терапии ХСН	*MYH7*	*c.532G>A*	*p.D888N*	П [215]	0,0008
						MYPN	*c.3605T>A*	*p.V1202E*	ВНКЗ	н/д
2	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Антидромная тахикардия на фоне предвозбуждения миокарда желудочков. АВ-блокада 1 степени	8	Да	Тяжелое течение (ХСН 2Б-3 ст. с кратковременными периодами улучшения и ухудшения), рекомендована ТС	*TCAP*	*c.394G>C*	*p.E132Q*	П [83]	0,0004
						ACTC1	*c.806T>C*	*p.I269T*	П [167]	н/д
3	КМП, НМ, дилатационный фенотип	-	20	Да	Положительная динамика в течение 6 мес. на терапии ХСН	*ACTN2*	*c.551T>C*	*p.L184P*	ВНКЗ	н/д
4	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	0	Да	Волнообразное течение, смена гипертрофического фенотипа на дилатационный, клинически без динамики	*MYBPC3*	*c.1928-2A>G*	-	П [200]	н/д
						MYBPC3	*c.3197C>G*	*p.P1066R*	ВНКЗ	н/д
5	КМП, НМ, дилатационный фенотип	ЖЭС 3 градации по Lown, феномен предвозбужде-	3	Да	Стабильное тяжелое состояние без значимой	*MYH7*	*c.1441A>C*	*p.T481P*	ВНКЗ	н/д

Таблица 28. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП, НМ (продолжение)

		ния миокарда желудочков			динамики в течение 11 лет, в подростковом возрасте – ухудшение					
6	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	0	Да	Сочетание КМП с ВПС (ДМПП), пластика ДМПП в 2 года, послеоперационный период без особенностей, с положительной динамикой	*MYH7*	*c.3706G>T*	*p.E1236X*	П	н/д
7	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	12	Да	Стабильное состояние в течение 10 лет	*MYH7*	*c.1106G>A*	*p.R369Q*	П [202]	н/д
8	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	82	Да	Без значимой динамики в течение 3 лет с сохранением ФВ 35-40% по Тейхольц	*MYH7*	*c.1628C>T*	*p.A543V*	ВП	н/д
9	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, ЖЭС 1 градации по Lown.	2	Да	Тяжелое течение с ранним дебютом, отрицательная динамика в препубертатном периоде	*CTNNA3*	*c.979C>T*	*p.R327W*	ВНКЗ	0,0014
1	КМП, НМ,	-	4	Нет	Аномалия	*CACNA1*	*c.2350C>T*	*p.P784S*	ВНКЗ	0,0072

Таблица 28. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП, НМ (продолжение)

0	дилатационный фенотип				коронарных артерий: интрамуральный ход передней нисходящей артерии на границе средней и дистальной части; выраженный фиброз. Летальный исход в 1 год 3 месяца на фоне декомпенсации ХСН	*C*				
11	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	1	Нет	Положительная динамика в течение 2 лет наблюдения, ранний дебют до 1 года	*MYH7*	*c.1205C>T*	*p.P402L*	ВП	н/д
12	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, суправентрикулярная экстрасистолия	9	Нет	Тяжелое течение с дебютом до 1 года, в 14 лет 8 месяцев установлен кардиовертер-дефибриллятор, в 15 лет 4 месяца проведена ТС, развитие	*MYH7*	*c.545C>T*	*p.A182V*	ВНКЗ	н/д

Таблица 28. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП, НМ (продолжение)

					рестриктивного фенотипа гемодинамики перед ТС					
13	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, транзиторная АВ-блокада 1 степени	72	Нет	В дебюте – положительная динамика, сохранение сниженной ФВ до 45% по Тейхольц	*ACTC1*	*c.101C>G*	*p.P34R*	ВНКЗ	н/д
14	КМП, НМ, дилатационный фенотип	полная блокада правой ножки пучка Гиса	2	Нет	Стабильное течение, сочетание КМП с субаортальной мембраной, выявлен мышечный мостик передней межжелудочко-вой ветви	*ACTC1*	*c.1039A>G*	*p.I347V*	ВНКЗ	н/д
15	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбужде-ния миокарда желудочков	3	Нет	Ранний дебют до 1 года, стабилизация состояния на фоне терапии ХСН в течение 2 лет	*TPM1*	*c.398G>A*	*p.R133Q*	ВНКЗ	н/д
16	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Синдром слабости синусового узла. Состояние после имплантации бивентрикуляр-	12	Нет	Тяжелое течение, в связи с прогрессирую-щим синдромом слабости синусового узла	*MYBPC3*	*c.2905+1G>A*	-	П [175]	н/д

Таблица 28. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП, НМ (продолжение)

		ного ЭКС			имплантирован бивентрикуляр-ный ЭКС					
17	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбужде-ния миокарда желудочков, неспецифическая внутрижелу-дочковая блокада	6	Нет	Тяжелое течение с ранним дебютом, сохранением ХСН2А-3 ст. на фоне терапии в течение 7 лет, рекомендована ТС	*MYBPC3*	*c.3697C>T*	*p.Q1233X*	П [203]	0,0008
						MYBPC3	*c.772G>A*	*p.E258K*	П [70]	0,0022
18	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Врожденная полная атриовентрику-лярная блокада	0	Нет	Тяжелое течение, врожденная полная АВ-блокада, имплантирован двухкамерный ЭКС, выполнена перевязки ОАП, на 3 году наблюдения – положительная динамика	*MYH7*	*c.3926C>T*	*p.T1309I*	ВНКЗ	н/д
19	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Неспецифическая внутрижелудоч-ковая блокада	1	Нет	Положительная динамика в течение 9 месяцев на терапии ХСН	*KCNQ1*	*c.1515G>T*	*p.Q505H*	ВНКЗ	н/д
20	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбужде-ния миокарда	2	Нет	Ранний дебют до 1 года с ХСН 2Б-3 ст., с	*TPM1*	*c.725C>T*	*p.A242V*	П [167,202]	0,0004
						ACTN2	*c.1341C>A*	*p.F447L*	ВНКЗ	н/д

Таблица 28. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП, НМ (продолжение)

		желудочков			положительной динамикой на фоне терапии, тяжелое течение	*JUP*	*c.526C>T*	*p.R176W*	П [122]	0,0058
21	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Хроническая суправентрикулярная тахикардия, феномен предвозбуждения миокарда желудочков, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	44	Нет	Тяжелое течение, изменения выявлены в 4 года в виде НМК 3 ст. с дилатацией левых отделов сердца, что расценено как ВПС, проведена хирургическая коррекция, при дальнейшем наблюдении сохранялась сниженная ФВ 38-45%	*MYH7*	*c.1106G>A*	*p.R369Q*	П [117]	н/д
22	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	4	Нет	Положительная динамика, отмечена аномалия отхождения правой коронарной артерии от левого синуса, интрамуральный межсосудистый ход правой коронарной	*MYH7*	*c.532G>A*	*p.G178R*	П [215]	0,0008

Таблица 28. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП, НМ (продолжение)

					артерии; ВПС (ДМЖП)					
23	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	1	Нет	Положительная динамика в течение 6 мес. на терапии ХСН	*MYH7*	*c.839A>G*	*p.E280G*	ВНКЗ	н/д
24	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	3	Нет	Тяжелое течение, в 10 мес. – протезирование МК в связи с тотальной недостаточностью, в послеоперационном периоде – улучшение состояния на терапии ХСН	*ACTC1*	*c.477T>A*	*p.D159E*	ВНКЗ	н/д
25	КМП, НМ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	3	Нет	Положительная динамика в течение 1 года после начала терапии ХСН	*ALMS1*	*c.1196_1202 del*	*p.T399Lfs*11*	П	0,0022
						ALMS1	*c.3353_3354 dup*	*p.A1119Rfs*3*	П	н/д
26	КМП, НМ, рестриктивный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	60	Да	Тяжелое течение с отрицательной динамикой после увеличения физической активности, в дебюте – НМ без ремоделирования	*DSG2*	*c.1088C>A*	*p.S363X*	П	0,0004

Таблица 28. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП, НМ (продолжение)

					, затем развитие рестриктивного фенотипа гемодинамики					
27	КМП, НМ, рестриктивный фенотип	Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	108	Нет	Тяжелое течение, проведена ТС в 11 лет	*TPM1*	*c.76G>A*	*p.E26K*	ВНКЗ	н/д
28	КМП, НМ без ремоделирования	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	6	Да	Стабильное состояние в течение 6 лет на фоне терапии	*NEXN*	*c.298+1G>C*	-	П	0,00071
29	КМП, НМ без ремоделирования	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	4	Да	Волнообразное течение с периодами улучшения и ухудшения, в исследование включен родственный пробанд – сестра (пробанд №30, таблица 31)	*TPM1*	*c.725C>T*	*p.A242V*	П [202]	0,0004
30	КМП, НМ без ремоделирования	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	3	Да	В дебюте отмечено неазначительное снижение сократительной способности миокарда, положительная динамика в течение 6 месяцев от	*TMPO*	*c.974T>A*	*p.I325K*	ВНКЗ	н/д

Таблица 28. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП, НМ (продолжение)

					начала терапии					
31	КМП, НМ без ремоделирования	Полная АВ-блокада	24	Нет	Летальный исход в 2 года на фоне нарушения ритма сердца (через 72 часа после поступления в клинику), по данным аутопсии диагностирован НМ	*MYH7*	*c.2512C>T*	*p.P838S*	ВП	н/д
32	КМП, НМ без ремоделирования	-	*1*	Нет	Ранний дебют (в 1 месяц жизни), без динамики за год наблюдения	*MYPN*	*c.2150C>T*	*p.T717M*	ВНКЗ	0,0044
						CACNB2	*c.1642G>A*	*p.G548S*	ВНКЗ	0,0028
						TLL1	*c.2366A>G*	*p.N789S*	ВНКЗ	0,0012

**П –«патогенный» , ВП – вероятно патогенный, ВНКЗ – вариант неизвестного клинического значения, н/д – нет данных*

5.2 Молекулярно-генетическая диагностика в семьях пробандов с кардиомиопатией и ультразвуковыми критериями некомпактного миокарда

Среди пациентов с КМП и НМ в 13 семьях (37%) получено согласие на проведение семейного анализа сегрегации нуклеотидного варианта, выявленного ранее у ребенка, методом секвенирования по Сэнгеру. В 5 семьях наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы была отягощена (пробанды №1-5, таблица 29).

При обследовании семьи пробанда №2 (таблица 29) с тяжелым течением КМП, дилатационного фенотипа, НМ, отягощенным анамнезом (внезапный летальный исход у сибса в возрасте 1,5 месяцев от сердечной недостаточности, по аутопсии - фиброэластоз) у обоих родителей, считающих себя здоровыми, выявлены нуклеодидные варианты в гене *MYBPC3*: у отца – патогенный вариант *c.1928-2A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к нарушению сплайсинга, описанный ранее у пациентов с гипертрофическим фенотипом КМП [200]; у матери – ранее неописанный нуклеотидный вариант с неизвестной клинической значимостью *c.3197C>G*. По данным литературы, патогенный вариант *c.1928-2A>G* в гене *MYBPC3* был обнаружен в гетерозиготном состоянии в 9 семьях (более 30 пациентов) с клиническими проявлениями гипертрофической кардиомиопатии, при этом отмечался ранний дебют заболевания с медленным прогрессированием симптомов, однако риск внезапной смерти у пациентов с этой мутацией был аналогичен риску при других саркомерных мутациях [200]. По всей видимости, особая тяжесть клинической картины у пробанда связана с компаунд-гетерозиготным состояниям двух вариантов гена *MYBPC3*. В 4 случаях у родителя, являвшегося носителем мутации, были выявлены признаки КМП по данным ЭхоКГ. Данные молекулярно-генетической диагностики семей с КМП, НМ у детей с отягощенной наследственностью представлены в таблице 29.

Таблица 29. Молекулярно-генетическая диагностика в семьях пациентов с КМП, НМ с отягощенным семейным анамнезом

№	Пол пробанда	Фенотип КМП у пробанда	Ген	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Мать	Отец	Примечание
1	Женский	КМП, НМ, рестриктивный фенотип	*DSG2*	*c.1088C>A**	*p.S363X*	+ (КМП, НМ)	-	У матери – КМП, НМ
2	Женский	КМП, НМ, дилатационный фенотип	*MYBPC3*	*c.1928-2A>G*	-	-	+ (ЭхоКГ: норма)	Старший брат умер в 1,5 месяца от декомпенсации ХСН, по данным аутопсии – фиброэластоз
			MYBPC3	*c.3197C>G**	*p.P1066R*	+ (ЭхоКГ: норма)	-	
3	Женский	КМП, НМ без ремоделирования	*TMPO*	*c.974T>A**	*p.I325K*	+ (КМП, НМ)	-	У матери, бабушки и дяди по материнской линии – КМП, НМ
4	Мужской	КМП, НМ, дилатационный фенотип	*MYH7*	*c.3706G>T**	*p.E1236X*	+ (КМП, НМ)	-	У матери – КМП, НМ
5	Женский	КМП, НМ, дилатационный фенотип	*MYH7*	*c.1106G>A*	*p.R369Q*	+ (КМП, НМ)	-	У матери – КМП, НМ

*Примечание: * - ранее не описана, «+» - мутация выявлена в геноме родителя, «-» - мутация не выявлена в геноме родителя*

В 8 семьях (пробанды №1-8, таблица 30), со слов законных представителей и предоставленной медицинской документации, наследственность по КМП и внезапной смерти была не отягощена.

В 3 клинических случаях выявленные у ребенка мутации не были обнаружены у родителей, таким образом, подтвержден их характер возникновения de novo.

В 3 семьях мутации были выявлены у матерей. Мать пробанда №1 от проведения дообследования отказалась. У матери пробанда №3 на момент проведения ЭхоКГ патологии не выявлено (фенотип-негативна, генотип-позитивна). У матери пробанда №7 после получения результатов молекулярно-генетической диагностики выявлена КМП, НМ (фенотип-позитивна, генотип-позитивна), при этом субъективные жалобы отсутствовали (таблица 30).

При обследовании семьи пробанда №4, страдающей от тяжелого течения КМП, дилатационного фенотипа, НМ, у обоих родителей выявлены нуклеотидные варианты в гене *MYBPC3*, однако на момент обследования изменений со стороны сердца выявлено не было (фенотип-негативны, генотип-позитивны). Учитывая полученные данные, при повторной беременности проведена дородовая диагностика КМП у плода: осуществлен поиск вышеуказанных нуклеотидных вариантов в гене *MYBPC3* в ДНК, выделенной из образца крови плода, полученной путем кордоцентеза на 16 неделе гестации: мутаций в гене *MYBPC3* не обнаружено, при обследовании после рождения по данным ЭхоКГ и ЭКГ – вариант нормы (таблица 30).

Данные молекулярно-генетической диагностики семей с КМП, НМ у детей с неотягощенной наследственностью представлены в таблице 30.

Таблица 30. Молекулярно-генетическая диагностика в семьях пациентов с КМП, НМ и с неотягощенным анамнезом

№	Пол	Фенотип КМП у пробанда	Ген	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Мать	Отец	Примечание
1	Мужской	КМП, НМ, дилатационный фенотип	*CACNA1C*	*c.2350C>T**	*p.P784S*	+	-	Летальный исход в 15 месяцев из-за декоменсации ХСН на фоне интеркуррентной вирусной инфекции
2	Женский	КМП, НМ без ремоделирования	*MYH7*	*c.2512C>T**	*p.P838S*	-	-	Летальный исход в 24 месяца на фоне полной АВ-блокады, острой сердечной недостаточности
3	Мужской	КМП, НМ, дилатационный фенотип	*MYBPC3*	*c.2905+1G>A*	-	+, ЭхоКГ: норма	-	Установлен ЭКС в связи с синдромом слабости синусового узла
4	Женский	КМП, НМ, дилатационный фенотип	*MYBPC3*	*c.772G>A*	*p.E258K*	-	+; ЭхоКГ: норма	Проведена пренатальная диагностика у плода
			MYBPC3	*c.3697C>T*	*p.Q1233X*	+; ЭхоКГ: норма	-	
5	Женский	КМП, НМ, дилатационный фенотип	*KCNQ1*	*c.1515G>T**	*p.Q505H*	+; ЭКГ – норма	-	
6	Мужской	КМП, НМ, дилатационный фенотип	*MYH7*	*c.1106G>A*	*p.R369Q*	-	-	Проведена пластика митрального клапана до поступления в кардиологическое отделение Центра
7	Женский	КМП, НМ, дилатационный фенотип	*MYH7*	*c.3926C>T**	*p.T1309I*	+; КМП, НМ	-	Установлен ЭКС из-за полной врожденной АВ-блокады
8	Женский	КМП, НМ, дилатационный фенотип	*ACTC1*	*c.477T>A**	*p.D159E*	-	-	

Примечание: ***** - ранее не описана, *«+» - мутация выявлена в геноме родителя, «-» - мутация не выявлена в геноме родителя*

5.3 Молекулярно-генетическая диагностика пациентов с кардиомиопатией и повышенной трабекулярностью без ультразвуковых критериев некомпактного миокарда

При проведении молекулярно-генетического исследования с применением кардиопанели у 33 (94%) с КМП, ПТ выявлено 33 нуклеотидных варианта в 17 генах, при этом 4 нуклеотидных варианта встречаются дважды - *c.13696C>T* в гене *TTN* у двух родных братьев, *c.1708C>T* в гене *VCL*, *c.2330G>A* в гене *MYH7* у двух родных сестер, *c.688G>A* в гене *TPM1* – у родного брата и сестры. В 2 случаях клинически значимых нуклеотидных вариантов не обнаружено. Доля патогенных вариантов, описанных в мировой литературе, составила 42% (14 вариантов). 19 нуклеотидных вариантов (58%) ранее описаны в базе данных HGMD не были. В соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека 5 вариантов (26%) оценены как патогенные, 2 варианта (11%) – как вероятно патогенные, 12 (63%) – как варианты с неизвестной клинической значимостью. Таким образом, у 22 (63%) пациентов выявлен 21 нуклеотидный вариант, вызывающий заболевания и патогенный из неописанных ранее. Результаты представлены на рисунках 10,11.

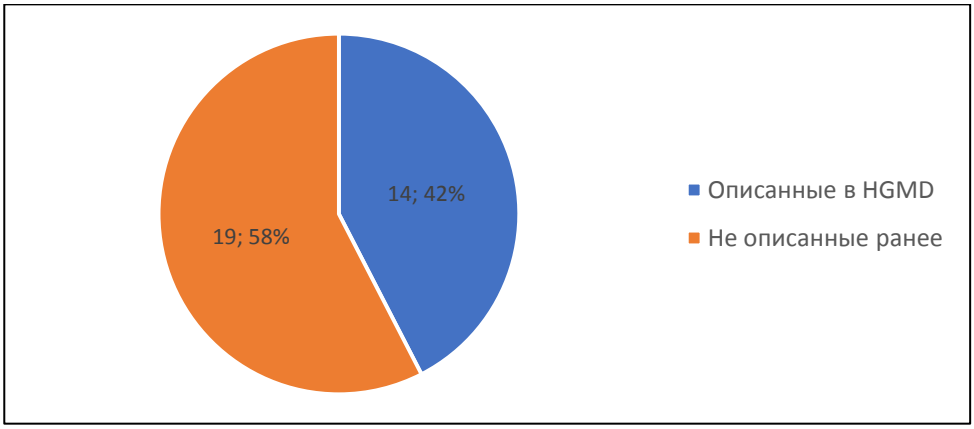


Рисунок 10. Доли описанных в HGMD и не описанных ранее нуклеотидных вариантов у пациентов с КМП, ПТ (абсолютные значения и процентное соотношение)

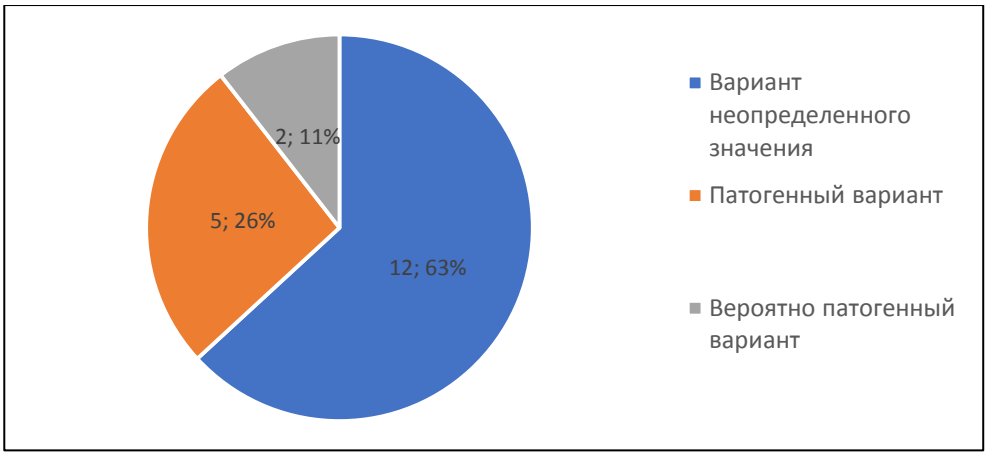


Рисунок 11. Оценка патогенности нуклеотидных вариантов, не описанных ранее, у пациентов с КМП, ПТ (абсолютные значения и процентное соотношение)

У большинства пациентов выявлен 1 нуклеотидный вариант (29 (81%), у 4 детей (14%) – 2 нуклеотидных варианта. В 2 случаях (5%) клинически значимых нуклеотидных вариантов не обнаружено. Данные отражены на рисунке 12.

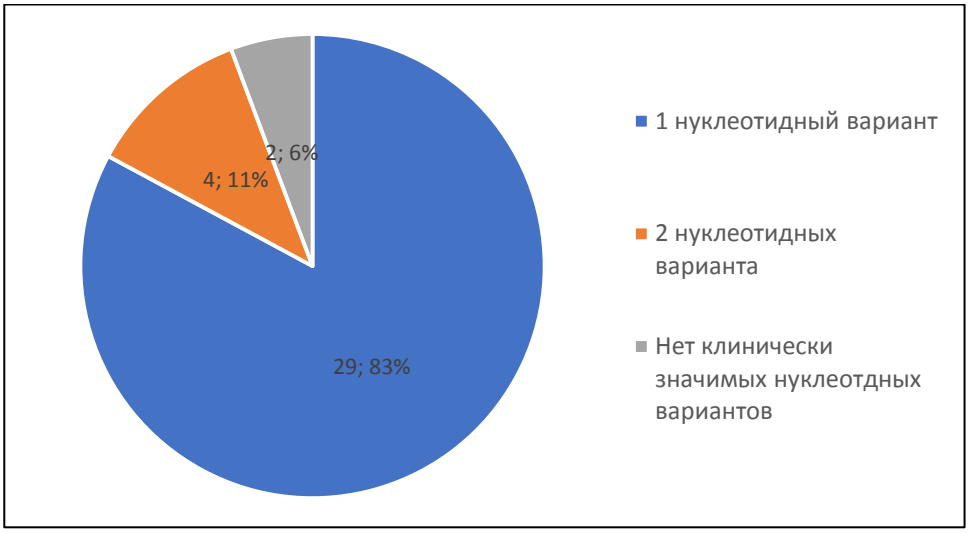


Рисунок 12. Распределение пациентов с КМП и ПТ в зависимости от количества выявленных нуклеотидных вариантов (абсолютные значения и процентное соотношение)

Большая часть нуклеотидных вариантов (19 нуклеотидных вариантов, 58%) выявлена в генах, кодирующих саркомерные белки. 5 нуклеотидных вариантов (15%) идентифицировано в генах цитоскелета, 3 нуклеотидных варианта (9%) – в генах ионных каналов, 2 нуклеотидных варианта (6%) – в

генах ядерной мембраны, в других генах обнаружено 4 нуклеотидных варианта (12%) (рисунок 13).

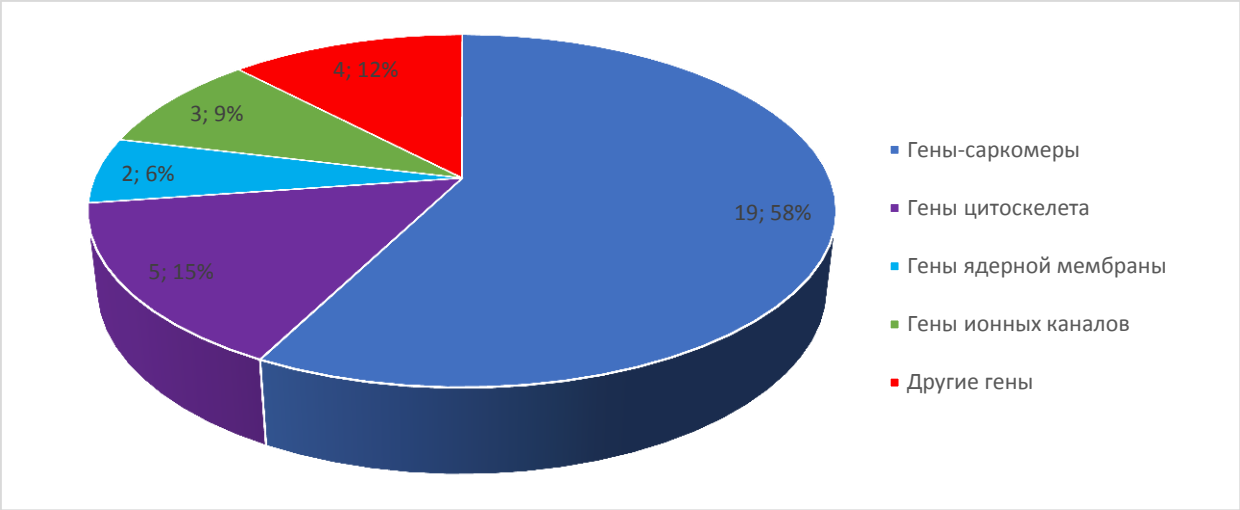


Рисунок 13. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по классам экспрессируемых белков в зависимости от их функциональной принадлежности у пациентов с КМП, ПТ (абсолютные значения и процентное соотношение)

Среди генов саркомеров наибольшая часть изменений выявлена в гене *MYH7*, кодирующем тяжелые цепи бета-миозина. В частности из 9 вариантов 5 описано в HGMD (*c.602T>C p.I201T*, с.*2678C>T p.A893V, c.2863G>A p.D955N, c.2146G>A p.G716R, c.2513C>T p.P838L*) и 4 не описано ранее (*c.2647G>A p.E883K, c.4894G>A p.A1632T, c.481G>A p.A161T, c.2330G>A p.R777K* – выявлен дважды у двух родных сестер*)*. 3 нуклеотидных варианта обнаружено в гене *TPM1* (2 – описаны (*c.688G>A p.D230N* – у двух родственных пробандов (родные брат и сестра) и с.*725C>T p.A242V*, 1 – новый (*c.4G>A, p.D2N*)). 2 нуклеотидных варианта отмечено в гене *TTN* (1 описанный ранее: *c.13696C>T Q4566X* идентифицирован у двух родных братьев и 1 новый: *c.77671C>A p.P25891T*). Также 2 нуклеотидных варианта выявлено в гене *TNNT2* (1 описан (*c.451C>T p.R151C*), 1 – новый (*c.451del p.R151Gfs*41*). Описанный ранее нуклеотидный вариант обнаружен в гене *MYBPC3* (*c.1505G>A p.R502Q*). Единичные неописанные ранее нуклеотидные варианты идентифицированы в генах *MYH6* (*c.4010C>T p.S1337L*) и *TNNC1* (с.*106A>G p.I36V*). Распределение

нуклеотидных вариантов в генах-саркомерах в зависимости от фенотипа представлено на рисунке 14.

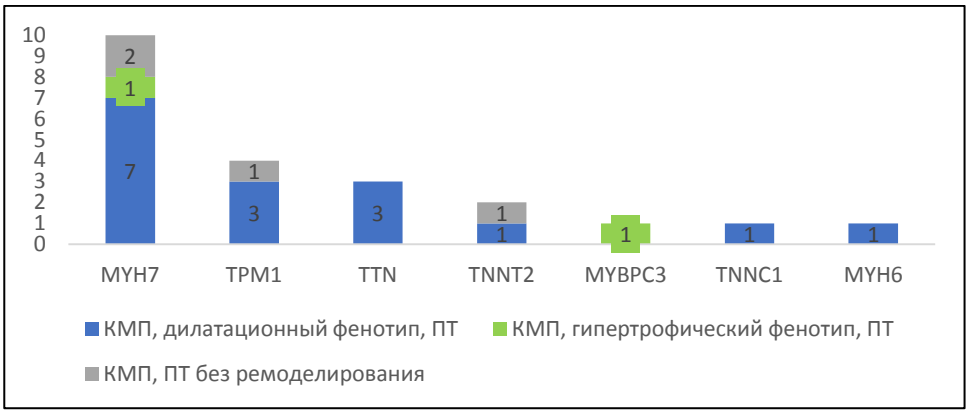


Рисунок 14. Распределение нуклеотидных вариантов в генах саркомеров у пациентов с КМП, ПТ в зависимости от фенотипа заболевания

В гене цитоскелета идентифицирован 1 неописанный ранее нуклеотидный вариант в гене *ACTN2* (*c.440C>T p.S147L*) у пациента с дилатационным фенотипом КМП и ПТ и 2 нуклеотидных варианта в гене *DES* у двух неродственных пробандов с рестриктивным фенотипом КМП, ПТ: *c.1132A>G p.K378E* и *c.1360C>T p.R454W*, оба варианта ранее не описаны.

2 ранее неописанных нуклеотидных варианта идентифицировано в гене цитоскелета *VCL*, 2 – у пациентов с КМП, ПТ, дилатационным фенотипом (*c.1708C>T p.R570X, c.1713del p.A573Hfs*), 1 – у пациента с КМП, ПТ без ремоделирования (*c.1708C>T p.R570X,* у двух родных сестер).

Нуклеотидные варианты в генах ионных каналов обнаружены только у пациентов с КМП, ПТ, дилатационным фенотипом в 3 случаях: идентифицировано по 1 ранее описанному патогенному варианту в генах *SCN5A* (*c.2102C>T p.P701L*), *KCNQ1* (*c.287C>G p.T96R*) и 1 нуклеотидный вариант, неописанный ранее в гене *KCNJ5 (c.605T>C p.F202S).*

1 ранее описанный в HGMD патогенный нуклеотидный вариант в гене ядерной мембраны *LMNA* (*c.1279C>G p.R427G*) обнаружен у пациента с КМП, ПТ, рестриктивным фенотипом. 1 ранее не описанный нуклеотидный вариант отмечен в гене *DTNA* (*c.937C>A p.R313S*).

У 3 неродственных пациентов с КМП, ПТ, дилатационный фенотип выявлено 2 ранее не описанных нуклеотидных варианта в гене *RBM20* (*c.3266C>A p.P1089H, c.325G>A p.A109T*) и 1 описанный ранее (*c.2737G>A p.E913K*). В одном клиническом случае выявлен новый нуклеотидный вариант в гене *SOS1* (*c.940_943del, p.A314Cfs*2).*

Распределение нуклеотидных вариантов в несаркомерных генах представлено на рисунке 15.

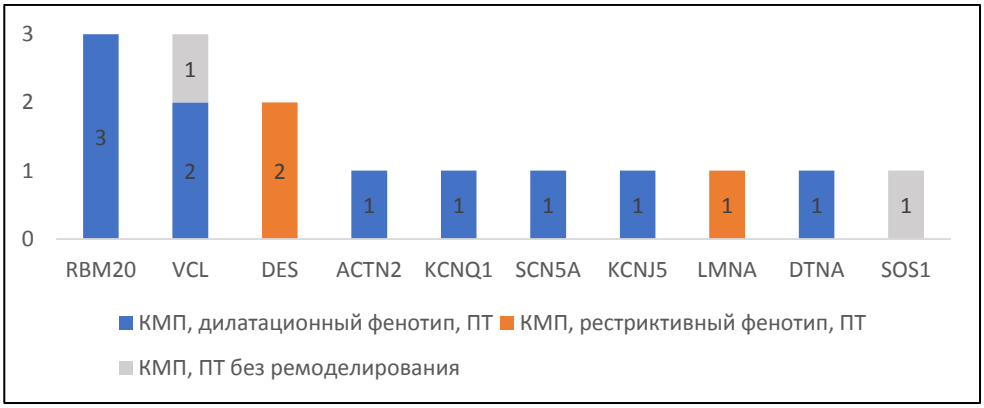


Рисунок 15. Распределение нуклеотидных вариантов в несаркомерных генах у пациентов с КМП, ПТ

По механизму действия выявленные нуклеотидные варианты чаще всего приводили к миссенс-мутациям (30; 91%), реже – к сдвигу рамки считывания (1; 3%) и делециям (2; 6%) (рисунок 16).

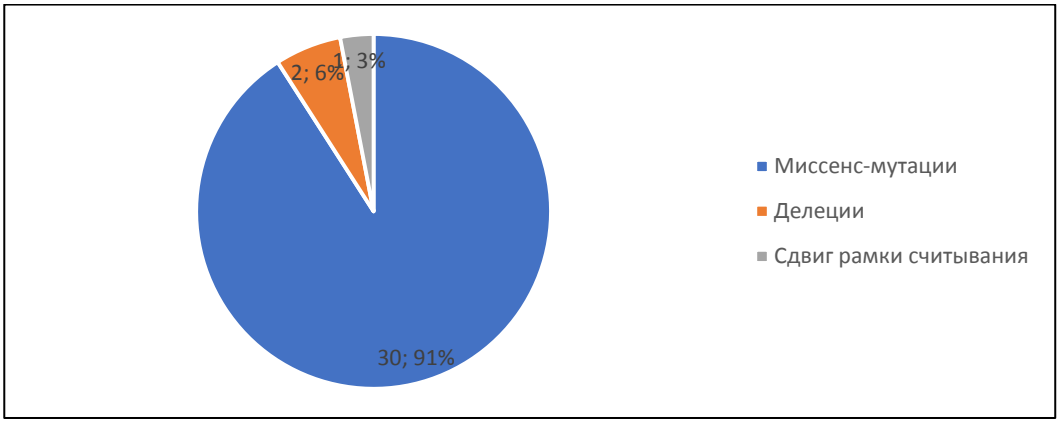


Рисунок 16. Распределение нуклеотидных вариантов по механизму действия у пациентов с КМП, ПТ (абсолютные значения и процентное соотношение)

У 22 пациентов с КМП, ПТ, дилатационным фенотипом выявлено 25 нуклеотидных вариантов в 13 генах, из них большая часть (15 нуклеотидных вариантов, 6 генов) – в генах саркомеров, наиболее распространенные из них – *MYH7*, *TTN*, *TPM1* (рисунок 17).

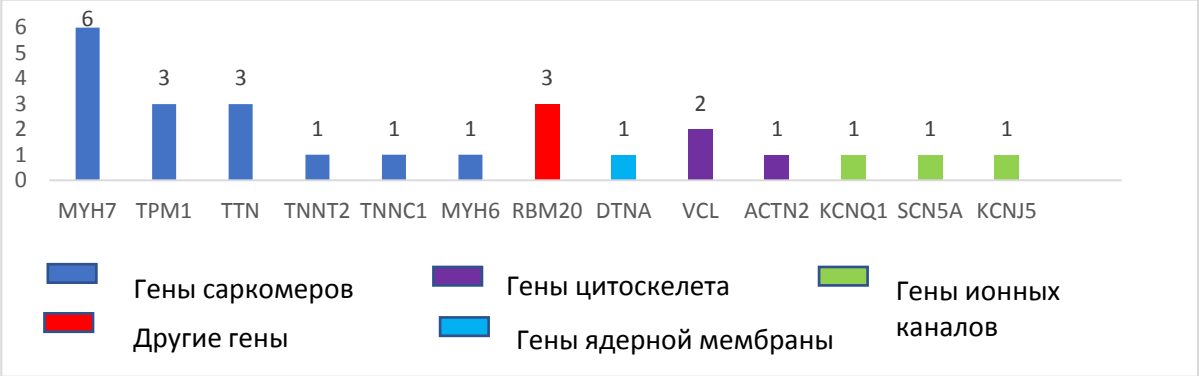


Рисунок 17. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов в генах у пациентов с КМП, ПТ, дилатационным фенотипом

У 1 пациента с ранним дебютом и тяжелым течением КМП, ПТ и дилатационным ремоделированием при использовании кардиологической панели для молекулярно-генетической диагностики клинически значимых нуклеотидных замен не обнаружено.

У 4 пациентов с КМП, ПТ, рестриктивным фенотипом идентифицировано 4 нуклеотидных варианта в 3 генах: 2 нуклеотидные замены в генах цитоскелета (*DES*), по 1 – в саркомерном гене *MYH7* и в гене ядерной мембраны *LMNA* (рисунок 18).

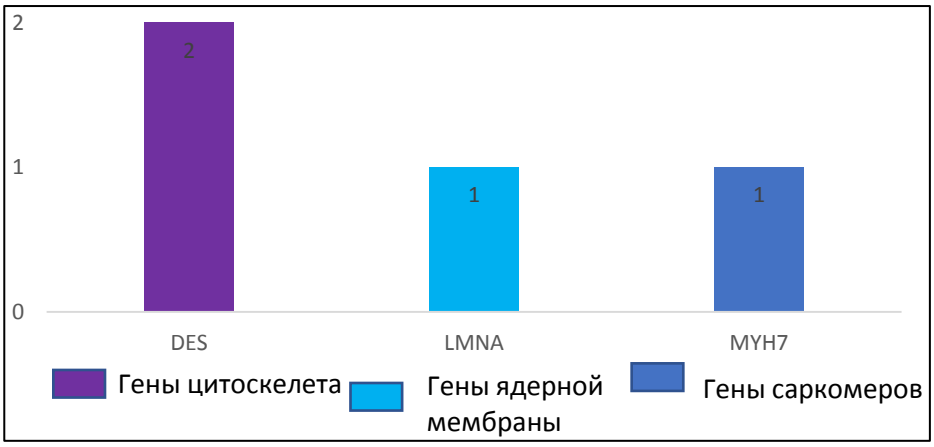


Рисунок 18. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов в генах у пациентов с КМП, ПТ, рестриктивным фенотипом

У 1 пациента подросткового возраста с рестриктивным фенотипом КМП, ПТ (в анамнезе – смена фенотипа ремоделирования с гипертрофического варианта) при использовании кардиологической панели клинически значимых нуклеотидных вариантов не выявлено.

У 2 пациентов с КМП, ПТ, гипертрофическим фенотипом обнаружено 2 нуклеотидных варианта в генах саркомеров (*MYH7* и *MYBPC3*).

У 5 пациентов с КМП, ПТ без ремоделирования верифицировано 6 нуклеотидных вариантов в 5 генах, их них 4 варианта – в генах саркомеров (*MYH7* – 2 нуклеотидных варианта, *TPM1*, *TNNT2*).

Подробные данные о спектре генов с числом выявленных вариантов у пациентов с КМП, ПТ без ремоделирования представлены на рисунке 19.

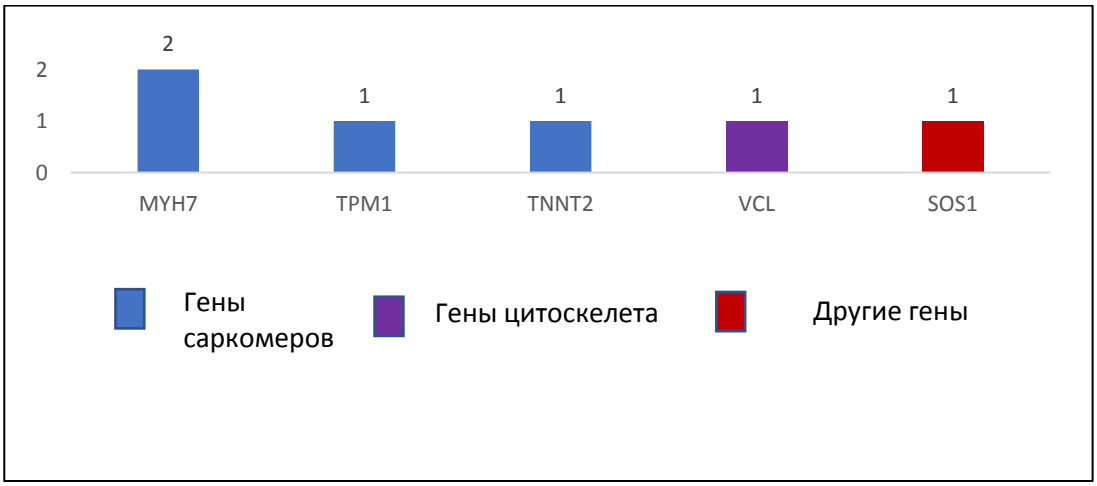


Рисунок 19. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов в генах у пациентов с КМП, ПТ без ремоделирования

Суммарные данные молекулярно-генетической диагностики пациентов с КМП, ПТ суммированы и представлены в таблице 31.

Таблица 31. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП и ПТ

	Фенотип	Нарушение ритма сердца и проводимости	Возраст дебюта, мес.	Отягощен-ность семейного анамнеза	Особенности течения заболевания за время наблюдения	Ген	Нуклеотид-ный вариант	Аминокислот-ный вариант	Оценка патоген-ности	Частота минор-ного аллеля, %
1	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	-	0	Да	Тяжелое течение с тотальной НМК, протезирование МК в 9 мес. Летальный исход в 1 год 1 месяц (декоменсанция ХСН на фоне внебольничной пневмонии)	*MYH7*	*c.2647G>A*	*p.E883K*	ВНКЗ	н/д
2	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	191	Да; Пробанды №2, 3 – сибсы.	Тяжелое течение с дебютом в 16 лет, тромбоз ЛЖ, аномалия коронарных артерий - мышечный мостик средней трети передней нисходящей артерии (передней межжелудочковой ветви), положительная динамика в течение 2 лет терапии ХСН	*TTN*	*c.13696C>T*	*p.Q4566X*	П [84]	0,0025
3	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	-	113	Да; Пробанды №2, 3 – сибсы.	Стабильное течение, обследован в связи с анамнезом	*TTN*	*c.13696C>T*	*p.Q4566X*	П[84]	0,0025
4	КМП, ПТ, дилатационный	Феномен предвозбуждения	62	Да	Положительная динамика с обратным	*DTNA*	*c.937C>A*	*p.R313S*	ВНКЗ	0,0028

Таблица 31. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП и ПТ (продолжение)

	фенотип	миокарда желудочков			ремоделированием и улучшением сократительной функции миокарда в течение 6 месяцев на фоне терапии ХСН					
5	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	ЖЭС 4b градации по Lown, феномен предвозбуждения миокарда желудочков	11	Да	Дебют в 1 год, в течение 4 лет – умеренная положительная динамика с сохранением сниженной сократительной способности миокарда	*MYH7*	*c.602T>C*	*p.I201T*	П [211]	н/д
						KCNQ1	*c.287C>G*	*p.T96R*	П [184]	0,0016
6	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, неспецифическая внутрижелудоч-ковая блокада	36	Да	Стабильное течение без значимой динамики в течение 10 лет	*RBM20*	*c.2737G>A*	*p.E913K*	П [21]	н/д
7	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	ЖЭС 4a градация, неспецифическая внутрижелудоч-ковая блокада, феномен предвозбуждения миокарда желудочков	0	Да, пробанды №7,31 - сибсы	Тяжелое течение, в 8 месяцев – пластика МК в связи с тотальной недостаточностью, в послеоперационном периоде – улучшение состояния на фоне комплексной терапии ХСН.	*MYH7*	*c.2330G>A*	*p.R777K*	ВП	н/д
						VCL	*c.1708C>T*	*p.R570X*	ВП	0,0004
8	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	-	1	Да	Ранний дебют в 1 месяц, положительная динамика на фоне терапии ХСН,	*ACTN2*	*c.440C>T*	*p.S147L*	ВНКЗ	0,0004

Таблица 31. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП и ПТ (продолжение)

					стабилизация состояния в возрасте 4 лет, далее – без динамики в течение 3 лет наблюдения					
9	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	ЖЭС 4b градации по Lown, феномен предвозбуждения миокарда желудочков	1	Да, №9,10 - сибсы	Тяжелое течение, тотальная НМК. Летальный исход в 1 год 9 месяцев на фоне интеркуррентной вирусной инфекции от декомпенсации ХСН.	*TPM1*	*c.688G>A*	*p.D230N*	П [125]	н/д
10	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	Феномен укороченного интервала PQ	56	Да, №9,10 - сибсы	Обследована в связи с анамнезом, стабильное тяжелое течение	*TPM1*	*c.688G>A*	*p.D230N*	П [125]	н/д
11	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	1	Да	Стабильное течение, изменения со стороны сердца выявлены при плановом обследовании	*SCN5A*	*c.2102C>T*	*p.P701L*	П [112]	0.0086
12	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	2	Нет	Положительная динамика в течение 6 месяцев после начала терапии.	*VCL*	*c.1713del*	*p.A573Hfs*8*	П	0,004
13	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	12	Нет	Дебют в 1 год, положительная динамика в течение 6 месяцев после начала терапии	*TTN*	*c.77671C>A*	*p.P25891T*	ВНКЗ	0,0004
14	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	1	Нет	Тяжелое течение, сочетание с ВПС (ДМПП), проведена хирургическая коррекция ДМПП, клинические без	*TNNC1*	*c.106A>G*	*p.I36V*	ВНКЗ	н/д

Таблица 31. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП и ПТ (продолжение)

					динамики в послеоперационном периоде					
15	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	0	Нет	Тяжелое течение с прогрессированием ХСН на фоне терапии	*RBM20*	*c.3266C>A*	*p.P1089H*	ВНКЗ	н/д
16	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	Неполная блокада левой ножки пучка Гиса, феномен предвозбуждения миокарда желудочков	1	Нет	Тяжелое течение, в 1 год 10 месяцев – протезирование МК в связи с тотальной недостаточностью, в послеоперационном периоде – улучшение состояния на фоне терапии ХСН.	*MYH7*	*c.2678C>T*	*p.A893V*	П [216]	н/д
17	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	-	22	Нет	Тяжелое течение с отрицательной динамикой, сочетание со стойкой гематурией и анемией.	*MYH6*	*c.4010C>T*	*p.S1337L*	ВНКЗ	0.0014
18	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	АВ-блокада 1 степени	96	Нет	Дебют в 7 лет, стабильное состоянии на терапии в течение 5 лет	*MYH7*	*c.4894G>A*	*p.A1632T*	ВНКЗ	0,0032
						TPM1	*c.4G>A*	*p.D2N*	П	н/д
19	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	-	5	Нет	Тяжелое стабильное течение, аневризма задней стенки ЛЖ	*KCNJ5*	*c.605T>C*	*p.F202S*	ВНКЗ	н/д
20	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	Полная блокада левой ножки пучка Гиса	6	Нет	Тяжелое течение, положительная динамика после проведения	*RBM20*	*c.325G>A*	*p.A109T*	ВНКЗ	0,00064

Таблица 31. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП и ПТ (продолжение)

					ресинхронизирующей терапии (CRT). Аномалия коронарных артерий: мышечный мостик дистальной трети передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии.					
21	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	60	Нет	Дебют в 5 лет, положительная динамика в течение года со стабильным состоянием в течение 13 лет.	*MYH7*	*c.2863G>A*	*p.D955N*	П [88]	0,0004
22	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	ЖЭС 1 градации по Lown	46	Да	Дебют в 4 года, стабильное состояние до 17 лет, прогрессирование дилатации и снижение ФВ в 17 лет.	*TNNT2*	*c.451C>T*	*p.R151W*	П [128]	н/д
23	КМП, ПТ, рестриктивный фенотип	Неспецифическая внутрижелудочковая блокада, ЖЭС 1 градации по Lown	15	Да	Тяжелое течение с отрицательной динамикой, в анамнезе – ранний летальный исход у матери (в 26 лет, на фоне ПРС), рекомендована ТС.	*DES*	*c.1360C>T*	*p.R454W*	П	н/д
24	КМП, ПТ, рестриктивный фенотип	-	87	Да	Летальный исход в 12 лет на фоне физической нагрузки, в анамнезе – синкопе, переход гипертрофического	*MYH7*	*c.2146G>A*	*p.G716R*	П [9,73]	н/д

Таблица 31. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП и ПТ (продолжение)

					фенотипа в рестриктивный, в семейном анамнезе – смерть отца с гипертрофическим фенотипом КМП в 23 года.					
25	КМП, ПТ, рестриктивный фенотип	Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	60	Нет	Тяжелое течение с тотальной недостаточностью трикуспидального клапана, протезирование ТК в 6 лет, выраженный отечный синдром до и после оперативного лечения, отрицательная динамика	*LMNA*	*c.1279C>G*	*p.R427G*	П [223]	н/д
26	КМП, ПТ, рестриктивный фенотип,	Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	60	Нет	Выявление заболевания в 7 лет, в течение года– состояние стабильное	*DES*	*c.1132A>G*	*p.K378E*	ВНКЗ	н/д
27	КМП, ПТ, гипертрофический фенотип	Неспецифическая внутрижелудочковая блокада, феномен предвозбуждения миокарда	1	Нет	Внезапный летальный исход на фоне НРС в 1 год 1 месяц, по данным аутопсии «мышечные мостики» коронарных артерий.	*MYH7*	*c.2513C>T*	*p.P838L*	П [113]	н/д
28	КМП, ПТ, гипертрофический фенотип	Феномен укороченного интервала PQ	1	Нет	Изменения выявлены после рождения, в течение года наблюдения - стабильное течение.	*MYBPC3*	*c.1505G>A*	*p.R502Q*	П [64]	н/д
2	КМП, ПТ без	Неспецифическая	2	Да	Волнообразный	*MYH7*	*c.481G>A*	*p.A161T*	ВНКЗ	0,0012

Таблица 31. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП и ПТ (продолжение)

9	ремоделирования	внутрижелудочковая блокада			фенотип, в дебюте – незначительная дилатация левых отделов (до первичной госпитализации), обратное ремоделирование в течение 3 месяцев терапии по месту жительства, положительная динамика					
30	КМП, ПТ без ремоделирования	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	4	Да, пробанд№30, таблица 31, пробанд №29, таблица 28 - сибсы.	Ранний дебют, в дебюте – дилатация левых отделов с быстрым обратным ремоделированием в течение 3 месяцев (до первичной госпитализации), однако с сохранением сниженной сократительной способности миокарда.	*TPM1*	*c.725C>T*	*p.A242V*	П [202]	0,0004
31	КМП, ПТ без ремоделирования	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	2	Да, пробанды №7,31 - сибсы	Волнообразный фенотип – в дебюте дилатация левых отделов (до первичной госпитализации), положительная динамика с обратным ремоделированием на фоне терапии ХСН,	*MYH7*	*c.2330G>A*	*p.R777K*	ВП	н/д
						VCL	*c.1708C>T*	*p.R570X*	ВП	0,0004

Таблица 31. Клинические и генетические особенности пациентов с КМП и ПТ (продолжение)

					отсутствие дилатации в течение 7 лет					
32	КМП, ПТ без ремоделирования	Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	150	Нет	Стабильное течение, сочетание с ВПС (частичный аномальный дренаж легочных вен).	*TNNT2*	*c.451del*	*p.R151Gfs*41*	П	0,005
33	КМП, ПТ без ремоделирования	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	5	Да	С 1,5 лет незначительная дилатация левых отделов сердца с сохранением сократительной способности миокарда (до госпитализации), быстрое обратное ремоделирование. Стабильное течение на протяжении 7 лет наблюдения..	*SOS1*	*c.940_943del*	*p.A314Cfs*2*	П	н/д

**П –«патогенный», ВНКЗ – вариант неизвестного клинического значения, н/д – нет данных*

5.4 Молекулярно-генетическая диагностика в семьях пробандов с кардиомиопатией и повышенной трабекулярностью без ультразвуковых критериев некомпактного миокарда

В группе пациентов с КМП, ПТ обследовано 7 семей (в двух семьях в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России наблюдаются двое детей), в 6 из них наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы отягощена.

У 8 пациентов (пробанды №1-8, таблица 32) с отягощенным семейным анамнезом обнаружено 7 различных нуклеотидных вариантов, из них ни один не имел характер de novo (в двух семьях у родственных пробандов обнаружены одинаковые мутации – пациенты №2, 3 и №6,7 соответственно). 7 нуклеотидных вариантов обнаружено у матерей, в одном случае – мать от проведения кардиологического обследования отказалась, в 5 случаях у матерей выявлена КМП (фенотип-позитивны, генотип-позитивны), в 1 случае – на момент обследования патологии по данным ЭхоКГ не обнаружено (генотип-позитивна, фенотип-негативна). В 2 семьях обнаружены нуклеотидные варианты у отцов, у одного из них выявлен НМ левого желудочка (при нуклеотидном варианте в гене *MYH7* – фенотип-позитивен, генотип-позитивен), у второго обнаружена нуклеотидная замена в гене *KCNQ1,* мутации в котором связаны с нарушением ритма сердца и проводимости (на момент обследования ЭКГ у отца ребенка без особенностей (фенотип-негативен, генотип-позитивен)).

В группе пациентов с неотягощенной наследственностью выявлено 2 нуклеотидных варианта, 1 из которых имел характер de novo.

Данные молекулярно-генетической диагностики семей у детей с КМП, ПТ с отягощенной и неотягощенной наследственностью по заболеваниям сердечно-сосудистой системы представлены в таблицах 32,33.

Таблица 32. Молекулярно-генетическая диагностика в семьях пациентов с КМП, ПТ и отягощенным анамнезом

№	Пол	Фенотип КМП у пробанда	Ген	Нуклеотидный вариант (* - ранее не описан)	Аминокислотный вариант	Мать	Отец	Примечание
1	Женский	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	*MYH7*	с.*2647G>A**	*p.E883K*	+ (не обследована)	-	В анамнезе: смерть двух сибсов в возрасте до 1 года от заболеваний сердца. Пробанд - летальный исход в 13 мес., прогрессирование ХСН, нарастание дыхательной недостаточности на фоне пневмонии
2	Мужской	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	*TTN*	*c.13696C>T*	*p.Q4566X*	+ (КМП, НМ)	-	В анамнезе: брат-близнец матери умер в 41 год, диагноз – КМП, гипертрофический фенотип №2 и 3 – -сибсы
3	Мужской	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	*TTN*	*c.13696C>T*	*p.Q4566X*	+ (КМП, НМ)	-	
4	Мужской	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	*DTNA*	*c.937C>A**	*p.R313S*	+ (ЭхоКГ: вариант нормы)	-	В анамнезе: внезапная смерть детей до 1 года по материнской линии
5	Мужской	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	*MYH7*	*c.602T>C*	*p.I201T*	+ (КМП, НМ)	-	У матери – КМП, НМ; дедушка по материнской линии умер в 60 лет от ХСН
			KCNQ1	*c.287C>G*	*p.T96R*	-	+ (ЭКГ: вариант нормы)	
6	Мужской	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	*TPM1*	*c.688G>A*	*p.D230N*	+ (КМП, дилатационный фенотип)	-	Пробанды №6,7 – сибсы. У бабушки по материнской линии – КМП, дилатационный фенотип. Пробанд - летальный исход в 21 мес., на фоне интеркуррентной вирусной инфекции
7	Мужской	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	*TPM1*	*c.688G>A*	*p.D230N*	+ (КМП, дилатационный фенотип)	-	Пробанды №6,7 – сибсы. У бабушки по материнской линии – КМП, дилатационный фенотип
8	Мужской	КМП, ПТ без ремоделирования	*MYH7*	*c.481G>A**	*p.A161T*	-	+ (КМП, НМ)	У отца и дедушки по отцовской линии – КМП, НМ

Примечание: «+» - мутация выявлена в ДНК родителя, «-» - мутация не выявлена в ДНК родителей

Таблица 33. Молекулярно-генетическая диагностика в семьях пациентов с КМП, ПТ и не отягощенным анамнезом

№	Пол	Фенотип КМП	Ген	Нуклеотидный вариант (* - ранее не описан)	Аминокислотный вариант	Мать	Отец
1	Женский	КМП, ПТ, дилатационный фенотип	*TPM1*	*c.4G>A**	*p.D2N*	-	-
			MYH7	*c.4894G>A*	*p.A1632T*	-	+ (ЭхоКГ: норма)

Примечание: «+» - мутация выявлена в ДНК родителя, «-» - мутация не выявлена в ДНК родителя

ГЛАВА 6. СОБЫТИЯ И ИСХОДЫ

6.1 События и исходы в группе пациентов с кардиомиопатией и ультразвуковыми критериями некомпактного миокарда

Четырем пациентам (9%) с КМП, НМ до госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России было проведено кардиохирургическое лечение. Пациенту №21 (таблица 28) с КМП, НМ, дилатационным фенотипом (ФВ 38%, Z-score КДР ЛЖ 3,2) в 4 года выполнена хирургическая коррекция НМК 3 степени путем пластики митрального кольца, послеоперационный период отягощен сердечной и дыхательной недостаточностью, потребовавшей длительной искусственной вентиляции легких и нахождения ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии, в послеоперационном периоде сохранялась сниженная сократительная способность миокарда на фоне полной медикаментозной терапии ХСН (ФВ 46%, Z-score КДР ЛЖ 2,9). Пациентке №18 (таблица 28) с КМП, НМ, дилатационным фенотипом перевязан открытый артериальный проток и установлен бивентрикулярный кардиоэлектростимулятор в связи с врожденной полной АВ-блокадой (ФВ при рождении до операции 45%, в ходе динамического наблюдения отмечено волнообразное течение заболевания с периодами ухудшения систолической способности миокарда (ФВ 22%) и улучшением (ФВ 54%) при сохранении Z-score КДР ЛЖ более 2,8). Пациенту №6 (таблица 28) с КМП, НМ, дилатационным фенотипом в 2 года проведена пластика дефекта межпредсердной перегородки (14х11 мм), послеоперационный период – без особенностей. У одной девочки с КМП, НМ, дилатационным фенотипом (ФВ 40%, Z-score КДР ЛЖ 3,1) выполнена перевязка ОАП в раннем возрасте. У первых трех пациентов по данным молекулярно-генетического исследования были обнаружены нуклеотидные варианты в гене *MYH7*, в последнем случае – клинически значимых нуклеотидных вариантов по данным NGS выявлено не было.

У пациентки №24 (таблица 28) с КМП, НМ, дилатационным фенотипом отмечалось тяжелое течение заболевания, с ранним дебютом (в 3 месяца) и

отсутствием положительного эффекта от проводимой медикаментозной терапии (нарастали клинические проявления ХСН вплоть до отека легких), по данным инструментального обследования сохранялась тотальная НМК с низкой ФВ (до 35%) на фоне выраженного ремоделирования (Z-score КДР ЛЖ 5). При проведении планового ЭхоКГ амбулаторно в 10 месяцев состояние ребенка резко ухудшилось (тахикардия и тахипноэ, снижение сознания до сопора, резкая бледность), девочка была экстренно госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии. Учитывая вышеизложенное, по жизненным показаниям в условиях кардиохирургического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проведено протезирование митрального клапана протезом Sent Jude 17 мм. После хирургическй коррекции отмечена значимая положительная динамика на фоне продолжения консервативной терапии симптомов ХСН: за 3 года наблюдения клинически купирована тахикардия, одышка, улучшилась толерантность к физическим нагрузкам, нет отечного синдрома и гепатоспленомегалии, физическое развитие ребенка соответствует возрасту; по данным инструментального обследования дисфункции протеза митрального клапана не выявлялось, однако сохранялись эхокардиографические признаки дилатационного фенотипа ремоделирования (Z-score КДР ЛЖ 2,6, ФВ 36-48%).

В группе пациентов с КМП, НМ 2 детям с дилатационным фенотипом заболевания установлен электрокардиостимулятор: пациентке №18 (таблица 28) – в связи с полной врожденной АВ-блокадой, пациенту №16 (таблица 28) – в связи с прогрессирующим синдромом слабости синусового узла.

Среди детей с КМП, НМ за время наблюдения в течение 3 лет зафиксировано 2 летальных исхода (6%). У мальчика (пациент №10, таблица 28), 1 года 10 месяцев, с тяжелым течением ХСН при КМП, НМ, дилатационном фенотипе ремоделирования отмечен летальный исход на фоне вирусной инфекции, по данным молекулярно-генетической диагностики выявлен нуклеотидный вариант с неизвестной клинической значимостью *c.2350C>T* в гене *CACNA1C*. У девочки (пациент №31, таблица №28) 2 лет с

КМП, НМ без ремоделирования летальный исход произошел на фоне острой сердечной недостаточности и развившейся полной АВ-блокады; обнаружен вероятно патогенный вариант *c.2512C>T* в гене *MYH7,* имевший характер de novo (пациент №2, таблица 30), по гистологии аутопсийного материала данных за миокардит не получено, обнаружен кардиосклекроз.

Двум детям (6%) проведена трансплантация сердца на базе ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им.ак.В.И.Шумакова).

Мальчику с КМП, НМ, дилатационным фенотипом (пациент №12, таблица 28), длительно наблюдавшемуся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (с 9 месяцев в течение 14 лет), с тяжелым течением заболевания (на фоне комплексной терапии ХСН в полном объёме отмечено развитие рестриктивного типа гемодинамики, увеличение давления в легочной артерии, прогрессирование нарушений ритма сердца и проводимости), в 14 лет 8 месяцев установлен кардиовертер-дефибриллятор, в 15 лет 4 месяца проведена трансплантация сердца. По данным молекулярно-генетического исследования выявлен нуклеотидный вариант с неизвестной клинической значимостью в гене *MYH7* (*c.545C>T*). Однако у этого ребенка идентифицирован описанный ранее вариант с противоречивой патогенностью *c.1930C>T* в гене *LMNA* с высокой частотой встречаемости минорного аллеля (0,12%) [155]. Дигенный характер поражения в данном клиническом случае мог оказать значимое влияние на тяжесть течения заболевания и потребовал более активной тактики ведения пациента (учитывая ламинопатию, в качестве моста к трансплантации сердца была установлен кардиовертер-дефибриллятор для профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма).

Также ортотопическая трансплантация донорского сердца в 12 лет выполнена мальчику с КМП, НМ, рестриктивным фенотипом (пациент №26, таблица 28), имеющему в своем геноме вариант с неизвестной клинической значимостью *c.76G>A* в гене *TPM1*.

У девочки с синдромом Альстрема (выявлены 2 ранее неописанных нуклеотидных варианта в гене *ALSM1*: делеция *c.1196_1202del* в

гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.T399Lfs*11*; дупликация *c.3353_3354dup* в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.A1119Rfs*3*) диагностирован дилатационный фенотип ремоделирования с НМ, с улучшением сократительной способности миокарда и уменьшением размеров полостей сердца в течение 1 года наблюдения.

У 14 пациентов за время наблюдения отмечено клиническое улучшение состояния как субъективно (уменьшение количества жалоб, улучшение толерантности к физическим нагрузкам, снижение утомляемости), так и по результатам обследования (клинически снижение класса ХСН, улучшение параметров физического развития, снижение уровня NT-proBNP как маркера ХСН). Большинство детей с клиническим улучшением (13 человек) имели дилатационный фенотип КМП с НМ, у 1 ребенка – КМП, НМ без ремоделирования. В 11 случаях значимой динамики не обнаружено (у 9 – КМП, НМ, дилатационный фенотип; у 2 – КМП, НМ, без ремоделирования). У 6 пациентов за время наблюдения клиническое состояние ухудшилось вследствие прогрессирования заболевания (у 4 – дилатационный фенотип заболевания, у 1 – КМП, НМ, рестриктивный фенотип, у 1 – КМП, НМ без ремоделирования) (рисунок 20).

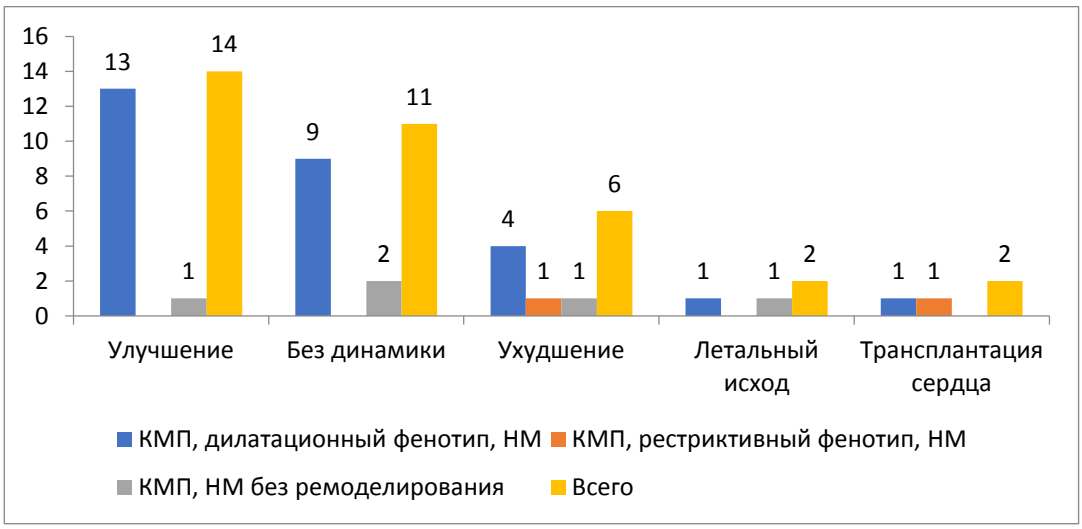


Рисунок 20. Исходы за время наблюдения в группе пациентов с КМП и НМ в зависимости от фенотипа заболевания

В группе клинического улучшения у 13 детей выявлены нуклеотидные варианты в генах, ассоциированных с развитием заболеваний сердца, сопровождающихся ХСН: у 6 пациентов по 1 нуклеотидному варианту в генах *MYH7*, у 4 детей – в генах *ACTN2*, *TMPO*, *KCNQ1*, *ACTC1*; у 1 пробанда - 2 нуклеотидных варианта (комбинации генов *MYH7+MYPN*), у 1– 2 нуклеотидных варианта в гене *ALSM1*, у 1 – 3 нуклеотидных варианта (сочетание генов *TPM1+ACTN2+JUP*). В 2 случаях рекомендовано дообследование в объеме полного экзомного секвенирования: у девочки выявленная нуклеотидная замена в гене *KCNQ1* не объясняет наличие у ребенка дилатационного фенотипа КМП с НМ, у второго ребенка по данным молекулярно-генетического анализа клинически значимых нуклеотидных вариантов в исследованных таргетных областях не обнаружено. 5 (30%) выявленных нуклеотидных вариантов описаны как вызывающие болезни в HGMD, 12 (70%) – новые неописанные нуклеотидные варианты, среди которых согласно российскому Руководству по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека 8 вариантов (67%) оценены как варианты с неизвестной клинической значимостью, 3 (25%) – как патогенные, 1 (8%) – как вероятно патогенный (рисунок 21,22).



Рисунок 21. Генетические особенности пациентов с КМП и НМ с положительной клинической динамикой за время наблюдения (абсолютные значения и процентное соотношение)

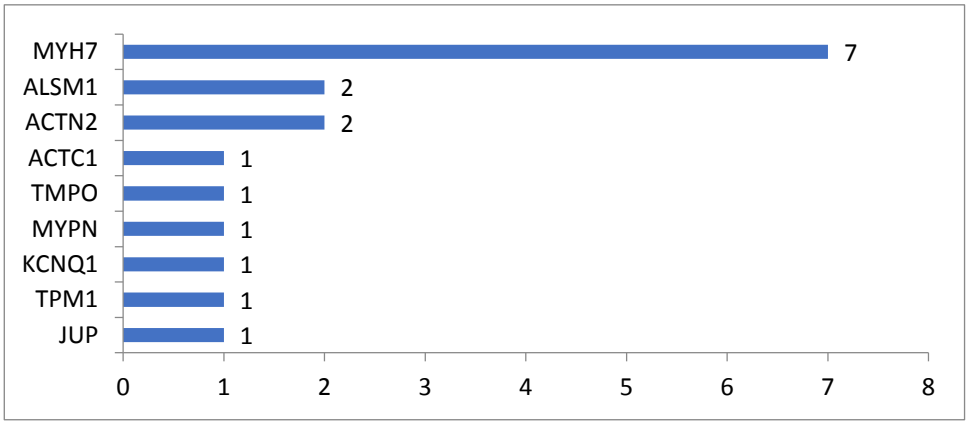


Рисунок 22. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов в генах пациентов с КМП, НМ с положительной клинической динамикой за время наблюдения

Среди пациентов, у которых за время наблюдения отмечено клиническое улучшение состояния, в основном выявлены мутации в генах саркомеров (наиболее часто в гене *MYH7*) и генах цитоскелета (рисунок 23).

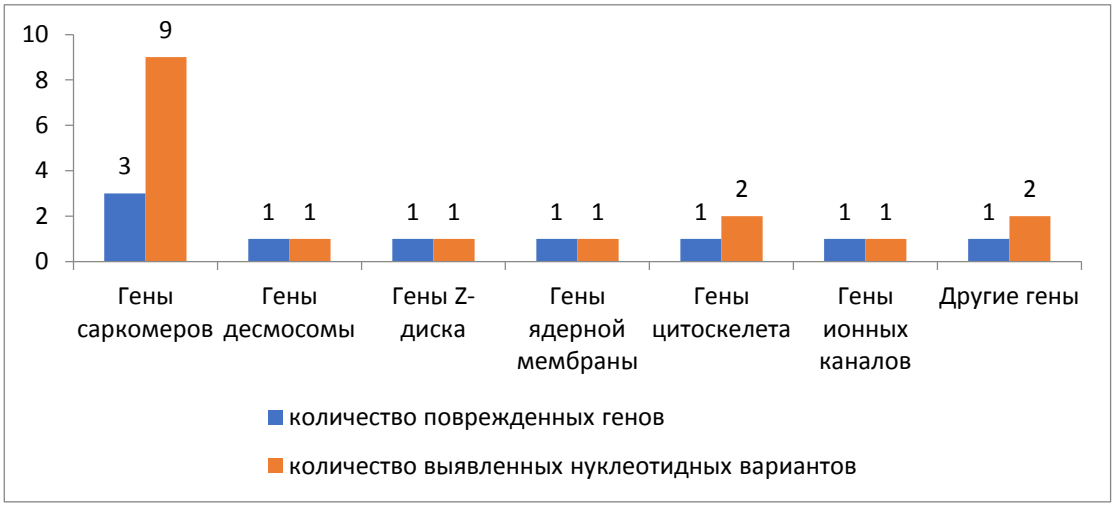


Рисунок 23. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по классам экспрессируемых белков в зависимости от их функциональной принадлежности у пациентов с КМП, НМ с положительной клинической динамикой за время наблюдения

В 11 случаях значимой динамики за время наблюдения не отмечено, при этом у 9 детей выявлены нуклеотидные варианты в генах, таргетные области которых были исследованы методом массового параллельного секвенирования. У двух детей с дилатационным фенотипом КМП с НМ клинически значимых нуклеотидных вариантов вышеуказанным методом не обнаружено.

По одному нуклеотидному варианту выявлено у 6 пациентов (в генах *NEXN*, *MYBPC3*, *TPM1*, *ACTC1* в двух случаях – в гене *MYH7*); по два нуклеотидных варианта идентифицировано у 2 детей (по два нуклеотидных варианта в гене *MYBPC3*). У 1 ребенка обнаружено 3 нуклеотидных варианта (в генах *MYPN*, *CACNB2* и *TLL1*). 5 (38%) выявленных нуклеотидных вариантов описаны ранее в базе HGMD, как вызывающие болезни. 8 (62%) нуклеотидных вариантов ранее не описаны, среди которых согласно российскому Руководству по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека 6 вариантов (75%) анализированы как варианты с неизвестной клинической значимостью, по 1 варианту (12,5%) – как патогенный и как вероятно патогенный. Данные молекулярно-генетической диагностики пациентов с отсутствием значимой клинической динамики за время наблюдения, а также распределение генных мутаций по генам отражены на рисунках 24, 25.

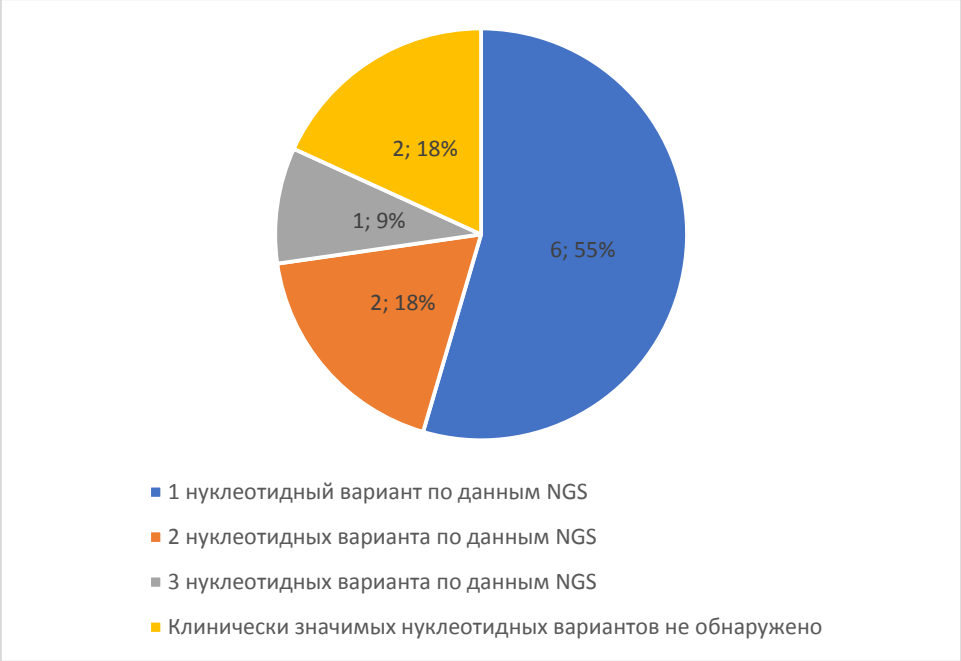


Рисунок 24. Генетические особенности пациентов с КМП и НМ без значимой клинической динамики за время наблюдения (абсолютные значения и процентное соотношение)

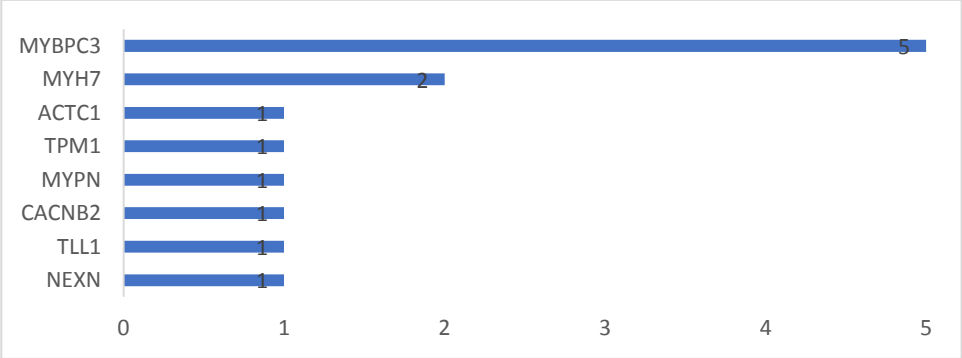


Рисунок 25. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов в генах пациентов с КМП, НМ без значимой клинической динамики за время наблюдения

При анализе поврежденных генов и выявленных нуклеотидных вариантов у пациентов с отсутствием значимой клинической динамики за время наблюдения обнаружено, что большая часть вариантов также выявлена в генах саркомеров, при этом чаще всего был поврежден ген *MYBPC3*. Интересно клиническое наблюдение ребенка раннего возраста (пациент №32, таблица 28) с сочетанием 3 нуклеотидных вариантов в 3 разных генах, 2 из которых не ассоциированы с развитием КМП, однако доказана их связь с другими заболеваниями сердца и сосудов (*CACNB2* - синдром Бругада, *TLL1* – дефект межпредсердной перегородки). Принимая во внимание ранний возраст ребенка и непродолжительный период наблюдения, однозначный вывод о характере течения заболевания делать преждевременно. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов в поврежденных генах у пациентов данной подгруппы представлено на рисунке 26.



Рисунок 26. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по классам экспрессируемых белков в зависимости от их функциональной принадлежности у пациентов с КМП, НМ без динамики за время наблюдения

В группе пациентов со значимым клиническим ухудшением за время динамического наблюдения у 6 пациентов выявлены различные варианты генома: у 5 детей – по 1 нуклеотидному варианту в генах *DSG2*, *TPM1*, *MYH7*, *CTNNA3*, *ACTC1;* у 1 ребенка – 2 нуклеотидных варианта (комбинации генов *TCAP* и *ACTC1*). 3 (43%) нуклеотидных варианта описаны ранее в HGMD как вызывающие болезни, 4 (57%) – ранее описаны не были, согласно российскому Руководству по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека 1 вариант верифецирован как патогенный (25%), 3 (75%) – как варианты с неизвестной клинической значимостью (риуснок 27, 28, 29).



Рисунок 27. Генетические особенности пациентов с КМП и НМ с клиническим ухудшением за время наблюдения (абсолютные значения и процентное соотношение)

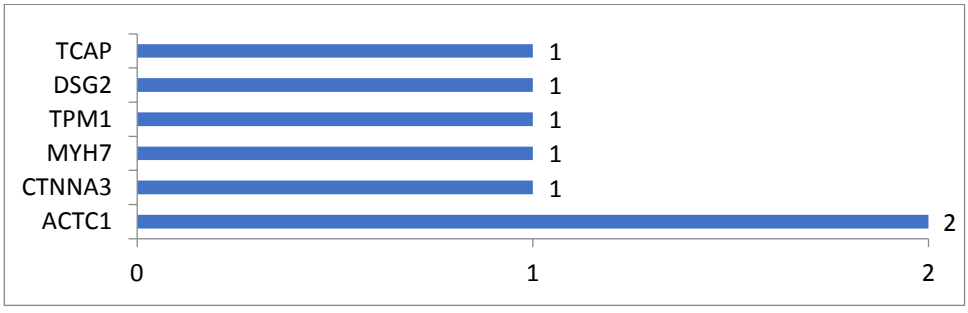


Рисунок 28. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов в генах пациентов с КМП, НМ с клиническим ухудшением за время наблюдения

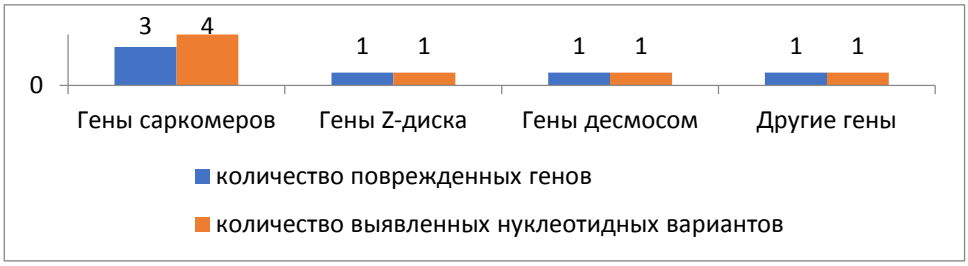


Рисунок 29. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по классам экспрессируемых белков в зависимости от их функциональной принадлежности у пациентов с КМП, НМ с отрицательной динамикой за время наблюдения

Летальные исходы среди пациентов с КМП, НМ зафиксированы при выявленном одном нуклеотидном варианте (гены *MYH7*, *CACNA1C*). Дети, перенесшие ортотопическую трансплантацию сердца, имели 1 (в гене *TPM1*) и 2 нуклеотидных варианта (в генах *MYH7* и в гене *LMNA* – вариант с популяционной частотой минорного аллеля 0,12%, с учетом частоты не вынесен в основные варианты) соответственно. Подробные данные о генетической причине заболевания у пациентов в зависимости от характера течения КМП представлено в таблице 34.

Таблица 34. События и исходы, отмеченные за время наблюдения в группе пациентов с КМП, НМ, в зависимости от числа выявленных нуклеотидных вариантов

	Клиническое улучшение состояния (n=14, 40%)	Отсутствие значимой динамики за время наблюдения (n=11, 31%)	Клиническое ухудшение состояния за время наблюдения (n=6, 17%)	Летальный исход (n=2, 6%)	Трансплантация сердца (n=2, 6%)
1 нуклеотидный вариант	10 (71%)	6 (55%)	5 (83%)	2 (100%)	2 (100%)
2 нуклеотидных варианта	2 (15%)	2 (18%)	1 (17%)	-	-
3 нуклеотидных варианта	1 (7%)	1 (9%)	-	-	-
Клинически значимых нуклеотидных вариантов не выявлено	1 (7%)	2 (18%)	-	-	-

6.2 События и исходы в группе пациентов с кардиомиопатией, повышенной трабекулярностью

В группе пациентов с КМП, ПТ оперативное лечение проводилось на базе кардиохирургического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Одной девочке с КМП, дилатационным фенотипом, ПТ (пациентка №14, таблица 31) выполнена пластика дефекта межпредсердной перегородки в возрасте 5 месяцев (размер дефекта 8х8 см, Qp/Qs=4), послеоперационный период – без особенностей. Мальчику с тяжелым течением рестриктивного фенотипа КМП с ПТ (умеренно повышена трабекулярность задней стенки ЛЖ) (пациент № 25, таблица 30), выраженной сердечной недостаточностью (2Б-3 ст.) осуществлена пластика трикуспидального клапана в 7 лет, в послеоперационном периоде состояние оставалось тяжелым, симптомы ХСН, в том числе выраженный отечный синдром вплоть до анасарки, сохранялись при продолжении комплексной медикаментозной терапии. 3 девочкам (пациентки №1, 7, 16, таблица 31) с дилатационным фенотипом КМП, ПТ проведена коррекция недостаточности митрального клапана (2 – протезирование митрального клапана (протезы Sent Jude), 1 – пластика митрального клапана на опорном кольце) в 9 месяцев, 8 месяцев и в 1 год 10 месяцев соответственно. В послеоперационном периоде у пациенток № 7, 16 (таблица 31) отмечена положительная динамика в виде уменьшения симптомов ХСН на фоне консервативного лечения, однако в 1 клиническом случае (пациентка №1, таблица 31) на фоне интеркуррентной вирусной инфекции, присоединении пневмонии зафиксирован летальный исход от декомпенсации сердечной и дыхательной недостаточности (в 12 месяцев, через 3,5 месяца после проведения операции). По данным NGS у девочки выявлен нуклеотидный вариант *c.2674G>A* в 22 экзоне гена *MYH7*. У всех детей, перенесших оперативное лечение, по данным NGS обнаружены нуклеотидные варианты с разной патогенностью, спектр затронутых генов – *MYH7, VCL, TNNC1, MYH7, LMNA.*

Ребенку с КМП, ПТ, дилатационным фенотипом (пациент №20, таблица 31), полной блокадой левой ножки пучка Гиса проведена ресинхронизирующая

терапия с установкой бивентрикулярного ЭКС в 1 год 11 месяцев, по данным NGS выявлен нуклеотидный вариант с неизвестной клинической значимостью в гене *RBM20*.

В группе пациентов с КМП, ПТ за время наблюдения в течение 3 лет зафиксировано 4 летальных исхода (11,4%), 3 из них – у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Первый летальный исход отмечен у мальчика (пациент №27, таблица 31), который находился под нашим наблюдением с 2 месяцев. Клинический диагноз – Кардиомиопатия, гипертрофический фенотип, обструктивная форма, повышенная трабекулярность миокарда левого желудочка. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Нарушение проводимости: неполная блокада левой ножки пучка Гиса в сочетании с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса. ХСН 2А ст. ФК II по Ross. По данным ЭхоКГ соотношение некомпактного слоя к компактному 1.9, некомпактный слой затрагивает все сегменты левого желудочка кроме МЖП (толщина некомпактного слоя максимально до 8 мм, компактного до 4-5). В течение времени наблюдения периодически отмечалось снижение ФВ до 58% по Тейхольцу. В 1 год 1 месяц при плановом взвешивании в стационаре обращено внимание на выраженную бледность, вялость и гиподинамичность ребенка, практически полное отсутствие реакции на внешние раздражители. После оценки сердечно-легочной деятельности начаты реанимационные мероприятия, в течение 40 минут – без эффекта, констатирована биологическая смерть. По данным аутопсии подверждена повышенная трабкулярность миокарда и его выраженная гипертрофия с участками кардиофиброза, также выявлен интрамуральный ход коронарных артерий. В ходе генетического анализа обнаружен патогенный миссенс-вариант *c.2513C>T* в 22 экзоне гена *MYH7*, описанный ранее у пациентов детского возраста с рестриктивным фенотипом КМП, с тяжелым клиническим течением и неблагоприятным прогнозом [113]. Родители от проведения молекулярно-генетической диагностики отказались.

Второй летальный исход отмечен у девочки (пациент №1, таблица 31) с отягощенным семейным анамнезом (у двух сибсов – летальный исход в первые месяцы жизни на фоне патологии сердца (врожденный порок сердца, гидроперикард – со слов родителей)). Ребенок обследован сразу после рождения в связи с клиникой ХСН, выявлен дилатационный фенотип КМП с тотальной недостаточностью митрального клапана и ПТ миокарда верхушечного сегмента ЛЖ (соотношение некомпактного слоя к компактному 1,8). По данным вентрикулографии, выполненной до оперативного лечения, обнаружена выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ по псевдонормальному (ближе к рестриктивному) типу. На фоне комплексной консервативной медикаментозной терапии ХСН состояние ребенка без выраженной динамики как клинически (сохранялся III функциональный класс по Ross, ХСН 2Б-3 ст.), так и по результатам обследования (Z-score КДР ЛЖ 6,9, ФВ по Тейхольц 30%, по Симпсону 25%, НМК 4 ст.). В связи с тотальной недостаточностью митрального клапана в 8 месяцев проведена хирургическая коррекция – протезирование митрального клапана протезом St.Jude №19, в послеоперационном периоде – незначительное улучшение сократительной способности миокарда (ФВ по Симпсону 28-30%), однако в межгоспитальный период в 12 месяцев девочка умерла от выраженной дыхательной и сердечной недостаточности на фоне внебольничной пневмонии. По данным молекулярно-генетического исследования выявлен ранее неописанный нуклеотидный вариант с неизвестной клинической значимостью *c.2647G>A* в 22 экзоне гена *MYH7*. Учитывая отягощенный семейный анамнез, проведен поиск вышеуказанного нуклеотидного варианта в ДНК обоих родителей, в результате которого этот же вариант выявлен у матери ребенка, от обследования и дальнейшего наблюдения кардиолога мать категорически отказалась.

Третий летальный исход зафиксирован у мальчика (пациент №9, таблица 31) с отягощенным анамнезом: у матери, бабушки по материнской линии – дилатационный фенотип КМП, старшей сестры – дилатационный фенотип КМП с ПТ миокарда. У пробанда дебют заболевания отмечен в 1 месяц с

клиники ХСН после перенесенного пиелонефрита, по результатам обследования – значимая дилатация левых отделов сердца (Z-score 5,2), снижение сократительной способности миокарда (ФВ по Тейхольц 20%, по Симпсону 18%), тотальная НМК, умеренная ПТ миокарда (соотношение некомпактного слоя к компактному 1,7). В течение полутора лет состояние ребенка на фоне комплексной терапии ХСН оставалось без значительных изменений как клинически, так и по результатам обследования. Учитывая отсутствие положительной динамики, родителям были предложены варианты оперативного лечения (трансплантация сердца, хирургическая коррекция НМК как мост к трансплантации), от проведения которых получен категорический отказ. В 1 год 9 месяцев – летальный исход на фоне интеркуррентной вирусной инфекции от декомпенсации сердечной недостаточности, нарастания дыхательной недостаточности. По данным молекулярно-генетического анализа в семье у матери ребенка, старшей сестры и самого пробанда выявлен патогенный миссенс-вариант *c.688G>A* в 7 экзоне гена *TPM1*, описанный ранее у пациентов с дилатационным фенотипом КМП. В проведенных ранее зарубежных исследованиях отмечена тесная связь прогноза этой мутации с возрастом дебюта заболевания: при раннем возникновении клинических проявлений КМП исход крайне неблагоприятный [125].

Четвертый случай летального исхода отмечен у мальчика 12 лет (пациент №24, таблица 31), с отягощенным анамнезом (отец ребенка умер внезапно в 19 лет, по результатам аутопсии – выраженная гипертрофия миокарда), находившегося под нашим наблюдением с раннего возраста. Представление о диагнозе следующее – Кардиомиопатия, повышенная трабекулярность миокарда левого желудочка, рестриктивный фенотип. Недостаточность атриовентрикулярных клапанов. Легочная гипертензия. Феномен предвозбуждения миокарда желудочков. Синкопальные состояния в анамнезе. Фиброэластоз. Кардиофиброз. Угрожаем по СВС. ХСН 2Б стадии. ФК 2 по NYHA. В дебюте заболевания выставлен диагноз гипертрофического фенотипа КМП, однако в 9 лет впервые визуализирована ПТ миокарда ЛЖ на фоне его

утолщения (ЭхоКГ: выраженное повышение эхогенности межжелудочковой перегородки, трабекулярный слой определяется в области апикальных сегментов с соотношением 1,9). По данным вентрикулографии в 9,5 лет диагностирована ПТ верхушечных, боковых и перегородочных сегментов. В данном клиническом случае отмечена смена фенотипа с гипертрофического на рестриктивный – с 10 лет выявлялась дилатация предсердий, клинически – синкопальные состояния на фоне физической нагрузки. Летальный исход внезапный, при физической активности, вероятно, на фоне нарушений ритма сердца и проводимости. По данным генетического анализа идентифицирован патогенный миссенс-вариант *c.2146G>A* в 19 экзоне гена *MYH7*, описанный ранее у пациентов с тяжелым течением КМП и неблагоприятным прогнозом [9,73].

За 3 года проведения исследования клиническое улучшение состояния как субъективно (уменьшение количества жалоб, улучшение толерантности к физическим нагрузкам, снижение утомляемости), так и по результатам обследования (клинически снижение класса ХСН, улучшение параметров физического развития, снижение уровня NT-proBNP как маркера ХСН) отмечено у 9 пациентов, из них у 6 – КМП, дилатационный фенотип, ПТ; у 3 – КМП, ПТ без ремоделирования. В 17 случаях значимой динамики не наблюдалось (у 12 пациентов диагностирована КМП, дилатационный фенотип, ПТ; у 2 – КМП, ПТ, без ремоделирования; у 2 – КМП, рестриктивный фенотип, ПТ, у 1 – КМП, гипертрофический фенотип, ПТ). У 5 детей клиническое состояние ухудшилось вследствие прогрессирования заболевания (у 3 – дилатационный фенотип КМП с ПТ, у 2 – КМП, ПТ без ремоделирования).

Результаты наблюдения за группой пациентов с КМП, ПТ в зависимости от фенотипа КМП отражены на рисунке 30.

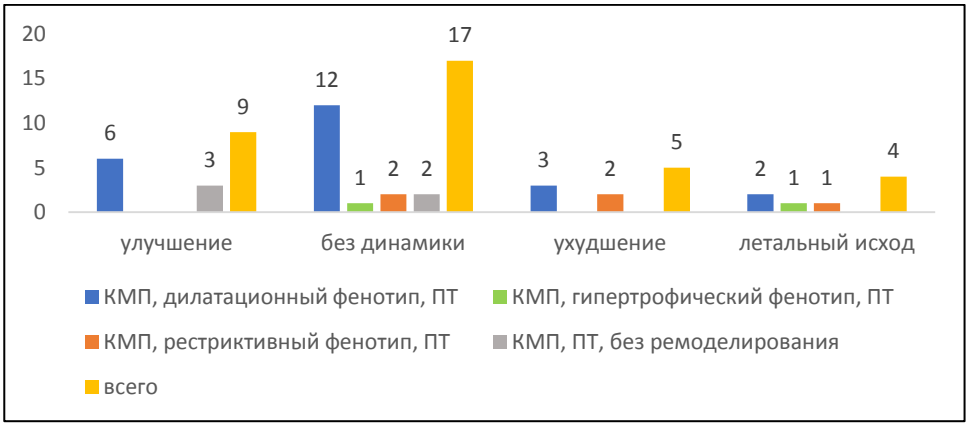


Рисунок 30. Исходы за время наблюдения в группе пациентов с КМП, ПТ в зависимости от фенотипа заболевания

В группе с клиническим улучшением по данным молекулярно-генетической диагностики у 7 детей выявлено по 1 нуклеотидному варианту в генах *MYH7*, *TTN* (в 2 случаях), *VCL*, *RBM20*, *DTNA*, *TPM1*; у 2 пациентов – по 2 варианта (*MYH7* и *VCL* у двух родных сестер). 2 (18%) нуклеотидных варианта описаны в базе HGMD как патогенные. Данные молекулярно-генетической диагностики пациентов с положительной клинической динамикой за время наблюдения, а также распределение генных мутаций по генам отражены на рисунках 31,32.

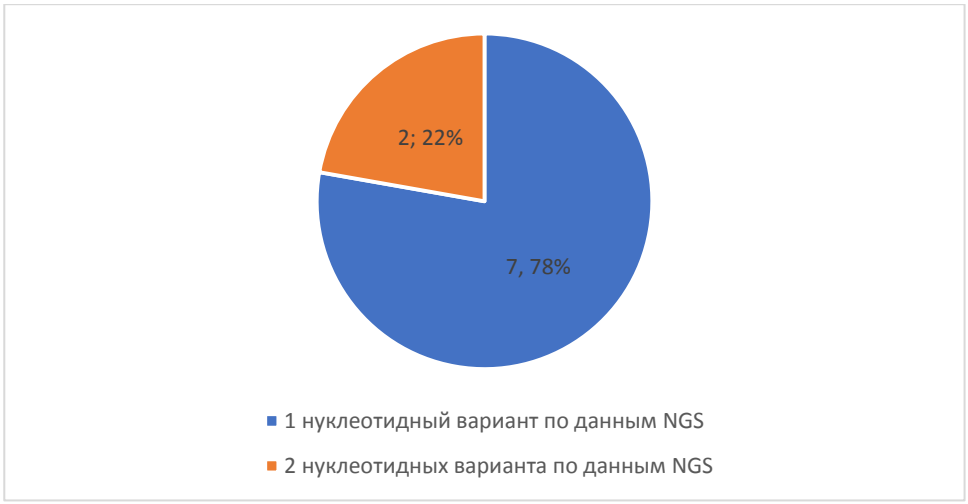


Рисунок 31. Доли пациентов с КМП, ПТ с положительной клинической динамикой за время наблюдения в зависимости от числа выявленных нуклеотидных вариантов (абсолютные значения и процентное соотношение)

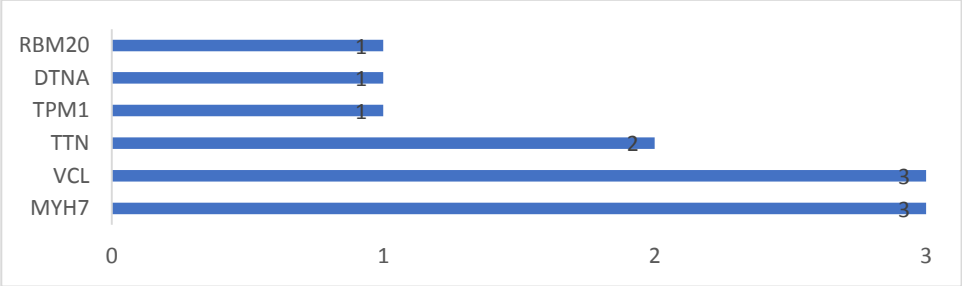


Рисунок 32. Распределение нуклеотидных вариантов в генах пациентов с КМП, ПТ с положительной клинической динамикой за время наблюдения

Наиболее часто у пациентов с КМП, ПТ и положительной динамикой за время наблюдения отмечены мутации в генах саркомеров, среди которых преобладали нуклеотидные варианты в генах *MYH7*. Распределение нуклеотидных вариантов в генах пациентов данной подгруппы представлено на рисунке 33.

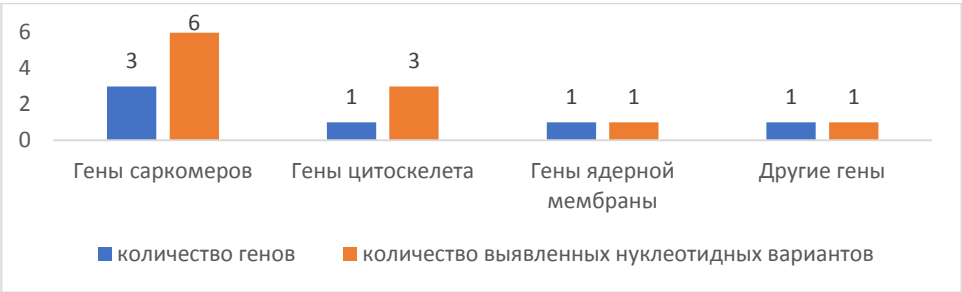


Рисунок 33. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по классам экспрессируемых белков в зависимости от их функциональной принадлежности у пациентов с КМП, ПТ с положительной клинической динамикой за время наблюдения

В 17 случаях значимой динамики в состоянии пациентов отмечено не было. У данных детей были выявлены нуклеотидные варианты в следующих исследованных генах кардиологической панели: у 13 пациентов – по одному варианту (в генах *MYH7* (в двух случаях), *TTN, RBM20, TPM1, SCN5A, TNNC1, KCNJ5, DES, MYBPC3, TNNT2, SOS1, ACTN2)* у 2 – два варианта (комбинации генов *MYH7+TPM1, MYH7+KCNQ1*), у 2 детей (1 – с рестриктивным фенотипом КМП и ПТ (в анамнезе – волнообразная смена фенотипа с гипертрофического варианта); 2 – дилатационный фенотип КМП, ПТ) по данным молекулярно-генетического исследования таргетных областей,

включенных в кардиологическую панель, клинически значимых нуклеотидных вариантов не обнаружено. 9 нуклеотидных вариантов (53%) – аннотированы в базе HGMD как патогенные варианты, 8 (47%) ранее не описаны.

Данные молекулярно-генетической диагностики пациентов с отсутствием значимой клинической динамики за время наблюдения, а также распределение мутаций в исследованных генах отражены на рисунках 34, 35.



Рисунок 34. Доли пациентов с КМП, ПТ без значимой клинической динамики за время наблюдения в зависимости от числа выявленных нуклеотидных вариантов (абсолютные значения и процентное соотношение)

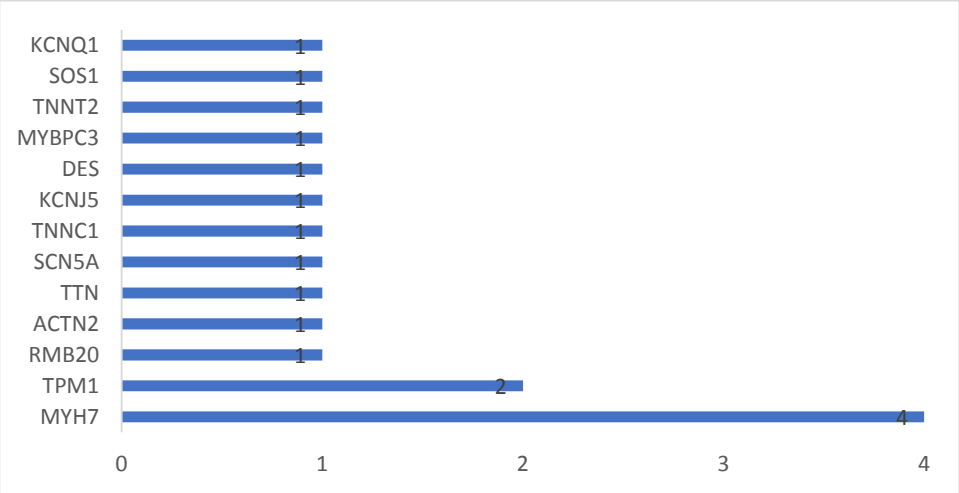


Рисунок 35. Распределение нуклеотидных вариантов, выявленных в генах пациентов с КМП, ПТ без значимой клинической динамики за время наблюдения

Среди пациентов с КМП, ПТ с отсутствием значимой клинической динамики за время наблюдения в ходе диагностики методом NGS чаще других

выявлялись нуклеотидные варианты в генах саркомеров: *TPM1*, *MYH7*. Данные молекулярно-генетической диагностики пациентов с отсутствием значимой клинической динамики за время наблюдения, а также распределение нуклеотидных замен по классам экспрессируемых белков в зависимости от их функциональной принадлежности отражены на рисунке 36.



Рисунок 36. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по классам экспрессируемых белков в зависимости от их функциональной принадлежности у пациентов с КМП, ПТ без значимой динамики за время наблюдения

В группе пациентов со значимым клиническим ухудшением за время динамического наблюдения у 5 детей обнаружено по одному нуклеотидному варианту в генах *RBM20*, *MYH6*, *LMNA*, *TNNT2*, *DES*. 3 выявленных нуклеотидных варианта не аннотированы в HGMD ранее, 2 из них оценены нами как варианты с неизвестной клинической значимостью. Данные молекулярно-генетической диагностики пациентов с отрицательной клинической динамикой за время наблюдения, а также распределение нуклеотидных замен по генам отражены на рисунках 37,38.



Рисунок 37. Распределение нуклеотидных вариантов, выявленных в генах пациентов с КМП, ПТ с клиническим ухудшением за время наблюдения

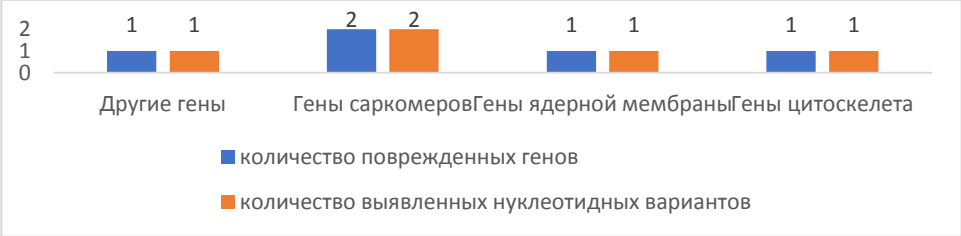


Рисунок 38. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по классам экспрессируемых белков в зависимости от их функциональной принадлежности у пациентов с КМП, ПТ с отрицательной динамикой за время наблюдения

Достоверной зависимости между количеством выявленных нуклеотидных вариантов и тяжестью течения заболевания определить не удалось, среди пациентов с летальным исходом у всех идентифицировано по 1 нуклеотидному варианту, 3 из них – в гене *MYH7*. Подробные данные о генетической причине заболевания у пациентов в зависимости от характера течения КМП представлены в таблице 35.

Таблица 35. События и исходы, отмеченные за время наблюдения в группе пациентов с КМП, ПТ, в зависимости от результатов молекулярно-генетической диагностики

	Клиническое улучшение состояния (n=9, 26%)	Отсутствие значимой динамики за время наблюдения (n=17, 49%)	Клиническое ухудшение состояния за время наблюдения (n=5, 14%)	Летальный исход (n=4, 11%)
1 нуклеотидный вариант	7 (73%)	13 (76%)	5 (100%)	4 (100%)
2 нуклеотидных варианта	2 (27%)	2 (12%)	-	-
Клинически значимых нуклеотидных вариантов не выявлено	-	2 (12%)	-	-

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние десятилетия не перестает расти интерес к некомпактной КМП: количество выявляемых случаев не только прогрессивно увеличивается, но и наблюдается широкая вариативность клинического течения заболевания от асимптомного до тяжелого, резистентного к проводимой медикаментозной терапии [10,13,35,107,111].

Для детской популяции характерен «волнообразный фенотип», при котором отмечается переход одного типа ремоделирования в другой, а также периоды улучшения и ухудшения систолической функции миокарда [163].

Широко обсуждаем вопрос о границе нормы и патологии относительно повышенной трабекулярности миокарда [2,50,197].

Единой классификации генетических состояний, приводящих к развитию НМ ЛЖ и ПТ в настоящее время нет. Доказано, что одни и те же нуклеотидные варианты могут приводить к различным фенотипическим проявлениям заболевания (как к КМП без ремоделирования, так и к сочетанию НМ и ПТ с дилатационным, гипертрофическим и рестриктивным фенотипом). Частота выявления генетической причины по данным разных авторов составляет около 30-50%, при этом различается характер наследования (описаны аутосомно-доминантные, Х-сцепленные и митохондриальные варианты) [115,148,169].

По данным проведенных зарубежных исследований, мутации саркомерных белков встречаются у 17-41% пациентов с некомпактной КМП [88,119], при этом внутри одной семьи нередко описана различная пенетрантность и экспрессивность мутаций с разнообразными клиническими проявлениями [169]. Особенно актуальным для педиатрической когорты является то, что НМ часто входит в качестве одного из проявлений различных синдромов (синдром делеции короткого плеча 1 хромосомы [20,69], синдром Сотоса [152], Нунан [195], болезни Данон [208], Андерсон-Фабри [120], метилмалоновой ацидурии и гомоцистеинурии [166], ряда других метаболических заболеваний [16,51,164,226]).

На момент проведения исследования в нашей стране отсутствовали публикации работ, посвященных генетической гетерогенности КМП с НМ и ПТ у детей, а, согласно исследованиям, проведенным в других странах, существуют значимые различия генетического фона и клинического течения при заболевании у представителей разных рас и возрастных групп [202]. Принимая во внимание многолетний опыт клиники по ведению пациентов с кардиомиопатиями, как с отягощенным, так и с неотягощенным семейным анамнезом, актуальность вопроса о генетической верификации диагноза и оценке клинических особенностей при данном заболевании становится очевидной. Целью проведения исследования являлось изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей КМП с НМ и ПТ у детей.

В исследование включено 70 пациентов (31 мальчик, 39 девочек) от 2 месяцев до 17 лет 10 месяцев, с периодичностью не менее 1 раза в 6 месяцев, обследованных в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2005 по 2019 год. В случае с 49 пациентами исследование носило не только проспективный характер, но также рестроспективную оценку историй болезней за период с 2005 года по 2016 год. Анализ семейной сегрегации нуклеотидного варианта, выявленного у ребенка в ходе молекулярно-генетического исследования, проведен в ДНК обоих родителей в 20 семьях, при этов в 13 семьях диагностирована КМП с НМ, в 7 – КМП с ПТ.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) пациенты были разделены на две группы. Значимых отличий по полу между группами нет, проверка проведена критерием Хи-квадрат Пирсона, $p=0,466$ ($p<0,05$). В первую группу включено 35 детей (50%) (13 (37%) мальчиков и 22 (63%) девочки), у которых по данным ЭхоКГ были выявлены признаки некомпактного миокарда (НМ) в соответствии с ультразвуковыми критериями T.K.Chin и R.Jenni (двухслойная структура миокарда с максимальным конечно-систолическим отношением некомпактного слоя к компактному>2, затекание крови в лакуны в режиме цветового допплеровского картирования) с или без ремоделирования сердца

(дилатационный, рестриктивный фенотипы). Во вторую группу включено 35 пациентов (44%) (18 (51%) мальчиков и 17 (49%) девочек), у которых по данным ЭхоКГ была выявлена повышенная трабекулярность (ПТ) миокарда левого желудочка (ЛЖ) без достижения критериев НМ. По данным ЭхоКГ повышенная трабекулярность выявлялась в области апекса и/или боковых, передних и задних стенок ЛЖ, с недостаточной визуализацией соотношения некомпактного слоя к компактному или с соотношением менее 2. В данной группе пациентов также отмечалось отсутствие или наличие ремоделирования сердца (дилатационный, рестириктивный, гипертрофический фенотипы). Критериями исключения являлись КМП с различными фенотипами ремоделирования без признаков НМ и ПТ, КМП с НМ и признаками синдромальных заболеваний (синдром Барта – мальчики с мышечной гипотонией, нейтропенией и НМ, синдром 1p36 – дети обоего пола с сочетанием КМП с НМ и множественных врожденных пороков развития, фенотипическими особенностями, задержкой психомоторного и речевого развития, судорожного синдрома) и изолированные клапанные пороки сердца, приводящие к вторичной гипертрофии миокарда без признаков гипертрабекулярности.

В каждой группе проводился тщательный анализ семейного анамнеза на основе опроса пациентов и его законных представителей и оценки предоставленной медицинской документации. Семейный анамнез считался отягощенным в случае наличия у родственников пробанда любого фенотипа КМП, а также случаев внезапной смерти лиц до 30 лет. В группе с НМ отягощенная наследственность отмечена у 37%, в группе с ПТ – у 54%, при этом в связи с семейным анамнезом обследовано 3 пациента с КМП, НМ и 4 пациента с КМП, ПТ (8,5% и 11% соответственно). Средний возраст выявления патологии у пациентов с КМП и НМ, обследованных в связи с отягощенной наследственностью, был значительно ниже (2,7±1,5 месяца), чем остальных пациентов этой группы.

Диагностические методы исследования включали в себя: сбор анамнестических данных (опрос ребенка, его законных представителей, оценка предоставленной медицинской документации из сторонних учреждений), составление генеалогических схем с прицельным анализом семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, лабораторные (измерение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида) и инструментальные методы исследования (ЭхоГ, ЭКГ, ХМ ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки – всем пациентам; МРТ сердца с внутривенным контрастированием – по показаниям). Все пациенты обязательно осматривались совместно с клиническим генетиком для оценки количества стигм дизэмбриогенеза и индивидуального подбора объёма молекулярно-генетической диагностики.

До госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России признаки НМ были обнаружены менее чем у четверти пациентов в группе с НМ (23%), у большей части была диагностирована кардиомиопатия с различными варинтами ремоделирования сердца (дилатационный – 46%, гипертрофический – 6%, рестриктивный – 2,5%). 20% детей по месту жительства был выставлен диагноз острого миокардита, а 1 ребенок наблюдался по поводу нарушения ритма сердца. У пациентов с КМП, ПТ при поступлении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России среди направляющих диагнозов также лидировала кардиомиопатия с различными фенотипами ремоделирования (дилатационный – 43%, гипертрофический – 11%, рестриктивный – 3%), в 28% случаев диагностирован острый миокардит. НМ и ПТ заподозрена только у двух детей, у одного ребенка ПТ расценена как объёмное образование сердца.

У пациентов с КМП, НМ патология сердца диагностировалась в несколько более раннем возрасте (24.8±38.7 месяцев, медиана 4 месяцев), чем у пациентов с КМП, ПТ (38±52 месяцев, медиана 6 месяцев), однако статистически достоверной разницы по данному параметру не выявлено (сравнение средних проведено с помощью критерия Стьюдента, p=0,174 – нет статистически значимых различий). Вышеизложенное вероятно влияло на

более раннее направление на госпитализацию в профильное кардиологическое отделение (средний возраст на момент первого поступления в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России детей с КМП и НМ составил 39±50.96 месяцев, медиана 12 месяцев, с КМП и ПТ – 52±56 месяца, медиана 21 месяц, p=0,153).

Характер выявления КМП значимо в обеих группах не отличался: при плановом обследовании патология миокарда выявлялась с сопоставимой частотой (при НМ в 34% случаев, при ПТ – в 31%, p=0,569), почти у трети пациентов дебют сопровождался клиническими проявлениями ХСН, требовавшими госпитализации в стационар (28% - при НМ, 34% - при ПТ, p=303). Связь дебюта КМП с инфекционными заболеваниями родители отмечали практически с одинаковой частотой (23% среди пациентов с КМП, НМ, 17% среди пациентов с КМП, ПТ, p=0,550). Внутриутробно заболевание заподозрено в 2 случаях у детей с НМ и в 3 – с ПТ, у всех отмечен дилатационный фенотип ремоделирования.

По данным литературы внутриутробный дебют КМП ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и тяжелым течением заболевания [15], что наблюдалось и в нашем исследовании. В двух случаях пациентам потребовалась хирургическая коррекция тотальной НМК, резистентной к медикаментозной терапии, одному мальчику – хирургическая коррекция сопутствующего ВПС (ДМПП), одной девочке – установка бивентрикулярного ЭКС по поводу внутриутробно развившейся АВ-блокады 3 степени. Из 5 детей с внутриутробным дебютом некомпактной КМП за 3 года наблюдения у 1 девочки с отягощенным семейным анамнезом зафикисирован летальный исход в раннем возрасте.

При первичной госпитализации пациенты и родители предъявляли неспецифические жалобы с сопоставимой частотой, с незначительным преобладанием – у пациентов с КМП, НМ (на повышенную утомляемость (91% - у пациентов с НМ, 83% - у пациентов с ПТ), снижение толерантности к физическим нагрузкам (86% - у пациентов с НМ, 77% - у пациентов с ПТ),

повышенную потливость (71% у пациентов с НМ, 60% - у пациентов с ПТ), снижение аппетита (29% у пациентов с НМ и 34% у детей с ПТ), и деформацию грудной клетки (31% и 34% соответственно)). При НМ чаще отмечалась задержка психомоторного развития (14% - при НМ, 8% - при ПТ), при этом отставание в физическом развитии в обеих группах встречалась примерно у четверти детей (25% у пациентов с НМ, 28% - у пациентов с ПТ). В 2 раза чаще КМП сопровождались болью в животе с тошнотой и рвотой у детей с НМ (17%), чем у детей с ПТ (6%). Ощущения сердцебиения и/или перебоев сердечного ритма (20% и 14% соответственно) и синкопальные состояния (11% и 8%) беспокоили с сопоставимой частотой.

Суммарные результаты оценки значения Хи-квадрата критерия Пирсона для субъективных признаков заболевания у пациентов с некомпактной кардиомиопатией отражены в таблице 36.

Таблица 36. Значения Хи-квадрата критерия Пирсона для субъективных признаков заболевания у пациентов с КМП, НМ и КМП, ПТ

Субъективные признаки заболевания	КМП, НМ, n=35		КМП, ПТ, n=35		Значение Хи-квадрата критерия Пирсона (p<0,05)
	Абс	%	Абс	%	
Повышенная утомляемость	32	91	29	83	0,284
Снижение толерантности к нагрузкам	30	86	27	77	0,356
Боли в животе, тошнота, рвота	6	17	2	6	0,133
Снижение аппетита	10	29	12	34	0,607
Повышенная потливость	25	71	21	60	0,314
Ощущение сердцебиения и/или перебоев в ритме сердца	7	20	5	14	0,526
Отставание в физическом развитии	9	25	10	28	0,788
Отставание в психо-моторном развитии	5	14	3	8	0,452
Деформация грудной клетки	11	31	12	34	0,799
Синкопе	4	11	3	8	0,690

Пациентов с рестриктивным фенотипом КМП, НМ беспокоили только неспецифические жалобы (повышенная утомляемость и потливость, сниженная толерантность к физическим нагрузкам), в то время как у детей с КМП, рестриктивным фенотипом, ПТ в 3 случаях (8%) отмечены синкопальные состояния. При анализе жалоб пациентов с дилатационным фенотипом ремоделирования с НМ и ПТ несколько чаще отмечены жалобы на снижение

толерантности к физическим нагрузкам при КМП с НМ (93% при НМ и 69% при ПТ, p=0,03), по частоте встречаемости других жалоб статистически достоверных отличий не получено. Суммарные результаты оценки значения Хи-квадрата критерия Пирсона для субъективных признаков заболевания у пациентов с дилатационным фенотипом некомпактной кардиомиопатии отражены в таблице 37.

Таблица 37. Значения Хи-квадрата критерия Пирсона для субъективных признаков заболевания у пациентов дилатационным фенотипом некомпактной КМП

Субъективные признаки заболевания у пациентов с КМП, НМ и КМП, ПТ	КМП, НМ, дилатационный фенотип, n=28		КМП, ПТ, дилатационный фенотип, n=23		Значение Хи-квадрата критерия Пирсона (p<0,05)
	Абс	%	Абс	%	
Повышенная утомляемость	26	93	17	74	0,064
Снижение толерантности к физическим нагрузкам	26	93	16	69	0,03
Боли в животе, тошнота, рвота	5	18	2	9	0,344
Снижение аппетита	7	25	10	43	0,164
Повышенная потливость	20	71	13	56	0,268
Ощущение сердцебиения и/или перебоев в ритме сердца	6	21	2	9	0,213
Отставание в физическом развитии	8	29	7	30	0,884
Отставание в психо-моторном развитии	3	11	3	13	0,797
Деформация грудной клетки	8	28	8	35	0,634
Синкопе	3	11	-	-	0,106

При анализе данных клинического осмотра при первичной госпитализации в стационар ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России отмечено статистически значимое отличие между частотой выявления мышечной гипотонии у пациентов с КМП, НМ (23%) и КМП, ПТ (6%), p=0,04. Сравнение данных клинического осмотра у пациентов представлено в таблицах 38, 39.

Таблица 38. Значения Хи-квадрата критерия Пирсона для объективных данных клинического осмотра у пациентов с КМП, НМ и КМП, ПТ

Данные объективного осмотра	КМП, НМ, n=35		КМП, ПТ, n=35		Значение Хи-квадрата критерия Пирсона (p<0,05)
	Абс	%	Абс	%	
Бледность кожи	28	80	30	86	0,324
«Мраморность» кожи	10	28	15	43	0,212
Периорбитальные тени	30	86	27	77	0,356
Центральный цианоз	27	77	28	80	0,771
Хрипы в легких	7	20	7	20	1,000
Одышка	14	40	13	37	0,806
Тахикардия	25	71	19	54	0,138
Глухие тоны сердца при аускультации	28	80	29	83	0,759
Расширение перкуторных границ относительной тупости сердца	30	86	25	71	0,145
Мышечная гипотония	8	23	2	6	0,04
Гепатомегалия	26	74	22	63	0,303
Отечный синдром	2	5	3	9	0,643
Систолический шум при аускультации	33	95	35	100	0,151
Брадикардия	2	6	2	6	1,000
Спленомегалия	2	6	2	6	1,000
Акцент второго тона при аускультации	1	3	5	14	0,088

Таблица 39. Значения Хи-квадрата критерия Пирсона для объективных данных клинического осмотра у пациентов с дилатационным фенотипом некомпактной КМП

Данные объективного осмотра	КМП, НМ, дилатационный фенотип; n=28		КМП, ПТ, дилатационный фенотип, n=23		Значение Хи-квадрата критерия Пирсона (p<0,05)
	Абс	%	Абс	%	
Бледность кожи	22	78	19	83	0,718
«Мраморность» кожи	8	28	12	52	0,086
Периорбитальные тени	24	86	19	83	0,762
Центральный цианоз	23	82	18	78	0,728
Хрипы в легких	6	21	6	26	0,696
Одышка	12	43	11	48	0,723
Тахикардия	21	75	13	57	0,164
Глухие тоны сердца при аускультации	24	86	18	78	0,487
Расширение перкуторных границ относительной тупости сердца	27	96	22	96	0,887
Мышечная гипотония	5	18	2	8	0,344
Гепатомегалия	20	71	14	61	0,426
Отечный синдром	2	7	2	8	0,837
Систолический шум при аускультации	27	96	23	100	0,360
Брадикардия	1	3	-	-	0,360
Спленомегалия	2	7	1	4	0,673

У большинства детей с КМП, НМ отмечались клинические признаки соответствующик стадии ХСН 2А (85%), при этом ни у одного ребенка не было обнаружено клинических проявлений в соответствии с 1 стадией. При КМП, ПТ в 14,3% случаев выявлена ХСН 1 стадии, а ХСН 2А стадии была характерна для 60% пациентов. Частота ХСН 1 ст. и ХСН 2А ст. между группами статистически различалась (p=0,020 и p=0,029 соответственно) (таблица 40).

Таблица 40. Значения Хи-квадрата критерия Пирсона для стадий ХСН у пациентов с КМП, НМ и КМП, ПТ

	КМП, НМ, n=35		КМП, ПТ, n=35		Значение Хи-квадрата критерия Пирсона (p<0,05)
	Абс	%	Абс	%	
ХСН 1 ст.	-	-	5	14.3	0,020
ХСН 2А ст.	30	85	21	60	0,029
ХСН 2Б ст.	4	12	8	22.8	0,324
ХСН 3 ст.	1	3	1	2.9	1,000

Более тяжелое течение ХСН было характерно для пациентов с дилатационным фенотипом ремоделирования, что соответствует данным литературы [108]. У пациентов с КМП, дилатационным фенотипом, ПТ чаще, чем у пациентов с КМП, дилатационным фенотипом, НМ отмечалась ХСН 1ст. (p=0,049), ХСН2А ст. более характерна для пациентов с дилатационным фенотипом и НМ (p=0,009) (таблица 41).

Таблица 41. Значения Хи-квадрата критерия Пирсона для стадий ХСН у пациентов сдилатационным фенотипом некомпактной КМП

	КМП, НМ, дилатационный фенотип, n=28		КМП, ПТ, дилатационный фенотип, n=23		Значение Хи-квадрата критерия Пирсона (p<0,05)
	Абс	%	Абс	%	
ХСН 1 ст.	-	-	3	13,1	0,049
ХСН 2А ст.	24	85	12	52,2	0,009
ХСН 2Б ст.	4	15	7	30,4	0,163

Характерный для детей волнообразный фенотип заболевания с переходом одного типа ремоделирования в другой, а также с периодами улучшения и ухудшения систолической функции [108,163], выявлен в группе пациентов с КМП, НМ у 5 детей (14%), в группе с КМП, ПТ – у 6 пациентов (17%).

Нарушения ритма сердца и проводимости одинаково часто регистрировались и у пациентов с КМП, НМ, и у пациентов с КМП, ПТ (88% и 83% соответственно, p=0,293), средняя частота соответствует данным литературы [95,218].

В нашем исследовании хроническая суправентрикулярная тахикардия и антидромная тахикардия отмечена только у двух пациентов с дилатационным фенотипом КМП, НМ. АВ-блокада 3 степени зафиксирована в 2 случаях, хотя есть данные в ряде публикаций, что примерно у четверти пациентов с НМ встречаются суправентрикулярные аритмии, в том числе фибрилляция и трепетание предсердий, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия и полная АВ-блокада [95,173]. Такое различие может быть обусловлено как медикаментозной антиаритмической терапией, которую получали многие пациенты (40% в группе пациентов с КМП, НМ и 24% в группе пациентов с КМП, ПТ), так и возможно преходящим характером нарушения ритма, не зарегистрированным во время 24-часового мониторинга ЭКГ по Холтеру (длительное мониторирование с применением имплантируемых кардиомониторов у пациентов не проводилось).

Дельта-волна на ЭКГ отмечена в обеих группах больше чем у половины пациентов (57% при НМ и 54% при ПТ), но по данным литературы полноценный синдром WPW у взрослых, требующий РЧА, встречается не более чем в 2% случаев [153], при этом для детей феномен WPW более характерен [95,109,150].

Желудочковые нарушения ритма чаще регистрировались у пациентов с КМП, ПТ, чем при НМ (12% и 9% соответственно), однако оставались ниже заявленных в ряде зарубежных работ (4-29%) [32,49,61,130,214].

Суммарные данные значения Хи-квадрата критерия Пирсона по частоте встречаемости различных нарушений ритма и проводимости у пациентов с некомпактной кардиомиопатией и отдельно при дилатационном фенотипе заболевания отражены в таблицах 42,43.

Таблица 42. Значения Хи-квадрата критерия Пирсона нарушений ритма у пациентов с КМП, НМ и КМП, ПТ

Нарушение ритма сердца и проводимости	КМП, НМ, n=35		КМП, ПТ; n=35		Значение Хи-квадрата критерия Пирсона (p<0,05)
	Абс	%	Абс	%	
Феномен предвозбуждения миокарда желудочков • Дельта-волна • Укорочение интервала PQ	20 1	57 3	19 1	54 3	0,667 1,000
Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	10	29	11	31	0,794
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	1	3	-	-	0,314
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	2	6	-	-	0,151
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	-	-	1	3	0,314
Суправентрикулярная экстрасистолия	2	6	-	-	0,151
ЖЭС 1 градации по Lown	1	3	1	3	1,000
ЖЭС 3 градации по Lown	2	6	-	-	0,151
ЖЭС 4 градации по Lown	-	-	3	9	0,077
АВ-блокада 1 степени	1	3	2	6	0,555
АВ-блокада 3 степени	2	6	-	-	0,151
Синдром слабости синусового узла	1	3	-	-	0,314
Антидромная тахикардия	1	3	-	-	0,314
Хроническая суправентрикулярная тахикардия	1	3	-	-	0,314

Таблица 43. Значения Хи-квадрата критерия Пирсона нарушений ритма у пациентов дилатационным фенотипом некомпактной КМП

Нарушение ритма сердца и проводимости	КМП, НМ, дилатационный фенотип; n=28		КМП, ПТ, дилатационный фенотип; n=23		Значение Хи-квадрата критерия Пирсона (p<0,05)
	Абс	%	Абс	%	
Феномен предвозбуждения миокарда желудочков • Дельта-волна • Укорочение интервала PQ	16 1	57 4	13	56	0,472 0,360
Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	9	32	3	12	0,110
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	1	4	-	-	0,360
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	2	8	-	-	0,191
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	-	-	1	4	0,265
Синдром слабости синусового узла	1	4	-	-	0,360
ЖЭС 1 градации по Lown	1	4	-	-	0,360
ЖЭС 3 градации по Lown	2	8	-	-	0,191
ЖЭС 4 градации по Lown	-	-	3	12	0,05
АВ-блокада 1 степени	1	4	2	8	0,439
АВ-блокада 3 степени	1	4	-	-	0,360
Антидромная тахикардия	1	4	-	-	0,360
Хроническая суправентрикулярная тахикардия	1	4	-	-	0,360

По данным ЭхоКГ у пациентов с дилатационным фенотипом некомпактной КМП отмечено статистически значимое уменьшение размеров КДР ЛЖ и улучшение сократительной способности миокарда в течение 1 года. При оценке динамики уровня NT-proBNP как маркера ХСН в течение 1 года отмечено статистически значимое снижение уровня NT-proBNP у пациентов с КМП, дилатационным фенотипом, ПТ. У детей с КМП, дилатационным фенотипом, НМ отмечена тенденция к снижению уровня NT-proBNP однако при сравнении показателей статистически достоверных различий выявить не удалось (p=0,088), что может быть обусловлено как небольшой выборкой и наличием в ней тяжелых пациентов с выраженной ХСН, рефрактерной к медикаментозной терапии, так и непродолжительным сроком наблюдения. Исходный уровень NTproBNP сопоставим у пациентов с НМ (821 ±1384, ИКР – 120-963, Me 443 пг/мл) и ПТ (2060±3002, Me 380 пг/мл, ИКР 169-2985), p=0,664.

Сочетание некомпактной КМП (с НМ и ПТ) с ВПС по нашему наблюдению обнаружено у 10% пациентов, что подтверждает данные о высокой частоте комбинации этих нозологий в детской популяции [191].

В нашем исследовании тромбоэмболические события были редкими и отмечены только в двух клинических случаях у детей с КМП, дилатационным фенотипом и ПТ (2,5% от общего числа пациентов, 5,5% от числа пациентов с КМП, ПТ), что соответствует данным других авторов о том, что тромбоэмболия не является основным клиническим проявлением некомпактной КМП у детей, в отличии от взрослых пациентов [32,61,218]. На момент тромбоэмболии оба пациента не получали антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию и имели выраженную систолическую дисфункцию с ФВ<35%. Вышеуказанные параметры рассматриваются в настоящее время как предикторы развития тромбоэмболических осложнений [130].

Молекулярно-генетическая диагностика проводилась методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру с использованием панели, разработанной в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, представленной в виде библиотеки из 81 гена, мутации в которых по данным литературы ассоциированы с развитием заболеваний сердца, сопровождающихся ХСН и нарушением ритма и проводимости.

При использовании вышеуказанного метода у девочки с КМП НМ, дилатационным фенотипом был заподозрен синдром Альстрема. Это заболевание характеризуется сочетанием КМП, эндокринологических расстройств, задержки нервно-психического развития и патологии зрительного аппарата. Клинически у ребенка на момент дебюта гемодинамических расстройств (в 3 месяца) ярких фенотипических черт не отмечено, однако по мере взросления в ходе динамического наблюдения в возрасте старше 1 года стали появляться характерные особенности – избыточный вес, гиперметропия высокой степени, гиперметропический астигматизм, горизонтальный нистагм, светобоязнь. При проведении секвенирования обнаружены делеция в 5 экзоне гена *ALMS1 c.1196_1202del* в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.T399Lfs*11*; дупликация в 8 экзоне гена *ALMS1 c.3353_3354dup* в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.A1119Rfs*3*. Есть мнение, что в отсутствие КМП синдром Альстрема маловероятен, поскольку дебют со стороны сердца характерен в раннем возрасте [141], другие исследователи полагают, что КМП может развиться в течение жизни и, кроме того, может спонтанно исчезать [136136]. В нашем наблюдении отмечен ранний дебют КМП с клиники выраженной ХСН 2Б ст. с положительной динамикой на фоне стандартной медикаментозной терапии и значимым улучшением сократительной способности миокарда. При этом развитие некомпактной КМП (в 3 месяца) предшествовало другим клиническим симптомам заболевания, которые постепенно проявлялись после первого года жизни (ожирение, нистагм, светобоязнь).

В результате молекулярно-генетического исследования у пациентов с КМП, НМ выявлено 38 нуклеотидных вариантов в 17 генах, при КМП, ПТ – 33 нуклеотидных варианта в 17 генах. В группе детей с КМП, НМ доля

нуклеотидных вариантов, описанных в мировой литературе как вызывающих заболевание, составила 26% (10), с КМП, ПТ – 42% (14). Анализ нуклеотидных вариантов при помощи российского Руководства по интерпретации данных ДНК человека у пациентов с КМП, НМ показал, что 71% вариантов (20) оценены как варианты с неопределенным клиническим значениям, доля патогенных (5) и вероятно патогенных вариантов (3) составила по 18% и 11% соответственно. Среди ранее неописанных нуклеотидных вариантов у детей с КМП, ПТ 63% (12) также оценены как варианты с неизвестной клинической значимостью, 26% нуклеотидных вариантов (5) интерпретированы как патогенные, 2 нуклеотидных варианта (11%) – как вероятно патогенные. Таким образом, почти в половине случаев у пациентов с КМП, НМ (17 детей – 49%) были идентифицированы ранее описанные нуклеотидные варианты, вызывающие болезнь, и новые, оцененные как патогенные или вероятно патогенные (всего 18 нуклеотидных вариантов – 47%). В 63% случаев (22 ребенка) у пациентов с КМП, ПТ были выявлены нуклеотидные варианты, ранее описанные в HGMD, и новые патогенные (всего 21 нуклеотидный вариант – 64%).

Использование кардиопанели не выявило клинически значимых мутаций у 3 детей с КМП и НМ и у 2 детей в группе с КМП и ПТ. Кроме того, в двух случаях вопрос о верификации диагноза остается спорным: у ребенка с КМП и НМ выявленный нуклеотидный вариант не объясняет основное заболевание (КМП) – обнаружен нуклеотидный вариант в гене, характерном для нарушений ритма *KCNQ1*), – и не отмечены мутации в генах, ассоциированных с развитием КМП. Аналогичная ситуация наблюдается у одного ребенка с дилатационным фенотипом КМП и ПТ (выявлен 1 нуклеотидный вариант в гене *KCNJ5*). С целью обнаружения патогенных вариантов генома в генах, не включенных в кардиологическую панель, показано исследование полного экзома. Подобные исследования позволяют открывать новые гены, ответственные за развитие редких болезней, особенно это актуально для КМП, генетический полиморфизм которых постоянно пополняется. При этом биоинформатический анализ

данных массового параллельного секвенирования приобретает особую значимость, так как некорректная интерпретация неописанных ранее вариантов может свести к минимуму смысл проведения исследования.

В обеих группах преобладали пациенты с 1 (71% при НМ и 83% при ПТ) и 2 выявленными нуклеотидными вариантами (14% при НМ и 11% при ПТ). У 1 ребенка с КМП, НМ, дилатационным фенотипом ремоделирования обнаружено 3 нуклеотидных варианта, 2 из которых описаны как патогенные (*TPM1 c.725C>T, JUP c.526C>T),* 1 оценен как вариант с неизвестной клинической значимостью (*ACTN2 c.1341C>A).* У другого пробанда с КМП, НМ без ремоделирования также выявлено 3 нуклеотидных варианта (*MYPN c.2150C>T, CACNB2 c.1642G>A, TLL1 c.2366A>G*), все они оценены как варианты с неизвестной клинической значимостью.

НМ ассоциирован с большим количеством генов, включающих в себя все гены, характерные для формирования других фенотипов КМП: гены саркомерных белков, Z-диска, цитоскелетных белков и митохондриальные нарушения [94]. По данным нашего исследования наиболее часто в обеих группах повреждались гены саркомеров (по 58%). В группе с НМ отмечено вовлечение генов Z-диска (8%) и десмосом (5%). Несколько чаще вовлечение генов ядерной мембраны, цитоскелета и других генов встречались у пациентов с КМП и ПТ (6%, 15%, 12%), чем при КМП и НМ (3%, 8%, 10% соответственно). Принимая во внимание широту используемой кардиологической панели (81 ген) отмечен высокий уровень выявления мутаций в генах ионных каналов (8% при НМ и 9% при ПТ), ассоциированных с развитием различных нарушений ритма сердца и проводимости, а также в других генах (10% при НМ и 12% при ПТ), мутации в которых ответственны за развитие заболеваний сердца, сопровождающихся развитием ХСН. Большая панель генов имеет преимущество в повышении вероятности установления этиологии у пациентов со смешанными фенотипами и при отсутствии патогномоничных признаков синдромальных заболеваний [144], что особенно

важно, учитывая возраст пациентов, включенных в исследование, и возможность более поздней реализации клинических признаков заболевания.

Мутации целого ряда генов описаны при различных фенотипах КМП (дилатационном, гипертрофическом, рестриктивном, некомпактном миокарде левого желудочка), в том числе одни и те же нуклеотидные варианты могут вызывать разные клинические проявления в семейных случаях, что может быть связано с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью выявленных мутаций [169]. У пациентов с КМП, НМ идентифицровано 10 ранее описанных патогенных нуклеотидных вариантов, у пациентов с КМП, ПТ – 14, при этом в ряде случаев мы видели характер течения заболевания аналогичный описанным в литературе, а в других отличались как фенотипы ремоделирования, так и тяжесть клинических проявлений. Критическим переходом для специалистов практической медицины в области заболеваний сердечно-сосудистой системы стало принятие семьи как единицы для оказания помощи, что помогает разобраться в патогенности выявленных вариантов, пенетрантности, возрасте дебюта заболевания, плейотропных эффектах и вариантах клинического проявления болезни [169].

В ряде исследований, в частности Hoedemaekers, отмечена высокая доля пациентов с двумя мутациями в генах саркомеров — 9% [88]. В нашем исследовании под наблюдением находилась пациентка, у которой по результатам молекулярно-генетической диагностики выявлены три нуклеотидных варианта с поражением генов саркомеров, десмосомы и Z-диска (клинический пример 1).

Клинический пример 1. Случай КМП, НМ, дилатационного фенотипа у пациентки с сочетанием трех нуклеотидных вариантов (с поражением гена саркомера, десмосомы и цитоскелета).

У девочки Х., 13.09.2015 г.р., с неотягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, в 3 месяца при плановом осмотре выявлено тахипноэ, тахикардия, резкая приглушенность сердечных тонов. По

результатам обследования, проведенного по месту жительства, диагностирована дилатационная кардиомиопатия (ФВ 32%, Z-score КДР ЛЖ 5,2). В 4 месяца госпитализирована в стационар нашего Центра в тяжелом состоянии. При осмотре отмечена одышка до 62/мин, выбухание области сердца с расширением перкуторных границ, аускультативно первый тон сердца глухой, тахикардия до 150/мин в покое, гепатомегалия до 2 см. По ЭхоКГ отмечена выраженная дилатация ЛЖ (Z-score КДР 6,3) с выраженным снижением систолической функции (ФВ по Тейхольцу 27%, по Симпсону 10%), некомпактный миокард с соотношением некомпактного слоя к компактному более 3 (рис. 39), по рентгенограмме – кардиомегалия с КТИ 78% (рис. 40).

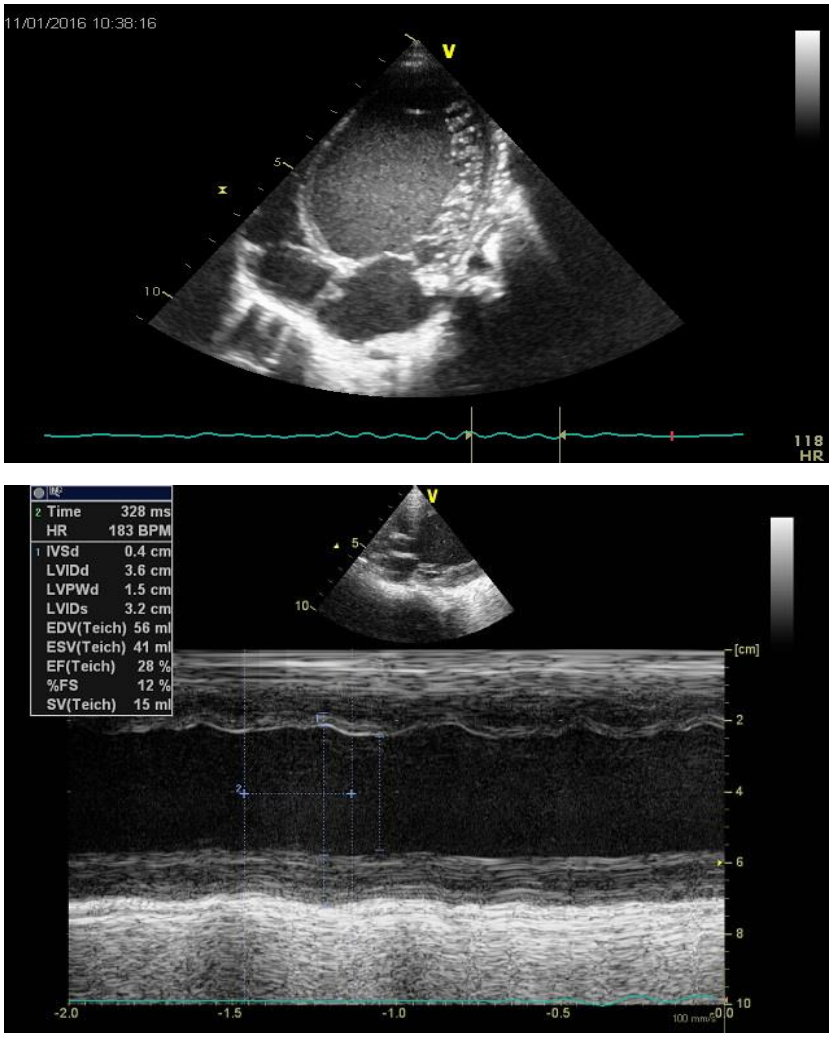


Рисунок 39. Эхокардиограмма пациентки Х. (4-х камерная позиция и М-режим)

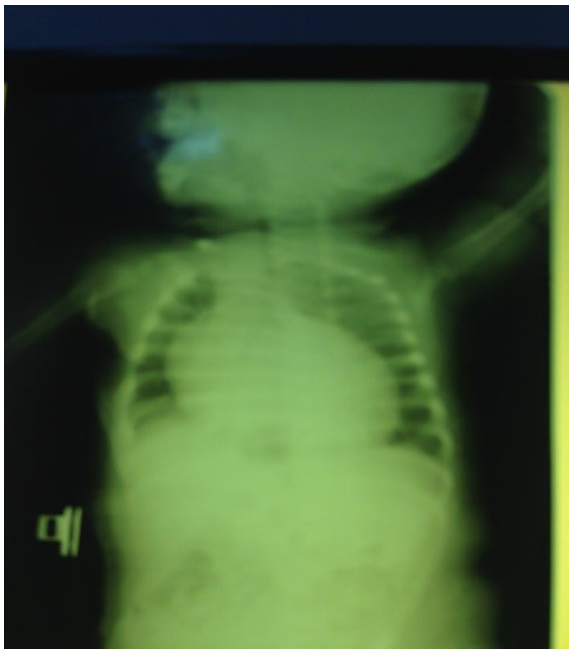


Рисунок 40. Рентгенограмма грудной клетки пациентки Х. в прямой проекции

По данным ЭКГ выявлен синусовый ритм с ЧСС 125/мин, перегрузка миокарда ЛЖ, неспецифическая внутрижелудочковая блокада, выраженные нарушения процесса реполяризации (рис. 41).

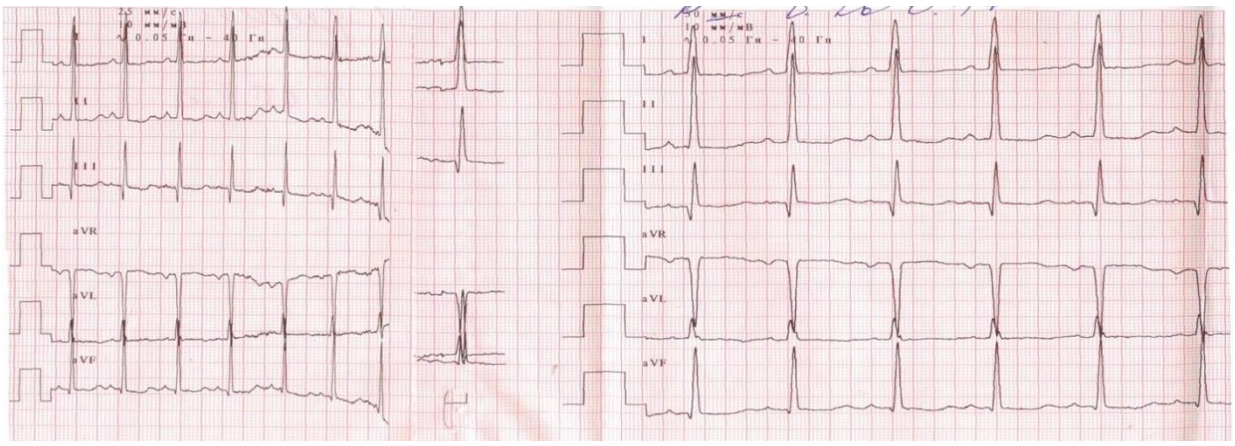


Рисунок 41. Электрокардиограмма пациентки Х.

При последующем динамическом наблюдении на фоне проводимой терапии ХСН состояние без существенной динамики, проводилась коррекция дозировок диуретиков, бета-блокаторов, иАПФ в расчете на килограмм массы тела. Коррекцию терапии переносила удовлетворительно.

Выставлен диагноз «Кардиомиопатия, некомпактный миокард, дилатационный фенотип. Внутрижелудочковая асинхрония. Нарушение

проводимости сердца: феномен WPW. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада. ХСН 2А ст. ФК II по Ross».

По результатам молекулярно-генетического обследования выявлено сочетание нуклеотидных вариантов в генах саркомера, цитоскелета и десмосомы. Патогенный вариант с.725C>T гена TPM1 [202] описан у пациентов с дилатационным фенотипом КМП и встречался в нашем клиническом исследовании в другой семье. Патогенный вариант с.526C>T в гене JUP, приводящий к аминокислотному варианту p.R176W, идентифицирован у больных рестриктивной КМП [122]. У девочки Х. обнаружен также новый вариант с неизвестной клинической значимостью с.1341C>A в гетерозиготном состоянии в 12 экзоне гена ACTN2. Вероятно, сочетание поражения генов разных групп привело к тяжелому клиническому течению КМП, что отмечено в ранее проведенных исследованиях у пациентов с гипертрофическим фенотипом КМП [62]. Генеалогическое древо семьи представлено на рисунке 42.

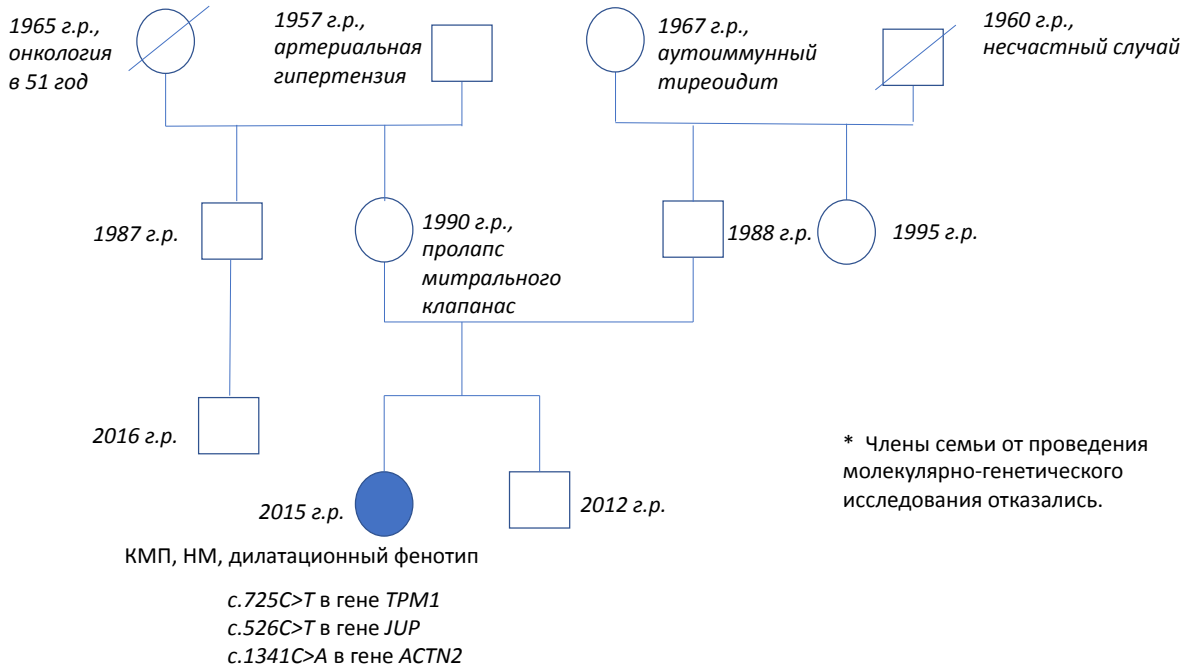


Рисунок 42. Генеалогическое древо семьи Х.

Прогностически неблагоприятным является обнаружение двух мутаций в генах саркомерных белков (в том числе, *MYH7* и *MYBPC3*) при гипертрофическом фенотипе [62]. В клиническом примере 2 демонстрируется

сочетание двух нуклеотидных вариантов в разных генах при дилатационном фенотипе КМП с НМ.

Клинический пример 2. Случай КМП, НМ, дилатационного фенотипа у пациентки с сочетанием поражения саркомерного гена и гена Z-диска, участвующего в сборке саркомерных белков [83] (TCAP, ACTC1).

У девочки Д., 22.02.2010 г.р., с отягощенным семейным анамнезом (у матери – НМ левого желудочка, у старшего брата – дилатационный фенотип КМП, НМ), дебют заболевания произошел в 7 месяцев с клиники ХСН после перенесенного бронхита. По результатам обследования выявлена дилатация левых (Z-score КДР ЛЖ 9,2, ЛП 28х36 мм) и правых отделов (ПЖ 11 мм, ПП 27 х 18 мм), сниженная ФВ (по Тейхольцу 25%), НМ; НМК 3-4 степени, НТК 2-3 степени, легочная гипертензия (48 мм рт.ст.) (рисунок 43), по рентгенограмме – кардиомегалия (рисунок 44).

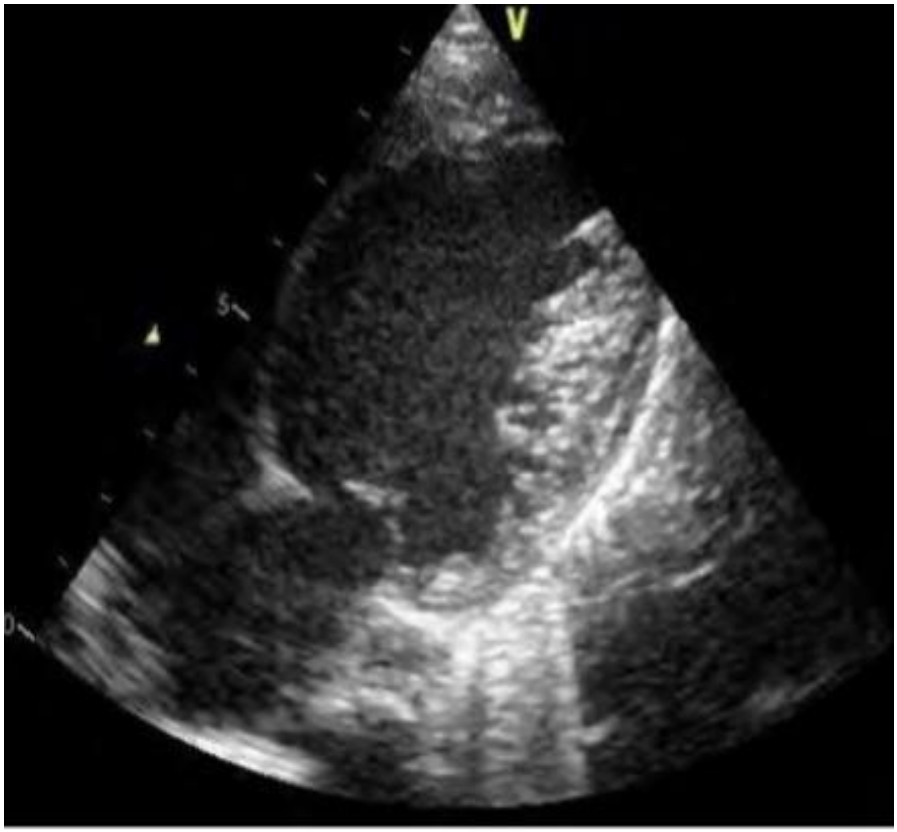


Рисунок 43. Эхокардиограмма пациентки Д. в 4-хкамерной позиции.

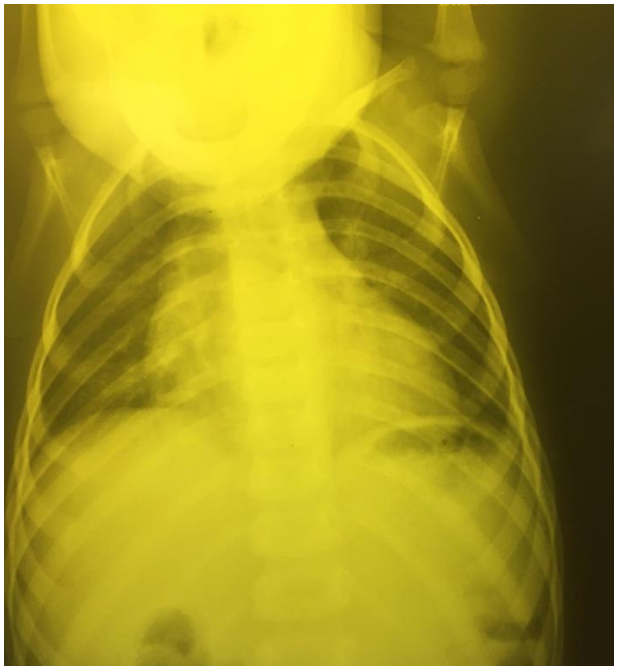


Рисунок 44. Ретгенограмма грудной клетки пациентки Д. в прямой проекции.

По данным ЭКГ в 1 год 10 месяцев – парциальный феномен предвозбуждения миокарда желудочков, склонность к тахикардии (рисунок 45).

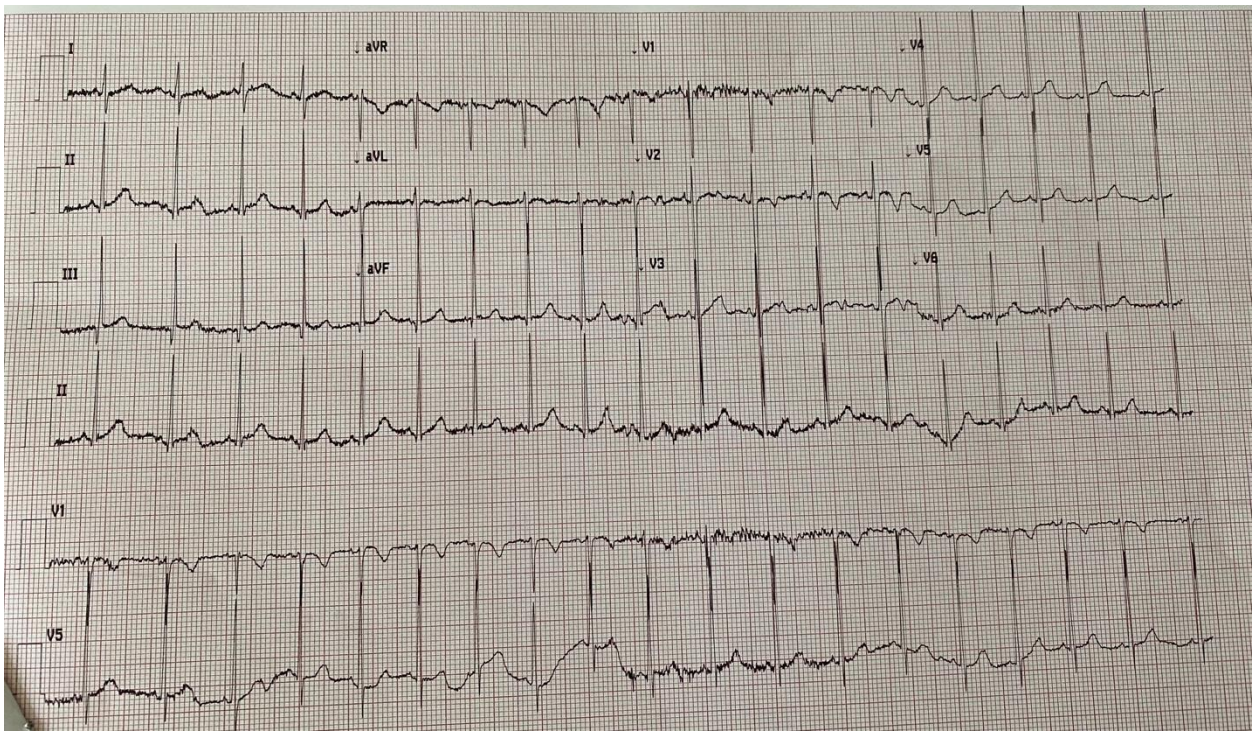


Рисунок 45. Электрокардиограмма пациентки Д.

За время наблюдения в течение 7 лет на фоне комплексной терапии состояние стабилизировалось: уменьшились клинических проявления ХСН (с 3-2Б ст. до 2А ст.), улучшилась систолическая функция миокарда, регургитация на атриовентрикулярных клапанах с уменьшением. В 6 лет проведено МРТ сердца с внутривенным контрастированием: вдоль боковой стенки ЛЖ с распространением на переднюю и нижнюю стенки в среднем и верхушечном сегментах с частичным распространением на базальный сегмент определяется слой часто расположенных разнонаправленных трабекул с толщиной трабекулярного слоя до 11мм, компактного до 2-3мм и истончением и снижением сократительной способности компактного слоя миокарда вдоль трабекул (рисунок 46).



Рисунок 46. МРТ сердца с внутривенным контрастированием пациентки Д. в 2-х камерной проекции и в проекции по коротким осям

В 8 лет отмечена отрицательная динамика в виде усиления дилатации левых отделов (Z-score КДР ЛЖ 3,5 =>5,7), снижения ФВ по Тейхольц 42% =>29%, появления антидромной ширококомплексной возвратной тахикардии на ХМ ЭКГ. Вышеописанные изменения характерны для детской популяции: часто описывается «волнообразный фенотип», при котором отмечается переход одного типа ремоделирования миокарда в другой, а также периоды улучшения и ухудшения систолической функции миокарда [107,163]. В терапии у пациентки увеличена дозировка диуретиков (фуросемид 2 мг/кг/сутки), введены антиаритмические препараты (амиодарон в дозе насыщения 10 мг/кг/сутки с переходом на поддерживающую дозировку 5 мг/кг/сутки). Продолжено динамическое наблюдение, в дальнейшем при сохранении

тенденции к отрицательной динамике вероятно проведение трансплантации сердца.

По данным молекулярно-генетического исследования выявлено 2 патогенных варианта: c.394G>C в гетерозиготном состоянии в гене TCAP, приводящий к аминокислотному варианту p.E132Q, описан ранее у пациента с дилатационным фенотипом КМП, с дебютом заболевания в возрасте 34 лет, с торпидным течением, резистентным к медикаментозной терапии, потребовавшего проведения трансплантации сердца в 35 лет [83]. Второй вариант c.806T>C в гене ACTC1, приводящий к аминокислотному варианту p.I269T, был обнаружен у двух пациентов с дилатационной КМП, с дебютом в раннем возрасте, и не встречается в широких популяционных исследованиях. Функциональная важность этой части белка также подтверждена связью мутаций в соседних нуклеотидах с развитием КМП [167]. Генеалогическое древо семьи Д. представлено на рисунке 47.

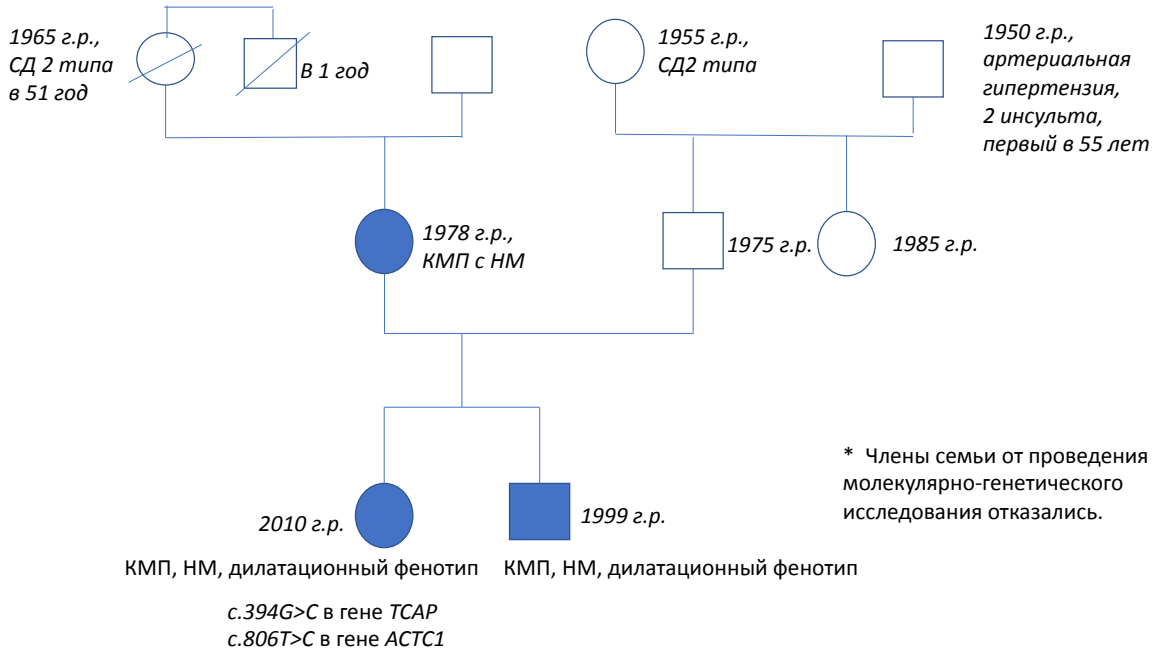


Рисунок 47. Генеалогическое древо семьи Д.

Особый клинический интерес представляет сочетание мутаций, ответственных за нарушение ритма, с мутациями, связанными с развитием КМП, которые наблюдались в нашем исследовании. У мальчика с

дилатационным фенотипом КМП с ПТ по результатам молекулярно-генетического обследования выявлен патогенный вариант *c.602T>C* в гене *MYH7*, приводящий к аминокислотному варианту *p.I201T*, описанный ранее у пациентов с дилатационным фенотипом КМП [167,211]. Аналогичная мутация обнаружена у фенотип-позитивной матери ребенка (КМП, НМ). Второй патогенный вариант *c.287C>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.T96R*, в гене *KCNQ1* описан ранее у мальчика 9 лет, внезапно умершего (при жизни беспокоили обмороки и ощущение сердцебиения), данные генетического теста получены по результатам анализа аутопсийного материала [134]. У пробанда в нашем исследовании отмечены нарушения ритма сердца и проводимости (желудочковая арития 4b градации по Lown, феномен предвозбуждения миокарда). Аналогичная мутация в гене *KCNQ1* обнаружена в ДНК отца ребенка, на момент обследований жалоб не предъявлял, ЭКГ – вариант нормы. Рекомендовано дообследование с обязательным проведением суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. В данном клиническом случае нельзя исключать вклад как имеющихся, так и иных нарушений ритма сердца и проводимости, не зафиксированных при рутинном обследовании, в тяжелое течение заболевания, с относительной эффективностью стандартной медикаментозной терапии ХСН.

В рамках нашего исследования в 20 семьях проведен анализ семейной сегрегации нуклеотидного варианта, выявленного у ребенка, методом секвенирования по Сэнгеру, в ДНК обоих родителей. Среди семей пациентов с КМП, НМ в 5 обследованных семьях с отягощенной наследственностью мутаций de novo обнаружено не было, в 8 семьях с неотягощенным семейным анамнезом мутации de novo обнаружены у трех пробандов. Из 7 обследованных семей с КМП, ПТ у пробандов, в подгруппе с отягощенной наследственностью мутаций de novo обнаружено не было, в 1 семье с неотягощенным семейным анамнезом одна мутация имела характер de novo. Полученные результаты подтверждают теорию о том, что семейный анамнез, собранный со слов родителей пациента, с одной стороны, не всегда отражает реальную картину

наследственных заболеваний в семье [213], с другой стороны, каскадное генетическое тестирование членов семьи и генетическое консультирование не только может дополнить данные о различной патогенности выявленных вариантов, но и позволит определить неполную пенетрантность, возраст дебюта заболевания, плейотропные эффекты и различные варианты клинического проявления болезни [169].

В случае установления молекулярно-генетического диагноза пробанду при некомпактной КМП возможно проведение консультирования по вопросам планирования семьи, которое было выполнено в одном клиническом случае в ходе данного исследования с применением дородовой молекулярно-генетической диагностики при повторной беременности, учитывая наличие у первого ребенка в семье тяжелой формы КМП с НМ и дилатационным фенотипом ремоделирования (клинический пример 3).

Клинический пример 3. Случай дородовой диагностики в семье пробанда с тяжелым течением КМП, НМ, дилатационным фенотипом

Девочка Ф., 05.06.2010 г.р. Семейный анамнез: у бабушки по материнской линии – артериальная гипертензия, родители считают себя здоровыми. С рождения отмечалась мраморность кожи с цианозом носогубного треугольника. В связи с сохранением жалоб на изменение цвета кожных покровов сделана ЭхоКГ (в 6 месяцев): ЛЖ расширен (КДР 36 мм, КСР 30 мм), сократительная способность снижена (ФВ Тейхольц 28%), НМК 1-2 степени. НМ. При поступлении клинически: цвет кожных покровов изменен (цианоз носогубного треугольника, периорбитальные тени), перкуторные границы относительной тупости сердца расширены (правая — по правой парастернальной линии, верхняя — II межреберье, левая — на 2 см кнаружи от среднеключичной линии); аускультативно приглушенные и ритмичные тоны с экстракардиальным проведением систолического шум с верхушки в левую аксиллярную область и в межлопаточное пространство, 2-ой тон акцентирован в проекции легочной артерии, тахикардия до 130/мин, гепатомегалия до +2,5 см от края реберной дуги. По данным ЭКГ –

парциальный феномен предвозбуждения миокарда желудочков в виде минимальной дельта-волны в II, III, aVF отведениях (рисунок 48).

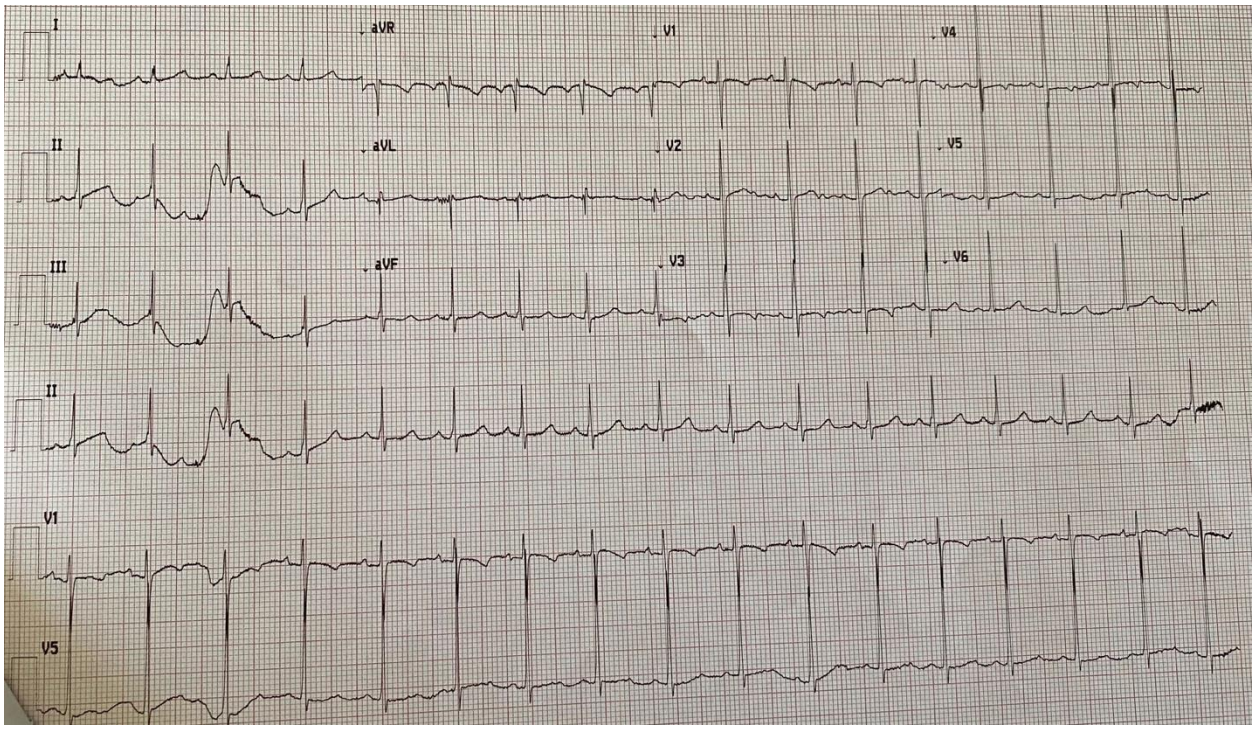


Рисунок 48. Электрокардиограмма пациентки Ф. в возрасте 3 лет 3 месяцев

Выставлен диагноз – Кардиомиопатия, некомпактный миокард, дилатационный фенотип. Недостаточность митрального клапана 2ст. ХСН 2Б ст.. В ходе наблюдения на фоне терапии ХСН (иАПФ, бета-блокаторы, антагонист альдостерона, сердечные гликозиды и диуретическая терапия при ФВ менее 40%) отмечено волнообразное течение заболевания с периодами улучшения (уменьшение размера Z-score КДР ЛЖ с 5,6 в 7 месяцев до 3,3 к 4 годам 11 месяцам, улучшения ФВ с 28% до 46% в эти же возратные периоды) и ухудшения, несмотря на сохраняющийся объем терапевтического лечения (наростание Z-score КДР ЛЖ до 4,25 и снижения ФВ до 34% к 7 годам 4 месяцам). По потребности увеличивался объем диуретиков, проводились курсы внутривенных иммуноглобулинов, глюкокортикостероидов (парентеральное введение и пероральный прием). По ЭхоКГ в 5 лет 6 месяцев сохранялась дилатация ЛЖ со сниженной сократительной способностью – Z-score КДР ЛЖ 4,1, ФВ 33% по Тейхольц и 23% по Симпсону (рисунок 49).

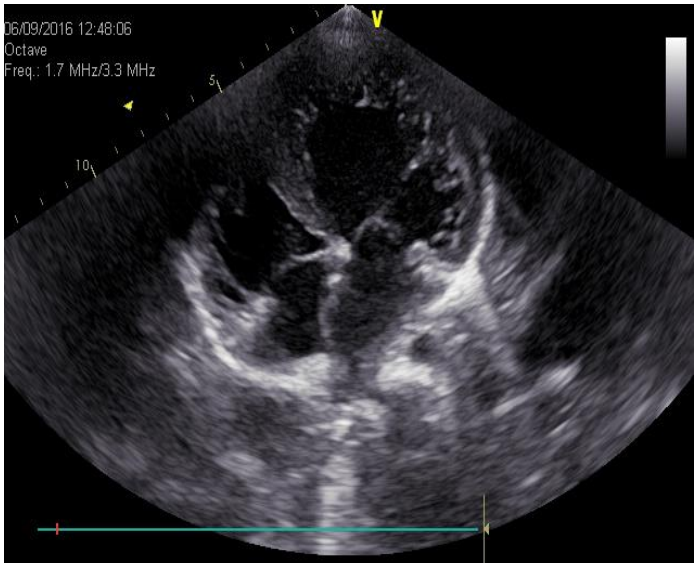


Рисунок 49. Эхокардиограмма пациентки Ф. в 4хкамерной проекции

Рентгенологически – кардиомегалия (КТИ 72%) (рисунок 50).

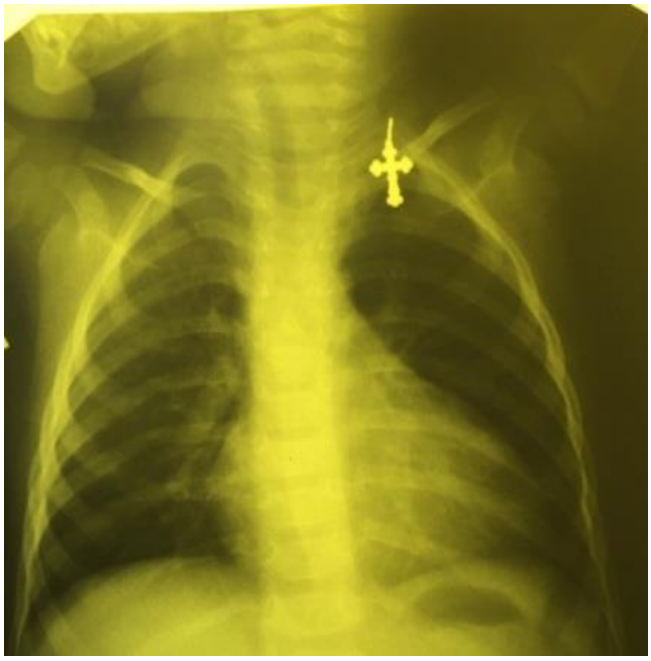


Рисунок 50. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции пациентки Ф.

При проведении МРТ сердца в 6 лет 5 месяцев отмечена нарушения конфигурации ЛЖ (шаровидный с увеличенным конечным диастолическим объемом (144 мл/м^2 при норме до 95 мл/м)^2 и систолическиим объемом (111 мл/м^2 при норме до 35 мл/м^2), выраженная трабекулярность верхушки с распространением по всем стенкам до середины среднего сегмента; значимое снижение ФВ (23% при норме от 51%) (рисунок 51).

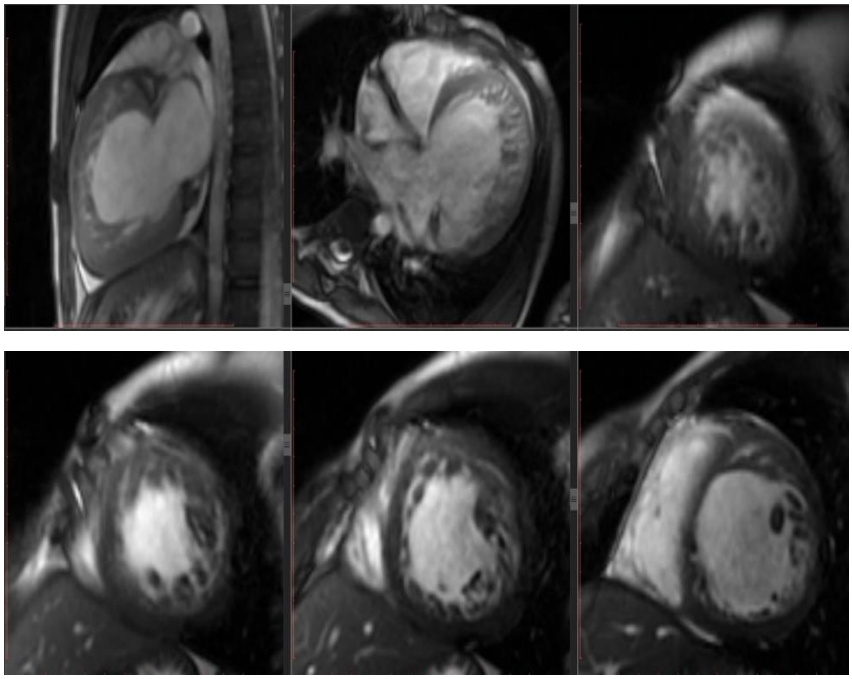


Рисунок 51. МРТ сердца с в/в контрастированием пациентки Ф. 4-х, 2-х камерные проекции и проекции по коротким осям на разных уровнях

У ребенка выявлено 2 патогенных нуклеотидных варианта в гене MYBPC3: c.772G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене p.E258K и c.3697C>T, приводящий к терминации трансляции p.Q1233X, оба варианта ранее описаны у пациентов с гипертрофическим фенотипом КМП [203]. У матери девочки выявлена нуклеотидная замена c. 3697C>T, у отца – c.772G>A. У родителей, по данным ЭхоКГ на момент получения результатов анализов, – вариант возрастной нормы.

По желанию семьи при наступлении второй беременности для получения образца крови плода на 16-й неделе гестации выполнен кордоцентез. Методом прямого автоматического секвенирования исследованы соответстующие экзоны гена MYBPC3 с прилегающими интронными областями: вышеуказанных нуклеотидных замен не выявлено.

Генеалогическое древо семьи Ф. представлено на рисунке 52.

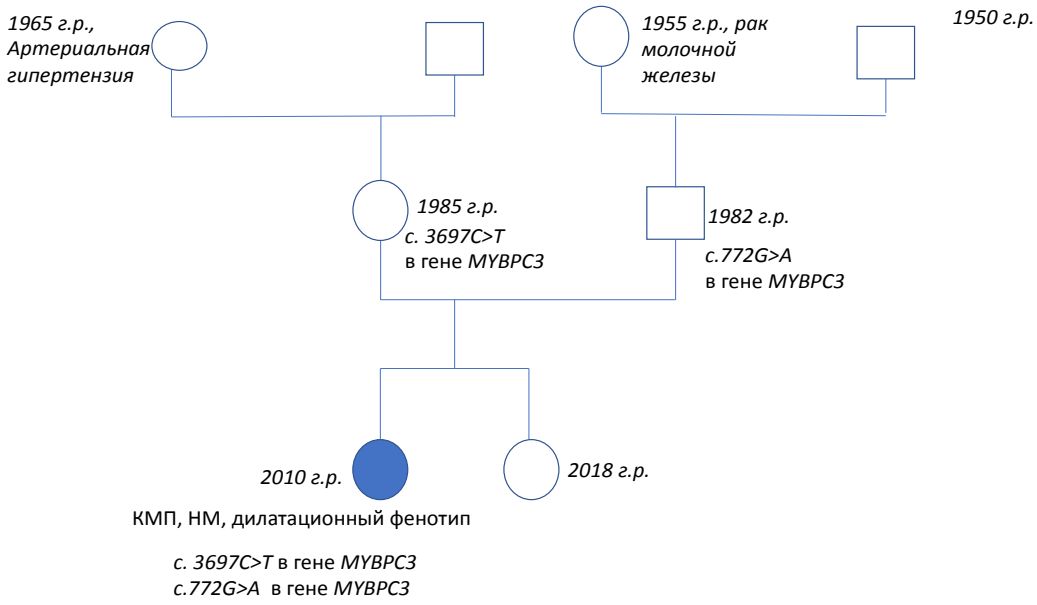


Рисунок 52. Генеалогическое древо семьи Ф.

Выявление ламинопатии (описанный ранее патогенный вариант *c.1930C>T* в гене *LMNA* с популяционной частотой встречаемости минорного аллеля 0,12%) в сочетании с повреждением гена саркомерного белка (*MYH7 c.545C>T*) стало дополнительным показанием для установки кардиовертера-дефибриллятора ребенку с дилатационным фенотипом КМП, НМ и формированием рестриктивного типа гемодинамики в ходе наблюдения, что способствовало профилактике ВСС и возможности проведения дальнейшего лечения с применением ортотопической трансплантации сердца [76,123,155,223].

При анализе данных летальных исходов обнаружены генетические предикторы неблагоприятного прогноза и тяжелого течения КМП – патогенные варианты в 22 экзоне гена *MYH7 (c.2513C>T, c.2647G>A, c.2512C>T)* [113]. Эти мутации отмечены у 3 пациентов, умерших за время наблюдения (у двух детей с КМП, НМ и у одного ребенка с КМП, ПТ). В 1 клиническом случае нуклеотидная замена *c.2678C>T*, приводящая к аминокислотной замене *p.A893V*, в 22 экзоне гена *MYH7* выявлена у девочки с КМП, дилатационным фенотипом, ПТ [216], у которой в дебюте заболевания отмечалась тяжелая ХСН, рефрактерная к медикаментозной терапии, тотальная недостаточность

митрального клапана, однако после хирургической коррекции левосторонней атриовентрикулярной недостаточности на фоне продолжения патогенетической терапии наблюдалась положительная динамика. Среди детей с летальными исходами и отягощенной наследственностью идентифицировано 2 варианта с крайне неблагоприятным прогнозом, описанные по данным литературы ранее: *c.2146G>A* в 19 экзоне гена *MYH7* [9,73] и *c.688G>A* в 7 экзоне гена *TPM1* [125]. Прогноз у носителей вышеуказанного варианта в гене *TPM1* имел связь с возрастом дебюта (чем младше был пациент в момент появления клинических признаков ХСН, тем тяжелее течение заболевания), которое мы наблюдали и в нашем исследовании.

При анализе клинико-генетических особенностей КМП с НМ и ПТ у детей, оценки молекулярно-генетических факторов риска тяжелого течения, показана важность генетической верификации диагноза для модификации тактики ведения (своевременное направление на ортотопическую трансплантацию сердца при выявлении мутаций с крайне неблагоприятным прогнозом, имплантация КВД для профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма при ламинопатиях и тяжелым течением КМП перед трансплантацией), проведения медико-генетического консультирования с выявлением малосимптомных и бессимптомных носителей нуклеотидных вариантов с передачей лиц-носителей под наблюдение специалистов. В ходе исследования разработан алгоритм диагностики при некомпактной КМП (рисунок 53).



Рисунок 53. Алгоритм диагностики при некомпактной кардиомиопатии у детей

ВЫВОДЫ

1. При кардиомиопатии с некомпактным миокардом и кардиомиопатии с повышенной трабекулярностью у детей преобладает ремоделирование сердца по дилатационному фенотипу (80% и 66%), реже встречается по рестриктивному (6% и 14%) и гипертрофическому (0 и 6%). В равном количестве выявлены некомпактный миокард и повышенная трабекулярность без ремоделирования (по 14%). Смена фенотипа отмечена у 14% пациентов с некомпактным миокардом и у 17% - с повышенной трабекулярностью.
2. Клинические проявления кардиомиопатии у детей с некомпактным миокардом и кардиомиопатии с повышенной трабекулярностью имеют сопоставимые показатели по характеру и частоте жалоб, тахикардии, глухости тонов сердца, гепатомегалии и представленности феномена предвозбуждения желудочков по результатам электрокардиографии. Исходный средний уровень NT-proBNP сопоставим у пациентов с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью.
3. Выявлено 38 нуклеотидных вариантов в 17 генах у детей с некомпактным миокардом и 33 нуклеотидных варианта в 17 генах у детей с повышенной трабекулярностью. Идентифицировано 24 патогенных нуклеотидных варианта, описанных ранее, и 15 новых, оцененных как патогенные (10) и вероятно патогенные (5) в 49% случаев у детей с некомпактным миокардом и в 63% случаев – с повышенной трабекулярностью.
4. Выявлена высокая частота возникновения мутаций de novo (20%) в 20 обследованных семьях с некомпактной кардиомиопатией при каскадном генотипировании.
5. При дилатационном фенотипе ремоделирования с некомпактным миокардом и с повышенной трабекулярностью нуклеотидные варианты преимущественно встречаются в генах саркомеров (максимальное число нуклеотидных вариантов – в генах *MYH7, MYBPC3, ACTC1, TPM1, TTN*), также идентифицированы нуклеотидные варианты в генах Z-диска,

цитоскелета, ядерной мембраны, десмосом и ионных каналов. При рестриктивном фенотипе ремоделирования с некомпактным миокардом и с повышенной трабекулярностью нуклеотидные варианты идентифицируются в генах десмосом, ядерной мембраны, цитоскелета и саркомеров. При гипертрофическом фенотипе ремоделирования с некомпактным миокардом и с повышенной трабекулярностью нуклеотидные варианты выявляются в генах саркомеров. При кардиомиопатии с некомпактным миокардом и при кардиомиопатии с повышенной трабекулярностью без ремоделирования нуклеотидные варианты обнаруживаются в генах саркомеров, цитоскелета, ядерной мембраны, ионных каналов и Z-диска.

6. Определены генетические предикторы тяжелого течения некомпактной кардиомиопатии и неблагоприятного прогноза – патогенные варианты в гене *MYH7: c.2146G>A, c.2512C>T, c.2513C>T, c.2647G>A* и в гене *TPM1: c.688G>A.*
7. Предложенный алгоритм клинической и молекулярно-генетической диагностики некомпактной кардиомиопатии у детей может быть использован в семьях с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом по кардиомиопатиям.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Дети с некомпактной кардиомиопатией и ремоделированием вне зависимости от выраженности некомпактности или трабекулярности должны находиться под наблюдением кардиолога.
2) Метод массового параллельного секвенирования с использованием разработанной и внедренной панели генов должен применяться на практике в условиях специализированных учреждений для верификации генетического диагноза.
3) При выявлении нуклеотидных вариантов с крайне неблагоприятным прогнозом при кардиомиопатиях с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью с клинически тяжелым течением необходимо своевременно направлять детей на ортотопическую трансплантацию сердца и имплантацию кардиовертер-дефибриллятора для профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма (особенно при ламинопатиях, в том числе перед трансплантацией).
4) При установленной молекулярно-генетической причине заболевания у пробанда показано проведение анализа семейной сегрегации выявленного нуклеотидного варианта с определением малосимптомных и бессимптомных носителей для последующей их передачи под наблюдение специалистов, проведения дородовой диагностики при необходимости.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Архипова Е.Н., Сильнова И. В., Басаргина Е. Н. и др. Роль N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике некомпактного миокарда у детей. Педиатрическая фармакология. 2012; 9(5): 65-69.
2. Павленко Е.В., Благова О.В., Вариончик Н.В. и др. Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка: классификация клинических форм и проспективная оценка их прогрессирования. Российский кардиологический журнал. 2019; (2):12-25.
3. Поляк М.Е., Мершина Е.А., Заклязьминская Е.В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? Российский кардиологический журнал. 2017; 2 (142): 106-113.
4. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019; 18 (2):3–23.
5. Сильнова И. В.: Ультразвуковая диагностика некомпактного миокарда у детей: автореферат дис. Москва. 2012: 23 стр.
6. Умарова М.К.: Некомпактная кардиомиопатия у детей: клинические особенности течения и предикторы исхода: автореферат дис. Москва. 2016: 22 стр.
7. Ackerman M.J., Priori S.G., 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.
8. Al-Kindi S.G., El-Amm C., Ginwalla M. et al. Heart transplant outcomes in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. J Heart Lung Transplant. 2015; 34(6): 761-765.

9. Anan R., Greve G., Thierfelder L. et al. Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest. 1994; 93 (1): 280–285.
10. Anderson R.H., Jensen B., Mohun T.J. et al. Key Questions Relating to Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Is the Emperor Still Wearing Any Clothes? Can J Cardiol. 2017; 33(6): 747-757.
11. Angelini A., Melacini P., Barbero F. Evolutionary Persistence of Spongy Myocardium in Humans. Circulation. 1999; 11; 99(18): 2475.
12. Aras D., Tufekcioglu O., Ergun K. et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. J. Card. Fail. 2006; № 12(9): 726-733.
13. Arbustini E., Narula N., Dec G.W. 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.
14. Arbustini E., Weidemann F., Hall J.L. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? J Am Coll Cardiol. 2014; 64(17): 1840-1850.
15. Arunamata A. et al. Echocardiographic diagnosis and prognosis of fetal left ventricular noncompaction. J Am Soc Echocardiogr. 2012; 25(1): 112-120.
16. Awad M.M., Calkins H., Judge D.P. Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008; 5 (5): 258-267.
17. Bainbridge M.N., Davis E.E., Choi W.Y. et al. Loss of function mutations in NNT are associated with left ventricular noncompacion. Circ Cardiovasc Genet. 2015; 8(4): 544-552.
18. Balion C., Don-Wauchope A., Hill S. et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2013 Nov. Report No.: 13(14)-EHC118-EF.

19. Barth P.G., Scholte H.R., Berden J.A. et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. J Neurol Sci. 1983; 62 (1-3): 327-355.
20. Battaglia A., Hoyme H.E., Dallapiccola B. et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phe- notype and common cause of developmental delay and mental retardation. Pediatrics. 2008; 121(2): 404–410.
21. Beggali A. et al. A mutation in the glutamate-rich region of RNA-binding motif protein 20 causes dilated cardiomyopathy through missplicing of titin and impaired Frank-Starling mechanism. Cardiovascular Research. 2016; 112(1): 452-463.
22. Belanger A.R., Miller M.A., Donthireddi U.R. et al. New classification scheme of left ventricular noncompaction and correlation with ventricular performance. Am. J. Cardiol. 2008; 102 (1): 92–96.
23. Bellet S., Gouley B.A. Congenital heart disease with multiple cardiac anomalies: report of a case showing aortic atresia, fibrous scar in myocardium and embryonal sinusoidal remains. Am. J. Med. Sci. 1932; 183: 458–465.
24. Bennett C.E., Freudenberger, R. The current approach to diagnosis and management of left ventricular noncompaction cardiomyopathy: review of the literature. Cardiology Research and Practice. 2016; (6): 1-7.
25. Bernanke D.H., Velkey J.M. Development of the coronary blood supply: changing concepts and current ideas. Anat. Rec. 2002; 269 (4): 198–208.
26. Bertini M., Ziacchi M., BiffiM., et al. Effects of cardiac resynchronisation therapy on dilated cardiomyopathy with isolated ventricular noncompaction. Heart. 2011; 97(4): 295-300.
27. Bharucha T. et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 65 (21): 2302–2310.

28. Bhatia N.L., Tajik A.J., Wilansky S. et al. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in adults: a systematic overview. J Card Fail. 2011; 17(9): 771-778.
29. Bissler J., Tsoras M., Goring H. et al. Infantile dilated X-linked cardiomyopathy, G4.5 mutations, altered lipids, and ultrastructural malformations of mitochondria in heart, liver, and skeletal muscle. Lab Invest. 2002; 82(3): 335–344.
30. Boyd M.T., Seward J.B., Tajik A.J. et al. Frequency and location of prominent left ventricular trabeculations at autopsy in 474 normal human hearts: implications for evaluation of mural thrombi by two-dimensional echocardiography. J. Am. Coll. Cardiol. 1987; 9 (2): 323–326.
31. Brauch K.M., Karst M.L., Herron K.J. et al. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2009; 54 (10): 930-941.
32. Brescia S.T., Rossano J.W., Pignatelli R. et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. Circulation. 2013; 127(22): 2202-2208.
33. Buckingham M., Meilhac S., Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. Nat. Rev. Genet. 2005; 6(11): 826–835.
34. Burke A., Mont E., Kutys R. et al. Left ventricular noncompaction: a pathological study. Human Pathol. 2005; 36(4): 403–411.
35. Burke M.A., Cook S.A., Seidman J.G. et al. Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2016; 68 (25): 2871-2886.
36. Byrne B.J., Falk D.J., Pacak C.A. et al. Pompe disease gene therapy. Hum Mol Genet. 2011; 20(R1): 61-68.
37. Caliskan K. et al. Indications and outcome of implantable cardioverter-defibrillators for primary and secondary prophylaxis in patients with noncompaction cardiomyopathy. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2011; 22 (8): 898–904.

38. Captur G., Flett A.S., Jacoby D.L. et al. Left ventricular non noncompaction: the mitral valve prolapse of the 21st century? Int. J. Cardiol. 2013; 164(1): 3–6.
39. Captur G., Nihoyannopoulo P. Left ventricular non-compaction: genetic heterogeneity, diagnosis and clinical course. International journal of cardiology. 2010; 140(2): 145-153.
40. Caselli S., Attenhofer Jost C.H., Jenni R. et al. Left Ventricular Noncompaction Diagnosis and Management Relevant to Pre-participation Screening of Athletes. Am J Cardiol. 2015; 116(5): 801-808.
41. Chami N., Tadros R., Lemarbre F. et al. Nonsense mutations in BAG3 are associated with early-onset dilated cardiomyopathy in French Canadians. Can J Cardiol. 2014; 30(12):1655-1661.
42. Chan A.K., Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012: 439-443.
43. Chang B., Gorbea C., Lezin G. et al. 14-3-3e gene variants in a Japanese patient with left ventricular noncpmpaction and hypoplasia of the corpus callosum. Gene. 2013; 515 (1): 173-180.
44. Chen K., Williams S., Chan A.K. et al. Thrombosis and embolism in pediatric cardiomyopathy. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2013; 24(3): 221–230.
45. Chin K., Perloff J.K., Williams R.G. et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. Circulation. 1990; 82(2): 507-513.
46. Coats C.J., Gallagher M.J., Foley M. et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur. Heart J. 2013; 34(32): 2529–2537.
47. Colucci W.S., Kolias T.J., Adams K.F. et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. Circulation. 2007; 116 (1):49-56.

48. Conraads V., Paelinck B., Vorlat A. et al. Isolated non-compaction of the left ventricle: a rare indication for transplantation. J. Heart Lung. Transplant. 2001; 20(8): 904–907.
49. Czosek R.J., Spar D.S., Khoury P.R. et al. Outcomes, arrhythmic burden and ambulatory monitoring of pediatric patients with left ventricular non-compaction and preserved left ventricular function. Am J Cardiol. 2015; 115(7): 962-966.
50. Dalen B.V., Caliskan K., Geleijnse M.L. Normal left ventricular twist in patients with non-compaction cardiomyopathy, or in normal subjects with hypertrabeculation? Eur. Heart. J. Cardiovasc Imaging. 2012: 801.
51. Davey K.M., Parboosingh J.S., McLeod D.R. et al. Mutation of DNAJC19, a human homoloque of yeast inner mitochondrial membrane cochaperones, causes DCMA syndrome, a novel autosomal recessive Barth syndrome-like condition. J Med Genet. 2006; 43 (5): 385-393.
52. Dawson D.K., Maceira A.M., Raj V.J. et al. Regional thicknesses and thickening of compacted and trabeculated myocardial layers of the normal left ventricle studied by cardiovascular magnetic resonance. Circ. Cardiovasc Imaging. 2011; 4 (2): 139-146.
53. Desnick R.J., Brady R., Barranger J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med. 2003; 138(4): 338-346.
54. Di Angelantonio E., Chowdhury R., Sarwar N. et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. Circulation. 2009; 120(22): 2177–2187.
55. Doust J.A., Pietrzak E., Dobson A. et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. BMJ. 2005; 330(7492): 625–627.
56. Eisenberg L.M., Markwald R.R. Cellular recruitment and the development of the myocardium. Dev. Biol. 2004; 274(2): 225–232.

57. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008; 29(2): 270-276.
58. Elliott P., O'Mahony C., Syrris P., Evans A. et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2010; 3(4): 314-322.
59. Engberding R., Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. Am J Cardiol. 1984; 53 (11): 1733–1734.
60. Engberding R., Yelbuz M.T., Breithardt G. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium. A review of the literature two decades after the initial case description. Clin. Res. Cardiol. 2007; 96(7): 481–488.
61. Ergul Y., Nisli K., Demirel A. et al. Left ventricular non-compaction in children and adolescents: clinical features, treatment and follow-up. Cardiol J. 2011; 18(2): 176-184.
62. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal. 2014; 35(39): 2733-2779.
63. Eurlings L., Pinto Y., Dennert R. et al. Letter to the Editor Reversible isolated left ventricular non-compaction? International Journal of Cardiology. 2009; 136(2): 35-36.
64. Faria R., Santos W., Camacho A. et al. One patient, one mutation and two cardiomyopathies - hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular noncompaction. Rev Port Cardiol. 2012; 31(4): 317-319.
65. Fazio G. et al. Supraventricular arrhythmias in noncompaction of left ventricle: is this a frequent complication? Int. J. Cardiol. 2008; 127(2): 255–256.
66. Finsterer J. Cardiogenetics, neurogenetics, and pathogenetics of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. Pediatr Cardiol. 2009; 30(5): 659–681.

67. Finsterer J., Stöllberger C., Towbin J.A. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. Nat Rev Cardiol. 2017; 14(4): 224-237.
68. Freedom R., Yoo S-J., Perrin D. et al. The morphological spectrum of ventricular noncompaction. Cardiol. Young. 2005; 15 (4): 345–364.
69. Gajecka M., Mackay K.L., Shaffer L.G. Monosomy 1p36 deletion syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2007; 145C(4): 346–56.
70. Gajendrarao P., Krishnamoorthy N., Kassem H.Sh. et al. Molecular modeling of disease causing mutations in domain C1 of cMyBP-C. PLoS One. 2013; 8(3): e59206.
71. Gallego-Delgado M., Delgado J.F., Brossa-Loidi V. et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Is Primarily a Genetic Disease. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(25): 3021-3023.
72. Gan Y., Luo L., Tian J. et al. Do children with left ventricular noncompaction and a noncompaction-to-compaction ratio < 2 have a better prognosis? BMC Pediatr. 2020, 9;20(1):430.
73. García-Giustiniani D., Arad M., Ortíz-Genga M. et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the β myosin heavy chain. Heart. 2015; 101(13):1047-1053.
74. Gati S., Papadakis M., Papamichael N.D. et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. Circulation. 2014; 130(6): 475-483.
75. Gati S., Rajani G.S., Carr-White J.B. Adult Left Ventricular Noncompaction: reappraisal of current diagnostic imaging modalities. ACC: Cardiovascular Imaging. 2014; 7 (12): 1266-1275.
76. Genschel J., Schmidt H.H. Mutations in the LMNA gene encoding lamin A/C. Hum Mutat. 2000;16(6): 451-459.

77. Gonzalvez F., Gottlieb E. Cardiolipin: setting the beat of apoptosis. Apoptosis. 2007; 12 (5): 877–885.
78. Goud A., Padmanabhan S. A rare form of cardiomyopathy: left ventricular non-compaction cardiomyopathy. J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect. 2016; 6 (1): 29888.
79. Groeneweg J.A., Bhonsale A., James C.A. et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. Circ Cardiovasc Genet. 2015; 8(3): 437-446.
80. Gungor B., Alper A.T., Celebi A. et al. Sinus node dysfunction as the first manifestation of left ventricular noncompaction with multiple cardiac abnormalities.Indian Pacing Electrophysiol.J. 2013;13(4): 157–161.
81. Haas J., Frese K.S., Peil B. et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. Eur Heart J. 2015; 36 (18):1123-1135a.
82. Harvey R.P. Patterning the vertebrate heart. Nat Rev Genet. 2002; 3(7): 544–556.
83. Hayashi T., Arimura T., Itoh-Satoh M. et al. Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2004; 44(11): 2192–2201.
84. Herman D.S., Lam L., Taylor M.R. et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. The New England journal of medicine. 2012; 366(7): 619–628.
85. Hilgart J.S., Hayward J.A., Coles B. et al. Telegenetics: a systematic review of telemedicine in genetics services. Genet Med. 2012; 14(9): 765-776.
86. Hirono K., Hata Y., Miyao N. et al. Left Ventricular Noncompaction and Congenital Heart Disease Increases the Risk of Congestive Heart Failure. J Clin Med. 2020; 9(3):785.
87. Ho C.Y., Lakdawala N.K., Cirino A.L. et al. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. JACC Heart Fail. 2015; 3(2):180-188.

88.Hoedemaekers Y.M., Caliskan K., Michels M. et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2010; 3(3): 232-239.

89.Howard T.S., Valdes S.O., Hope K.D. et al. Association of Wolff-Parkinson-White With Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy in Children. J Card Fail. 2019; 25(12):1004-1008.

90.Hughes M.L., Carstensen B., Wilkinson J.L. et al. Angiographic diagnosis, prevalence and outcomes for left ventricular noncompaction in children with congenital cardiac disease. Cardiol Young. 2007; 17(1): 56–63.

91.Human Gene Mutation Database (HGMD) -http://www.hgmd.cf.ac.uk

92. Hussein A., Karimianpour A., Collier P., Krasuski R. A. Isolated Noncompaction of the Left Ventricle in Adults. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 66(5): 578–585.

93.Ichida F. Left ventricular noncompaction. Circ J. 2009; 73(1): 19–26.

94.Ichida F. Left ventricular noncompaction – Risk stratification and genetic consideration. J Cardiol. 2020; 75(1): 1-9.

95.Ichida F., Hamamichi Y., Miyawaki T. et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium. Long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. J Am Coll Cardiol. 1999; 34(1): 233–240.

96.Ichida F., Matsuoka T., Isobe T. et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. Mol Genet Metab. 2006; 88(1): 71–77.

97.Ichiyama M., Ohga S., Ochiai M. et al. Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism. Pediatr Res. 2016; 79(1-1):81-86.

98.Ingles J., Doolan A., Chiu C. et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. J Med Genet. 2005; 42 (10): 59.

99. Ingles J., McGaughran J., Scuffham P.A. et al. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2012; 98 (8): 625-630.

100. Ingles J., Semsarian C. Conveying a probabilistic genetic test result to families with an inherited heart disease. Heart Rhythm. 2014; 11(6): 1073-1078.

101. Ingles J., Zodgekar P.R., Yeates L. et al. Guidelines for genetic testing of inherited cardiac disorders. Heart Lung Circ. 2011; 20(11): 681-687.

102. Izón-Marcos H., de la Paz Ricapito M., Pibarot P. et al. Characteristics of trabeculated myocardium burden in young and apparently healthy adults. Am J Cardiol. 2014; 114(7): 1094-1099.

103. Jacquier A. et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. Eur. Heart J. 2010; 31(9): 1098–1104.

104. James C.A., Bhonsale A., Tichnell C. et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(14): 1290-1297.

105. Japp A.G., Gulati A., Cook S.A. et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(25): 2996-3010.

106. Jefferies J. Barth syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2013; 163C(3): 198–205.

107. Jefferies J. L. et al. Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. 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.

108. Jenni R., Oechslin E., Schneider J. et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart. 2001; 86(6): 666–671.

109. Jenni R., Oechslin E.N., van de Loo B. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. Heart. 2007; 93(1): 11–15.

110. Jenni R., Wyss C.A., Oechslin E.N. et al. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(3): 450–454.

111. Jonathan R. et al. Left Ventricular Noncompaction Anatomical Phenotype or Distinct Cardiomyopathy? Journal of the American College of cardiology. 2016; 68(20): 2157-2165.

112. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M. et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. Heart Rhythm. 2010; 7(1): 33-46.

113. Karam S., Raboisson M.-J., Ducreux C. et al. A de novo Mutation of the Beta Cardiac Myosin Heavy Chain Gene in an Infantile Restrictive Cardiomyopathy. Congenital Heart Disease. 2008; 3(2): 138–143.

114. Kaski J.P., Syrris P., Burch M. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. Heart. 2008; 94(11): 1478-1484.

115. Kawel N., Nacif M., Arai A.E. et al. Trabeculated (noncompacted) and compact myocardium in adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2012; 5(3): 357-366.

116. Kayvanpour E., Sedaghat-Hamedani F., Amr A. et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. Clin Res Cardiol. 2017; 106(2): 127-139.

117. Kelly M.A., Caleshu C., Morales A. et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. Genet Med. 2018; 20(3): 351-359.

118. Kindel S.J., Miller E.M., Gupta R. et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. J Card Fail. 2012; 18(5): 396-403.

119. Klaassen S., Probst S., Oechslin E., et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. Circulation. 2008; 117(22):2893-2901.

120. Klopotowski M., Spiewak M., Podgorska A. Left ventricular noncompaction and Fabry disease: two diagnoses in one heart? Clin Res Cardiol. 2021; 110(11):1847-1849.

121. Kobza R., Jenni R., Erne P.et al. Implantable cardioverterdefibrillators in patients with left ventricular noncompaction. Pacing Clin Electrophysiol. 2008. 31(4):461-467.

122. Kostareva A., Kiselev A., Gudkova A. et al. Genetic Spectrum of Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Uncovered by Next-Generation Sequencing. PLoS One. 2016; 11(9):e0163362.

123. Kovacevic-Preradovic T., Jenni R., Oechslin E.N. et al. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. Cardiology. 2009; 112(2): 158–164.

124. Kumar S., Baldinger S.H., Gandjbakhch E. et al. Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(21): 2299-2307.

125. Lakdawala N.K., Dellefave L., Redwood C.S. et al. Familial dilated cardiomyopathy caused by an alpha-tropomyosin mutation: the distinctive natural history of sarcomeric dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(4):320-329.

126. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiolog. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2005; 18(12): 1440-1463.

127. Leung S.W., Elayi C.S., Charnigo R.J. et al. Clinical significance of right ventricular dysfunction in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging. 2012; 28(5):1123-1131.

128. Li D., Czernuszewicz G.Z., Gonzalez O. et al. Novel cardiac troponin T mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy. Circulation. 2001;104(18): 2188–2193.

129. Li J. et al. Effects of β-blocker therapy on electrocardiographic and echocardiographic characteristics of left ventricular noncompaction. Clin. Res. Cardiol. 2015; 104(3): 241–249.

130. Lilje C., Rarzek V., James J. Joyce et al. Complications of noncompaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. European Heart Journal. 2006; 27 (15): 1855–1860.

131. Long P.A., Evans J.M., Olson T.M. Exome sequencing establishes diagnosis of Alstrom syndrome in an infant presenting with non-syndromic dilated cardiomyopathy. Am J Med Genet A. 2015; 167A(4): 886-890.

132. Lopez L., Colan S.D., Peter C. et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2010; 23(5): 465-495.

133. Luxan G., Casanova J.C., Martinez-Poveda B. et al. Mutations in the NOTCH pathway regulator MIB1 cause left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Nat Med. 2013; 19(2): 193-201.

134. Marcondes L. Long QT molecular autopsy in sudden unexplained death in the young (1-40 years old): Lessons learnt from an eight year experience in New Zealand. PLoS One. 2018; 13(4): e0196078.

135. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and

Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006; 113(14): 1807-1816.

136. Marshall J.D., Bronson R.T., Collin G.B. et al. New Alstrom Syndrome Phenotypes Based on the Evaluation of 182 Cases. Arch Intern Med. 2005; 165(6): 675-683.

137. McCaffrey T., Guglieri M., Murphy A.P. et al. Cardiac involvement in female carriers of duchenne or becker muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2017; 55 (6): 810-818.

138. McMahon C.J., Pignatelli R.H. and Nagueh S.F. 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.

139. Meune C., Van Berlo J.H., Anselme F. et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. N Engl J Med. 2006; 354(2): 209-210.

140. Meyers D.E., Basha H.I., Koenig M.K. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. Tex Heart Inst J. 2013; 40(4): 385–394.

141. Michaud J.L., Heon E., Guilbert F. et al. Natural history of Alstrom syndrome in early childhood: onset with dilated cardiomyopathy. J Pediatr. 1996; 128(2): 225-229.

142. Miller E.M., Hinton R.B., Czosek R. et al. Genetic Testing in Pediatric Left Ventricular Noncompaction. Circ Cardiovasc Genet. 2017; 10(6):e001735.

143. Miller P.C., Ren M., Schlame M. et al. A Bayesian Analysis to Determine the Prevalence of Barth Syndrome in the Pediatric Population. J Pediatr. 2020; 217: 139-144.

144. Miszalski-Jamka K., Jefferies J.L., Mazur W., et al. Novel Genetic Triggers and Genotype-Phenotype Correlations in Patients With Left Ventricular Noncompaction. Circ Cardiovasc Genet. 2017; 10(4): e001763.

145. Mital S., Musunuru K., Garg V. et al. Enhancing Literacy in Cardiovascular Genetics: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Cardiovasc Genet. 2016; 9 (5): 448-467.

146. Mohammad K. Eldomery, Zeynep C. Akdemir, F.-Nora Vögtle, et al. MIPEP recessive variants cause a syndrome of left ventricular non-compaction, hypotonia, and infantile death. Genome Medicine. 2016; 8(1):106.

147. Morales A., Hershberger R.E. The Rationale and Timing of Molecular Genetic Testing for Dilated Cardiomyopathy. Can J Cardiol. 2015; 31(11): 1309-1312.

148. Morita H., Rehm H.L., Menesses A. et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. N Engl J Med. 2008; 358(18):1899-1908.

149. Moustafa, S. et al. Unusual myocardial late gadolinium enhancement in isolated noncompaction cardiomyopathy. Echocardiography. 2015; 32(2):400-402

150. Murphy R., Thaman R., Blanes J. et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular noncompaction. Eur Heart J. 2005; 26(2): 187-192.

151. Muser D. et al. Clinical spectrum of isolated left ventricular noncompaction: thromboembolic events, malignant left ventricular arrhythmias, and refractory heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63(16): 39.

152. Nakamura A., Horigome H., Ishizu T. et al. Double orifice mitral valve combined with left ventricular noncompaction in a child with Sotos syndrome. J Cardiol Cases. 2014; 11(3): 88-90.

153. Nihei K., Shinomiya N., Kabayama H. et al. Wolff–Parkinson–White (WPW) syndrome in isolated noncompaction of the ventricular myocardium. Circ. J. 2004; 68 (1): 82–84.

154. Norton N., Li D., Reider M.J. et al. Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in BAG3 as a cause of dilated cardiomyopathy. Am J Hum Genet. 2011; 88(3): 273-282.

155. Nouhravesh N., Ahlberg G., Ghouse J. et al. Analyses of more than 60,000 exomes questions the role of numerous genes previously associated with dilated cardiomyopathy. Molecular genetics & genomic medicine. 2016; 4(6): 617–623.

156. Oechslin E., Jenni R. Nosology of Noncompaction Cardiomyopathy: The Emperor Still Wears Clothes! Can J Cardiol. 2017; 33 (6): 701-704.

157. Oechslin E., Jenni R., Klaassen S. Left Ventricular Noncompaction Is a Myocardial Phenotype: Cardiomyopathy-Yes or No? Can J Cardiol. 2021; 37(3): 366-369.

158. Oechslin E.N., Attenhofer Jost C.H., Rojas J.R. et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2000, 36(2): 493–500.

159. Palazzuoli A., Beltrami M., Ruocco G. et al. The role of natriuretic peptides for the diagnosis of left ventricular dysfunction. ScientificWorldJournal, 2013: 784670.

160. Parks S.B., Kushner J.D., Nauman D. et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. Am Heart J. 2008; 156 (1): 161-169.

161. Peters F., Khandheria B.K. Isolated Left Ventricular Noncompaction: What Do We Really Know? Curr Cardiol Rep. 2012; 14(3): 381-388.

162. Petersen S.E. et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46 (1): 101–105.

163. Pignatelli R.C., McMahon C.J., Dreyer W.J. et al. Clinical characterization of the ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. Circulation. 2003; 108(21): 2672–2678.

164. Prada C.E., Jefferies J.L., Grenier M.A. et al. Malonyl coenzyme A decarboxylase deficiency: early dietary restriction and time course of cardiomyopathy. Pediatrics. 2012; 130(2):456-460.

165. 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.

166. Profitlich L.E., Kirmse B., Wasserstein M.P. et al. High pervelance of structural heart disease in children with cdlC-type methylmalonic aciduria and homocystinuria. Mol Genet Metab. 2009; 98 (4): 344-348.

167. Pugh T.J., Kelly M.A., Gowrisankar S. et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. Genet Med. 2014; 16(8):601-608.

168. Quarta G., Muir A., Pantazis A. et al. Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. Circulation. 2011; 123(12): 2701-2709.

169. Ray E. Hershberger, Givertz M., Carolyn Y. Ho et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy - a Heart Failure Society of America Practice Guideline. Journal of Cardiac Failure. 2018; 24(5): 281-302.

170. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015; 17(5): 405-424.

171. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on definition and classification of cardiomyophaties. Circulation. 1996; 93(5): 841–842.

172. Rigaud C., Lebre A.S., Touraine R. et al. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8:70.

173. Ritter M., Oechslin E., Sütsch G. et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. Mayo Clin Proc. 1997; 72(1): 26–31.

174. Rohde S., Muslem R., Kaya E. et al. State-of-the art review: Noncompaction cardiomyopathy in pediatric patients. Heart Fail Rev. 2022; 27(1):15-28.

175. Roncarati R., Latronico M.V., Musumeci B. et al. Unexpectedly low mutation rates in beta-myosin heavy chain and cardiac myosin binding protein genes in Italian patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Cell Physiol. 2011; 226(11):2894-2900.

176. Rothenburger M.T., Wichter C., Schmid J. et al. Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure. J. Heart Lung Transplant. 2004; 23(10): 1189–1197.

177. Salazar González J.J. et al. Isolated non-compaction of the ventricular myocardium. An. Esp. Pediatr. 2002; 57 (6): 570–573.

178. Sasse-Klaassen S., Gerull B., Oechslin Eet al. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. Am. J. Med. Genet. 2003; 119A(2): 162–167.

179. Scaglia F., Towbin J.A., Craigen W.J. et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. Pediatrics. 2004; 114(4): 925-931.

180. Schlame M., Towbin J.A., Heerdt P.M. et al. Deficiency of tetralinoleoyl-cardiolipin in Barth syndrome. Ann Neurol. 2002; 51(5): 634–637.

181. Sedmera D., Pexieder T., Vuillemin M. et al. Developmental patterning of the myocardium. Anat Rec. 2000; 258(4): 319-337.

182. Semsarian C., Ingles J., Wilde A.A. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. Eur Heart J. 2015; 36(21): 1290-1296.

183. Sert A., Aypar E., Aslan E. et al. Isolated right ventricular noncompaction in a newborn. Pediatr Cardiol. 2013; 34(8):1896-1898.

184. Skinner J.R., Crawford J., Smith W. et al. Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of postmortem negative sudden death in 1 to 40 year olds. Heart Rhythm. 2011;8(3): 412-419.

185. Srivastava D., Olson E.N. A genetic blueprint for cardiac development. Nature. 2000; 407(6801): 221–226.

186. Stähli B.E., Gebhard C., Biaggi P., et al. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. Int J Cardiol. 2013; 167 (6): 2477–2481.

187. Stämpfli S.F. et al. Prognostic power of NT-proBNP in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2017; 236: 321-327.

188. Stanton C., Bruce C., Connolly H. et al. Isolated left ventricular noncompaction syndrome. Am J Cardiol. 2009; 104(8): 1135–1138.

189. Steffel J., Hürlim nn D., Despotovic D. et al. Long-term follow-up of patients with isolated left ventricular noncompaction: role of electrocardiography in predicting poor outcome. Circ J. 2011; 75(7):1728-1734.

190. Stollberger C., Finsterer J. Thrombi in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction: Review of the literature. Acta Cardiol. 2004; 59(3): 341 – 344.

191. Stöllberger C., Finsterer J., Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. Am. J. Cardiol. 2002; 90(8): 899–902.

192. Stollberger C., Finsterer J., Kopsa W. Magnetic resonance imaging does not always confirm left ventricular noncompaction. Int J Cardiol. 2007; 114(2): 48-49.

193. Stöllberger, C. et al. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. Am. J. Cardiol. 2011; 108(7): 1021–1023.

194. Strüber M., Meyer A.L., M lehs D. et al. The Current Status of Heart Transplantation and the Development of Artificial Heart Systems. Dtsch Arzteblant Int. 2009; 106(28-29): 471–477.

195. Sun X.L., Zhao J.X., Chen X.J. et al. Unique case of a 12 year-old boy with Noonan syndrome combined with noncompaction of the ventricular myocardium. Int. Heart J. 2016; 57(2): 258-261.

196. Sundararajan S., Thiruchelvam, T., Hsia T.Y. et al. New 15-mL ventricular assist device in children with restrictive physiology of the left ventricle. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014; 147(6): 79–80.

197. Tamborini G., Pepi M., Celeste F. et al. Incidence and characteristics of left ventricular false tendons and trabeculations in the normal and pathologic heart by second harmonic echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2004;17(4):367-374.

198. Tang S., Batra A., Zhang Y., et al. Left ventricular noncompaction is associated with mutations in the mitochondrial genome. Mitochondrion. 2010; 10(4): 350-357.

199. Teekakirikul P., Kelly M.A., Rehm H.L. et al. Inherited Cardiomyopathies: Molecular Genetics and Clinical Genetic Testing in the Postgenomic Era. J Mol Diagn. 2013;15(2): 158-170.

200. Teirlinck C.H., Senni F., Malti R.E. et al. A human MYBPC3 mutation appearing about 10 centuries ago results in a hypertrophic cardiomyopathy with delayed onset, moderate evolution but with a risk of sudden death. BMC Med Genet. 2012; 13:105.

201. Tian T., Yang Y., Zhou L. et al. Left Ventricular Non-Compaction: A Cardiomyopathy With Acceptable Prognosis in Children. Heart Lung Circ. 2018; 27(1):28-32.

202. Tian T., Wang J., Wang H. et al. A low prevalence of sarcomeric gene variants in a Chinese cohort with left ventricular non-compaction. Heart Vessels. 2015; 30(2):258-264.

203. Tóth 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.

204. Towbin J.A., Lorts A., Jefferies J.L. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Lancet. 2015; 386(9995):813-825.

205. Toyono M. et al. Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular non-compaction. Heart. 2001; 86(1): E4.

206. Troughton R., Michael Felker G., Januzzi J.L. Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management. Eur Heart J. 2014; 35(1): 16-24.

207. Tsuchiya K.D., Shaffer L.G., Aradhya S. et al. Variability in interpreting and reporting copy number changes detected by array-based technology in clinical laboratories. Genet Med. 2009; 11(12): 866-873.

208. Van Der Starre P., Deuse T., Pritts C., et al. Late profound muscle weakness following heart trancplantation due to Danon disease. Muscle Nerve. 2013; 47(1): 135-137.

209. Van Driest S.L., Vasile V.C., Ommen S.R. et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2004; 44(9): 1903-1910.

210. Van Velzen H.G., Vriesendorp P.A., Oldenburg R.A. et al. Value of Genetic Testing for the Prediction of Long-Term Outcome in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2016; 118(6): 881-887.

211. Villard E., Duboscq-Bidot L., Charron P. Et al. Mutation screening in dilated cardiomyopathy: prominent role of the beta myosin heavy chain gene. Eur Heart J. 2005; 26(8): 794-803.

212. Vreken P., Valianpour F., Nijtmans L.G. et al. Defective remodeling of cardiolipin and phosphatidylglycerol in Barth syndrome. Biochem Biophys Res Commun. 2000; 279(2): 378–382.

213. Waddell-Smith K.E., Donoghue T., Oates S. et al. Inpatient detection of cardiac-inherited disease: the impact of improving family history taking. Open Heart. 2016; 3(1): e000329.

214. Wald R., Veldtman G., Golding F. et al. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood. Am J Cardiol. 2004; 94(12): 1581-1584.

215. Walsh R., Buchan R., Wilk A. et al. Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes. Eur Heart J. 2017; 38 (46): 3461-3468.

216. Walsh R., Thomson K.L., Ware J.S. et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. Genet Med. 2017; 19(2): 192-203.

217. Ware S.M. Evaluation of genetic causes of cardiomyopathy in childhood. Cardiol Young. 2015; 2: 43-50.

218. Weiford B.C., Subbarao V.D., Mulhern K.M. Noncompaction of the ventricular myocardium. Circulation. 2004; 109 (24): 2965–2971.

219. Weir-McCall J.R., Yeap P.M., Papagiorcopulo C. et al. Left Ventricular Noncompaction: Anatomical Phenotype or Distinct Cardiomyopathy? J Am Coll Cardiol. 2016; 68 (20): 2157-2165.

220. Wengrofsky P., Armenia C., Oleszak F.et al. Left Ventricular Trabeculation and Noncompaction Cardiomyopathy: A Review. EC Clin Exp Anat. 2019; 2(6): 267-283.

221. Xing Y., Ichida F., Matsuoka T. et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. Molec. Genet. Metab. 2006; 88 (1): 71-77.

222. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013; 128 (16): 1810-1852.

223. Yang L., Munck M., Swaminathan K. et al. Mutations in LMNA Modulate the Lamin A - Nesprin-2 Interaction and Cause LINC Complex Alterations. PLoS ONE. 2013; 8(8): 71850.

224. Zambrano E., Marshalko S.J., Jaffe C.C. et al. Isolated Noncompaction of the Ventricular Myocardium: Clinical and Molecular Aspects of a Rare Cardiomyopathy. Lab. Invest. 2002; 82(2): 117–122.

225. Zaphiriou A.S., Robb T., Murray-Thomas G. et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. Eur. J. Heart Fail. 2005; 7(4): 537–541.

226. Zarrouk Mahjoub S., Mehri S., Oudra F. et al. Transition m.3308T>C in the ND1 gene in associated with left ventricular hypertrabeculaion/noncompaction. Cardiology. 2011; 118(3): 153-158.

227. Zemrak F. et al. The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5 year follow up: the MESA study. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 64 (19): 1971–1980.

228. Zhurkova N.V., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. et al. 1p36 syndrome in children with cardiomyopathy: two clinical cases deletion. Archives of Disease in Childhood. 2017; 102(S2): 63-64.

229. Zuckerman W.A., Richmond M.E., Singh R.K. et al. Left-ventricular noncompaction in a pediatric population: predictors of survival. Pediatr Cardiol. 2011; 32 (4): 406–412.