

На правах рукописи

СДВИГОВА НАТАЛИЯ АНДРЕЕВНА

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОМПАКТНОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Басаргина Елена Николаевна

Научный консультант: доктор биологических наук
Савостьянов Кирилл Викторович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии с курсами сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии врожденных пороков сердца факультета непрерывного медицинского образования, профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Дегтярева Елена Александровна

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, профессор кафедры неонатологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Котлукова Наталья Павловна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г.Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г.Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте <https://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2022г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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 (Wengrofsky P., 2019; Ichida F., 2020), при этом 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 дискуссионным (Поляк М.Е., 2017; Wengrofsky P., 2019; Павленко Е.В., 2019; Gan Y., 2020), особенно принимая во внимание характерные черты строения миокарда детского возраста (Сильнова И.В., 2012). Отсутствие общепринятых критериев диагностики ПТ, сложности верификации диагноза некомпактной КМП у детей, а также разнообразие клинических проявлений (Ichida F., 2020) создают необходимость изучения этой группы пациентов.

Генетическая гетерогенность КМП с НМ не вызывает сомнения, а частота определения 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) (Towbin J., 2015). Дополнительной, но крайне важной особенностью, является значимое различие генетического фона и течения заболевания у представителей разных рас и возрастных групп (Tian T., 2015; Gan Y., 2020).

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 с НМ, 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 (Ray E., 2018).

Степень разработанности проблемы

В России самое крупное исследование некомпактной КМП у детей, включающее 48 пациентов, опубликовано в 2016г. Умаровой М.К. (Умарова М.К., 2016), 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 (Miller P., 2017). На момент проведения исследования в нашей стране отсутствуют известные

нам работы, посвященные клинико-генетической гетерогенности КМП с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью у детей, а данные единичных зарубежных исследований, оценивающих прогноз для детей с повышенной трабекулярностью, достаточно противоречивы и не содержат данных о генетических исследованиях (Gan Y., 2020).

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.

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.

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 включено 70 пациентов, каждому из которых была проведена молекулярно-генетическая диагностика методом массового параллельного 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 проведен 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 считаются 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 параллельного 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.

Апробация результатов

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 конгрессе Кардиологов 2020 (29 сентября-1 октября 2020г., Казань), на XI Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2020» (10-12 декабря 2020г., Москва).

Публикации

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

Личный вклад автора

Автор принимал активное и непосредственное участие во всех этапах научно-исследовательской работы: анализ литературы, постановка целей и задач, клиническое наблюдение пациентов, оценка медицинской документации, формирование базы данных, проведение 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.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на совместном заседании ученого совета и этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол №8 от 22.11.2016 г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем 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 клинко-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.).

На этапе отбора 9 пациентов исключены в связи с диагностикой моногенного заболевания (4 мальчика, синдром Барта) и хромосомной аномалии (синдром делеции короткого плеча 1 хромосомы; 2 мальчика, 3 девочки). В исследование включено 70 детей (31 (44%) мальчик и 39 (56%) девочек). По данным ЭхоКГ выделено две группы. В первую группу включено 35 детей (50%) (13 (37%) мальчиков и 22 (63%) девочки), у которых по ЭхоКГ 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 доплеровского картирования) с или без ремоделирования сердца (дилатационный, рестриктивный фенотипы). Во вторую группу включено 35 пациентов (50%) – 18 мальчиков (51%) и 17 девочек (49%), у которых по ЭхоКГ выявлена ПТ миокарда ЛЖ без достижения критериев НМ. В данной группе отмечалось отсутствие или наличие ремоделирования сердца (дилатационный, рестриктивный, гипертрофический фенотипы). Диагностические критерии фенотипов КМП: дилатационный фенотип – систолическая дисфункция со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ $< 55\%$ (оценивалась по методикам Тейхольц и Симпсон); Z-score КДР ЛЖ $> 2,0$; гипертрофического фенотипа – утолщение миокарда Z-score $> 2SD$ с учетом половозрастных 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 двухслойной 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. Распределение пациентов по фенотипу представлено в таблице 1. В каждой группе проводился подробный анализ семейного анамнеза, который считался отягощенным при наличии у родственников любого фенотипа КМП и/или случаев внезапной смерти лиц до 30 лет (таблица 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов с некомпактной кардиомиопатией в зависимости от фенотипов ремоделирования

Фенотип	1 группа (n=35, 50%)						2 группа (n=35, 50%)							
	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	-	-

∞

Таблица 2. Характеристика пациентов в соответствии с данными семейного анамнеза

Семейный анамнез	КМП, НМ (n=35)				КМП, ПТ (n=35)			
	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 хронической сердечной недостаточности (ХСН) оценена динамика N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (иммунохимический анализ на приборе MiniVidas (bioMeriux, Франция)). Большиншей части пациентов (20 (57%) с НМ и 23 (66%) с ПТ) для оценки толщины компактного и некомпактного слоя и фенотипа ремоделирования проведена 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, включенных 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 анализа нарушений ритма сердца и проводимости проведены ЭКГ в покое в 12 общепринятых отведениях (12-канальный электрокардиограф Mortara ELI 350) и суточное мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) (трехканальный прибор Schiller AR4/Oxford Medilog).

Перед проведением молекулярно-генетического исследования все дети осмотрены клиническим генетиком для оценки стигм дизэмбриогенеза и уточнения объема молекулярно-генетического обследования. По показаниям при подозрении на синдромальные, митохондриальные и нервно-мышечные заболевания пациенты осмотрены неврологом, подозрение на вышеуказанные нозологии – критерий исключения. Всем пациентам проведено 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, наличие у некоторых пациентов сопутствующих септальных дефектов, на основании данных литературы составлена панель генов, мутации в которых приводят к развитию заболеваний, сопровождающихся ХСН (КМП различных фенотипов (включая некоторые синдромы с учетом малого возраста исследуемых пациентов – синдром Альстрема, Барта, расопатий), ряда врожденных пороков сердца, нарушений ритма и проводимости). Таким образом, панель включает в себя кодирующие и прилегающие интронные области 81 гена. Для исследования 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 станция QIAQUBE (QIAGEN, Германия)). Удовлетворительная геномная ДНК (качество оценено флуориметром нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen, США)) исследована методом массового параллельного секвенирования 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. На основании данных базы мутаций человека HGMD Professional 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 амплификации секвенированы 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). Семейная сегрегация нуклеотидного варианта, обнаруженного у пробанда, определена 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.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов с кардиомиопатией с некомпактным миокардом и с кардиомиопатией с повышенной трабекулярностью

У пациентов с КМП, НМ патология сердца диагностировалась в несколько более раннем возрасте ($24,8 \pm 38,7$ месяцев), чем у пациентов с КМП, ПТ (38 ± 52 месяцев), без статистически достоверной разницы, $p = 0,174$, что, возможно, 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 ± 51 месяцев, с КМП и ПТ – 52 ± 56 месяца, $p = 0,153$). 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 ($2,7 \pm 1,5$ месяца), чем остальных пациентов этой группы.

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, $p = 0,303$). 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, ассоциированный с неблагоприятным течением.

При первичной госпитализации пациенты и родители обеих групп предъявляли жалобы с сопоставимой частотой (таблица 3).

Таблица 3. Сравнение субъективных признаков заболевания у пациентов с КМП, НМ и у пациентов с 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

Отмечено незначительное преобладание жалоб на снижение толерантности к физическим нагрузкам при дилатационном фенотипе КМП с НМ (93% при НМ и 69% при ПТ, p=0,03) (таблица 4).

Таблица 4. Сравнение субъективных признаков заболевания у пациентов с дилатационным фенотипом некомпактной кардиомиопатии

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, остальные данные клинического осмотра значимо не отличались (таблица 5).

Таблица 5. Сравнение данных клинического осмотра у пациентов с КМП, НМ и у пациентов с 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

У большинства детей с КМП, НМ отмечались клинические признаки, соответствующие стадии ХСН 2А ст. (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 (таблица 6).

Таблица 6. Сравнение 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

У пациентов с КМП, дилатационным фенотипом, ПТ чаще, чем у пациентов с КМП, дилатационным фенотипом, НМ отмечалась ХСН 1ст. (p=0,049), ХСН 2А ст. более характерна для пациентов с дилатационным фенотипом и НМ (p=0,009), у одного ребенка с ПТ и дилатационным ремоделированием отмечена ХСН 3ст. (таблица 7).

Таблица 7. Сравнение стадий ХСН у пациентов с дилатационным 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

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

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследований пациентов с кардиомиопатией с некомпактным миокардом и с кардиомиопатией с повышенной трабекулярностью

Исходный уровень NT-proBNP сопоставим у пациентов с НМ (821 ± 1384 , ИКР – 120-963, Ме 443 пг/мл) и ПТ (2060 ± 3002 , ИКР 169-2985, Ме 380 пг/мл), $p=0,664$. При дилатационном фенотипе КМП, НМ уровень NT-proBNP при включении в исследование – 934 ± 1533 пг/мл (ИКР 120-1073, Ме 442 пг/мл), через 1 год – 527 ± 556 пг/мл (ИКР 108-799, Ме 216 пг/мл). 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 включении в исследование уровень NT-proBNP – 2630 ± 3352 пг/мл (ИКР 203-4673, Ме 1556 пг/мл), через 1 год – 2107 ± 4275 (ИКР 82-1160, Ме 220 пг/мл), критерий знаковых рангов Вилкоксона $p=0,05$ (статистически значимо) (таблица 8).

Таблица 8. Концентрация NT-proBNP Ме (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)

По данным ЭхоКГ соотношение некомпактного слоя к компактному у пациентов с диагностированной КМП и НМ составило $3,38 \pm 0,84$, в группе пациентов с КМП и ПТ – $1,5 \pm 0,2$ ($p=0,000$).

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 9).

Таблица 9. Динамика изменений ФВ Ме (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	$60,2 \pm 6$ (55; 65)	$62,8 \pm 6$ (57; 68)	$51,8 \pm 7$ (46; 59)	$55,4 \pm 11$ (45; 65)
КМП, ПТ, без ремоделирования	$59,2 \pm 8,5$ (50; 66)	$65 \pm 6,2$ (60; 68)	$52,4 \pm 9$ (43; 60)	54 ± 3 (51; 56)

Динамика параметров ЭхоКГ у пациентов с дилатационным фенотипом ремоделирования с НМ и ПТ отражена в таблице 10.

Таблица 10. 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 (1 – при включении в исследование, 2 – через 1 год)

Фенотип заболевания	Z-score КДР ЛЖ		ФВ по Тейхольц, %		ФВ по Симпсону, %	
	1	2	1	2	1	2
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
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

У пациентов с рестриктивным фенотипом с НМ и ПТ систолическая функция удовлетворительная, 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 с ПТ выявлена высокая и умеренная легочная гипертензия.

У одного пациента с гипертрофическим фенотипом ремоделирования и ПТ по ЭхоКГ отмечено утолщение МЖП (Z-score 6,88) и ЗСЛЖ (Z-score 3,03) с обструкцией выводного тракта ЛЖ, 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 – 7-8 мм). У второго пациента по ЭхоКГ выявлена необструктивная форма гипертрофической КМП с умеренным утолщением МЖП (Z-score 3,5).

МРТ с внутривенным контрастированием выполнена 20 детям (57%) при КМП с НМ (17 – с дилатационным фенотипом, 1 – с рестриктивным, 2 – без ремоделирования) и 23 (66%) при КМП с 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 некомпактного слоя – 12,8 мм (10,75; 15,75), медиана толщины компактного слоя – 4 мм (3; 5). У одной девочки-подростка выявлено нарушение диастолической функции по рестриктивному типу при дилатационном 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 с НМ (3 – дилатационный фенотип, 2 – рестриктивный фенотип) и у 2 детей с ПТ (дилатационный фенотип).

Нарушения ритма сердца и проводимости одинаково часто регистрировались у пациентов с КМП, НМ и с КМП, ПТ (88% и 83% соответственно, $p=0,293$). Дельта-волна на ЭКГ отмечена в обеих группах больше чем у половины пациентов (57% при НМ и 54% при ПТ) (таблица 11).

Таблица 11. Сравнение нарушений ритма сердца и проводимости 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	20	57	19	54	0,667
• Дельта-волна	1	3	1	3	1,000
• Укорочение интервала PQ					
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
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

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОМИОПАТИЕЙ И НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ И С КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ПОВЫШЕННОЙ ТРАБЕКУЛЯРНОСТЬЮ

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 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. У большинства детей 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.

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

мембраны. 4 нуклеотидных варианта (10%) обнаружено в других группах генов (рисунок 1).

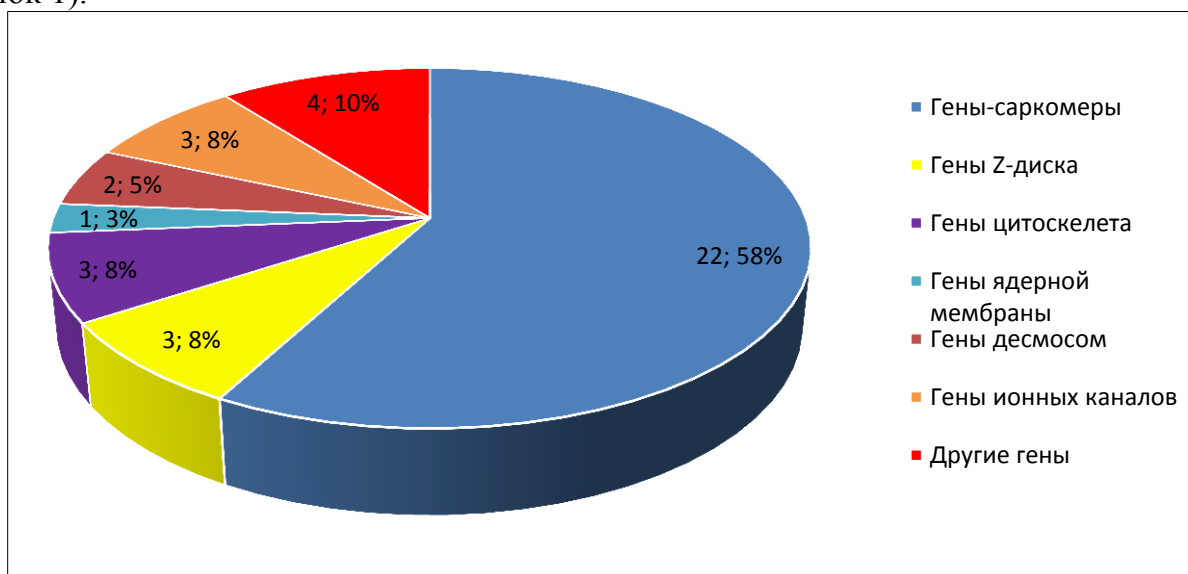


Рисунок 1. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по классам экспрессируемых белков в зависимости от их функциональной принадлежности у пациентов с КМП, НМ (абсолютные значения и процентное соотношение)

У 25 пациентов с КМП, НМ, дилатационным фенотипом выявлено 32 нуклеотидных варианта в 12 генах, из них большая часть (22 нуклеотидных варианта, 4 гена) – в генах саркомеров (*МУН7*, *МУВРС3*, *АСТС1*, *ТРМ1*). Достаточно часто (2 нуклеотидных варианта) мутации встречались в гене *АСТН2* (рисунок 2).

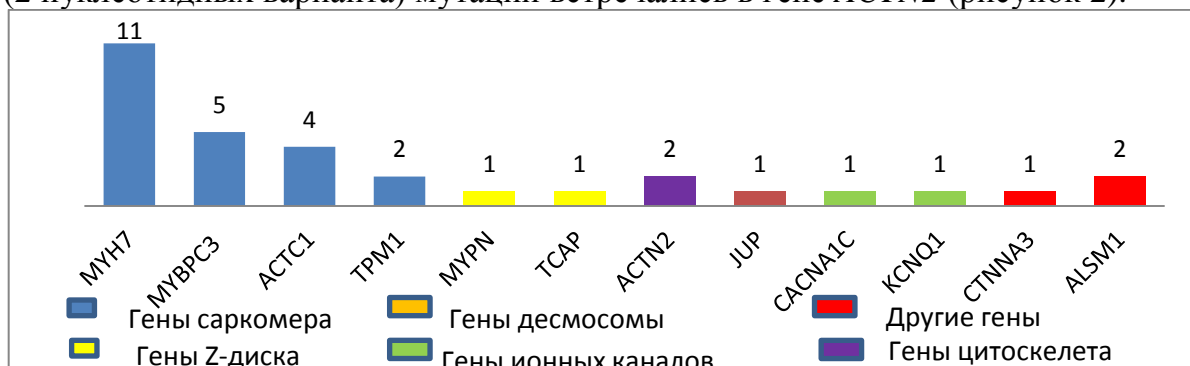


Рисунок 2. Распределение нуклеотидных вариантов по генам у пациентов с КМП, НМ, дилатационный фенотип

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 3).

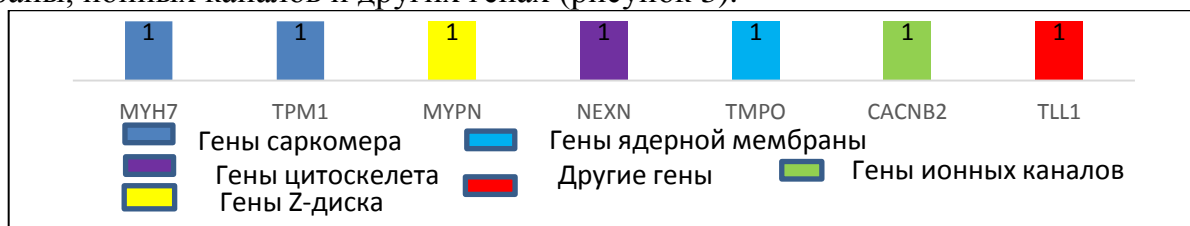


Рисунок 3. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по генам у пациентов с КМП, НМ без ремоделирования

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

При проведении молекулярно-генетического исследования с применением кардиопанели у 33 (94%) пациентов 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 (при дилатационном и рестриктивном фенотипе с ПТ) клинически значимых нуклеотидных вариантов не обнаружено.

Доля нуклеотидных вариантов, описанных в мировой литературе как вызывающие заболевания, 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. У большинства пациентов выявлен 1 нуклеотидный вариант (29 (83%)), у 4 детей (11%) – 2 нуклеотидных варианта, в 2 случаях (6%) клинически значимых нуклеотидных вариантов не обнаружено.

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 (рисунки 4).

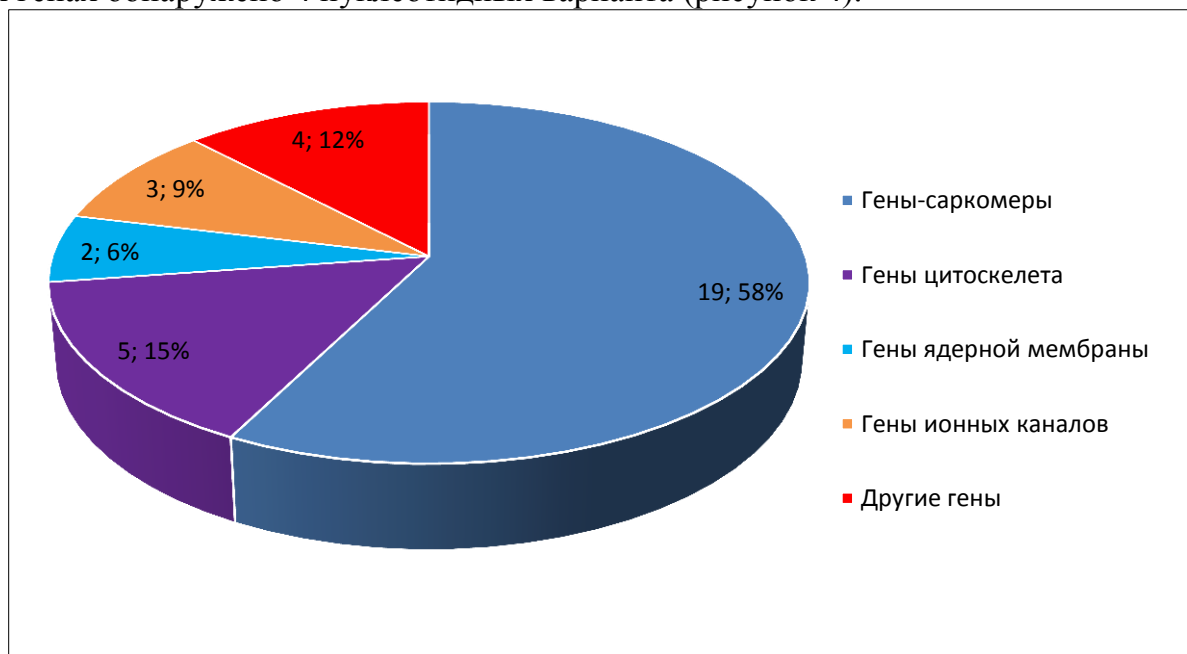


Рисунок 4. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов по классам экспрессируемых белков в зависимости от их функциональной принадлежности у пациентов с КМП, НМ (абсолютные значения и процентное соотношение)

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 5).

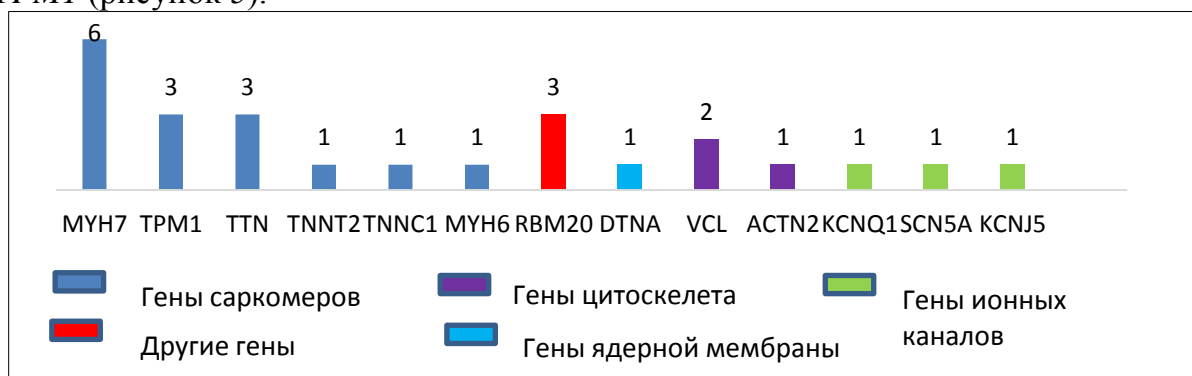


Рисунок 5. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов в генах у пациентов с КМП, ПТ, дилатационным фенотипом

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*.

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*), 1 – в гене цитоскелета (*VCL*) и 1 – в других генах (*SOS1*).

Результаты молекулярно-генетической диагностики в семьях пробандов с кардиомиопатией и ультразвуковыми критериями некомпактного миокарда и в семьях пробандов с кардиомиопатией и повышенной trabecularностью

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* не обнаружено, 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* не обнаружено, в 1 семье с неотягощенным семейным анамнезом одна мутация имела характер *de novo*.

СОБЫТИЯ И ИСХОДЫ ЗА ВРЕМЯ НАБЛЮДЕНИЯ

До госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 4 пациентам (11%) с КМП, НМ проведено кардиохирургическое лечение (1 – пластика митрального клапана, 1 - перевязка открытого артериального протока и установка бивентрикулярного кардиоэлектростимулятора, 1 – пластика дефекта межпредсердной перегородки, 1 – перевязка открытого артериального протока). Среди детей с КМП, НМ в течение 3 лет отмечено 2 летальных исхода (6%): 1 – при дилатационным фенотипе (нуклеотидный вариант неизвестной клинической значимости *c.2350C>T* в гене *SACNA1C*), 1 – при НМ без ремоделирования (вероятно патогенный вариант *c.2512C>T* в гене *MYH7*). Двум детям (6%) проведена трансплантация сердца: 1 – при дилатационном фенотипе (нуклеотидный вариант *c.545C>T* с неизвестной клинической значимостью в гене *MYH7*), 1 – при рестриктивном фенотипе (вариант с неизвестной клинической значимостью *c.76G>A* в гене *TPM1*). Данные динамики по группе отражены в таблице 12.

Таблица 12. События и исходы за время наблюдения среди пациентов с КМП, НМ

	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%)	-	-	-
Нет клинически значимых нуклеотидных вариантов	1 (7%)	2 (18%)	-	-	-

Пятерым детям (14%) с КМП, ПТ в кардиохирургическом отделении выполнено оперативное лечение: 1 – пластика дефекта межпредсердной перегородки при дилатационном фенотипе КМП, 1 – пластика трикуспидального клапана при рестриктивном фенотипе КМП, 2 – протезирование митрального клапана и 1 – пластика митрального клапана при дилатационном фенотипе КМП. Одному ребенку с полной блокадой левой ножки пучка Гиса проведена ресинхронизирующая терапия с установкой бивентрикулярного ЭКС. Среди пациентов с КМП, ПТ зарегистрировано 4 летальных исхода (11%), 3 детей имелиотягощенный семейный анамнез: 1 – гипертрофический фенотип (патогенный миссенс-вариант *c.2513C>T* в 22 экзоне гена *MYH7*), 1 – дилатационный фенотип (вариант с неизвестной клинической значимостью *c.2647G>A* в 22 экзоне гена *MYH7*), 1 – дилатационный фенотип (патогенный миссенс-вариант *c.688G>A* в 7 экзоне гена *TPM1*), 1 – рестриктивный фенотип (патогенный миссенс-вариант *c.2146G>A* в 19 экзоне гена *MYH7*). Суммарные данные динамики за время наблюдения по группе отражены в таблице 13.

Таблица 13. 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%)	-	-
Нет клинически значимых нуклеотидных вариантов	-	2 (12%)	-	-

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 6).

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 *MUN7*: с.2146G>A, с.2512C>T, с.2513C>T, с.2647G>A и в гене *TPM1*: с.688G>A.
7. Предложенный алгоритм клинической и молекулярно-генетической диагностики некомпактной кардиомиопатии у детей может быть использован в семьях сотягощенным 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.



Рисунок 6. Алгоритм диагностики при некомпактной кардиомиопатии у детей

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов
диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

1. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Пушков А.А., Жанин И.С., Сдвигова Н.А., Луканина В.Ю., Никитин А.Г. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017; 72(4): 242-253.
2. Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Рябцев Д.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Ревуненков Г.В., Жарова О.П. Актуальность генетической верификации некомпактной кардиомиопатии у детей: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(2): 157-165.
3. Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Жарова О.П. Значимость генетической верификации диагноза для детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью. Российский педиатрический журнал. 2021; 24(3): 173-180.

Иные печатные работы

1. Куликова О.В., Мясников Р.П., Мершина Е.А., Пилюс П.С., Корецкий С.Н., Мешков А.Н., Киселева А.В., Харлап М.С., Сеницын В.Е., Сдвигова Н.А., Гандаева Л.А., Барский В.И., Деревнина Ю.В., Жарова О.П., Басаргина Е.Н., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 381-388.
2. Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Гандаева Л.А., Жарова О.П., Деревнина Ю.В., Савостьянов К.В., Журкова Н.В. Современные возможности диагностики неклассифицируемой кардиомиопатии у детей. Научно-практический медицинский журнал «Детская медицина Северо-Запада». 2018; 7(1): 293.
3. Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Гандаева Л.А., Савостьянов К.В. Генетическая верификация семейной и несемейной формы неклассифицируемой кардиомиопатии. X Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2018»: 74.
4. Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Гандаева Л.А., Деревнина Ю.В., Савостьянов К.В., Журкова Н.В. Неклассифицируемая кардиомиопатия в рамках моногенных синдромов и хромосомных заболеваний у детей. Научно-практический журнал для врачей «Медицина: теория и практика». 2019; (4): 504-505.

Список сокращений

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИКР – интерквартильный размах
КДР – конечный диастолический размер
КМП – кардиомиопатия
ЛЖ – левый желудочек
МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
НМ – некомпактный миокард

ПТ – повышенная трабекулярность
ФВ – фракция выброса
ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
NT-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида