

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616.127-091

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

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Цель: определить особенности течения дилатационного фенотипа кардиомиопатии с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью, верифицировать молекулярно-генетический диагноз и установить сегрегацию нуклеотидных вариантов в семьях.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов, распределённых на 2 группы: 27 пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии и некомпактным миокардом и 23 пациента с дилатационным фенотипом и повышенной трабекулярностью. Проанализированы изменения лабораторных и инструментальных параметров, события и исходы. Применён метод массового параллельного секвенирования панели генов (81 ген). Для обработки данных использованы пакеты прикладных программ «SPSS Statistics 24.0», программное обеспечение «Alamut», база данных HGMD Professional.

Результаты. Установлено, что через год терапии хронической сердечной недостаточности у больных с дилатационным фенотипом кардиомиопатии с повышенной трабекулярностью содержание конечного натрийуретического пептида в крови существенно уменьшилось. У пациентов обеих групп улучшилась сократительная способность миокарда и сократился конечно-диастолический размер левого желудочка. Значимые нуклеотидные варианты были верифицированы в 85% случаев у больных с некомпактным миокардом и у 91% у пациентов с повышенной трабекулярностью, при этом были выявлены предикторы неблагоприятного прогноза и тяжёлого течения кардиомиопатии — патогенные варианты *c.2647G>A* в гене *MUN7*, *c.688G>A* в гене *TPM1*, *c.2350C>T* в гене *CACNA1C*. Обследованы 18 семей, выявлены 3 мутации *de novo*, что подтверждает высокую частоту бессимптомных и малосимптомных носителей нуклеотидных вариантов в семьях.

Заключение. Определение молекулярно-генетической причины дилатационного фенотипа кардиомиопатии позволяет оптимизировать тактику ведения больных детей, а выявление семейной сегрегации мутаций с определением носителей обеспечивает своевременное наблюдение специалистов.

Ключевые слова: кардиомиопатия; некомпактный миокард; повышенная трабекулярность; дилатационный фенотип; генетическая верификация диагноза; дети

Для цитирования: 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.
https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-173-180

Для корреспонденции: *Сдвигова Наталья Андреевна*, врач-кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: sdvigova-natalya@yandex.ru

Участие авторов: Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В. — концепция и дизайн исследования; Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В., Пушков А.А. — сбор и обработка материала; Сдвигова Н.А. — статистическая обработка, написание текста; Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Жарова О.П. — редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие. От родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Поступила 20.05.2021
Принята к печати 23.06.2021
Опубликована 16.07.2021

Natalia A. Sdvigova, Elena N. Basargina, Kirill V. Savostianov, Aleksandr A. Pushkov, Olga P. Zharova

The significance of genetic verification of the diagnosis for children with a dilated phenotype of cardiomyopathy with non-compact myocardium and increased trabecularity

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Purpose: to compare the course of the disease in the dilated phenotype of cardiomyopathy with a non-compact myocardium and increased trabecularity, verify the molecular genetic diagnosis using the new generation sequencing method, and study the segregation of nucleotide variants in families.

Materials and methods. The study included 50 patients, divided into two groups: 27 patients with a dilated phenotype of cardiomyopathy and non-compact myocardium and 23 patients with a dilated phenotype and increased trabecularity. Changes in the laboratory and instrumental parameters, events and outcomes were analyzed. The massively parallel sequencing of a panel of genes developed at the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation (81 genes) was applied. For data processing, the IBM SPSS Statistics 24.0 application package was used for bioinformatic analysis and assessment of the pathogenicity of the identified nucleotide variants, the Russian guidelines for interpreting human DNA nucleotide data, Alamut software and the HGMD Professional database were used.

Results. Following a year of therapy for chronic heart failure in DF CMP patients, the content of terminal natriuretic peptide in the blood of patients with increased trabecularity was found to decline significantly. In patients in both groups, myocardial contractility

improved and left ventricular end-diastolic size decreased. Significant nucleotide variants when using the cardiopanel were verified in 85% of cases in patients with non-compact myocardium and 91% in patients with increased trabecularity. At the same time, predictors of poor prognosis and severe course of cardiomyopathy were identified — pathogenic variants *c.2647G>A* in the *MYH7* gene, *c.688G>A* in the *TPM1* gene, *c.2350C>T* in the *CACNA1C* gene. In one clinical case, when laminopathy was detected, a cardioverter-defibrillator was installed as prophylaxis for sudden death. In addition, 18 families were examined, 3 cases of *de novo* mutation were identified, confirming the high frequency of asymptomatic and low-symptom carriers of nucleotide variants.

Conclusion. The determination of the molecular and genetic cause of the dilated cardiomyopathy phenotype allows optimizing the management tactics of sick children. Furthermore, the identification of family segregation of mutations with the identification of carriers ensures timely monitoring by specialists.

Keywords: *cardiomyopathy; non-compact myocardium; increased trabecularity; dilated phenotype; genetic verification of the diagnosis; children*

For citation: Sdvigova N.A., Basargina E.N., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Zharova O.P. The significance of genetic verification of the diagnosis for children with the dilated phenotype of cardiomyopathy with non-compact myocardium and increased trabecularity. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(3): 173–180. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-173-180>

For correspondence: *Natalia A. Sdvigova*, cardiologist of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, e-mail: sdvigova-natalya@yandex.ru

Contribution: Sdvigova N.A., Basargina E.N., Savostyanov K.V. — concept and design of the study; Sdvigova N.A., Basargina E.N., Savostyanov K.V., Pushkov A.A. — collection and processing of material; Sdvigova N.A. — statistical processing, text writing; Basargina E.N., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Zharova O.P. — text editing. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all co-authors.

Acknowledgement. The study had no financial support

Conflict of interest. Authors declared no conflict of interest.

Informed consent: informed consent was received from the patients' parents for the participation of a study.

Received: May 20, 2021

Accepted: June 23, 2021

Published: July 16, 2021

Кардиомиопатии (КМП) с некомпактным миокардом (НМ) и повышенной трабекулярностью (ПТ) активно изучаются, благодаря расширению диагностических возможностей инструментальных и молекулярно-генетических методов в кардиологии [1]. У детей клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) значительно чаще развиваются при дилатационном фенотипе (ДФ) ремоделирования по сравнению с пациентами с рестриктивным или гипертрофическим типами ремоделирования [2]. Сложности возникают при определении границ нормы и патологии ПТ с соотношением некомпактного слоя к компактному меньше 2, не удовлетворяющим критериям НМ [3]. В то же время генетическая гетерогенность КМП с НМ левого желудочка (ЛЖ) не вызывает сомнений, а установление генетической этиологии КМП, клиническое обследование родственников пробанда с поэтапным генетическим тестированием и консультированием не только может дополнить данные о патогенности генов, но и позволит выявить пенетрантность и плейотропию нуклеотидных вариантов и особенности клинического течения [4, 5].

Материалы и методы

В исследование включено 50 детей, распределённых на 2 группы: 1-я — 27 пациентов (11 мальчиков, 16 девочек) с КМП-ДФ + НМ, 2-я — 23 пациента (10 мальчиков, 13 девочек) с КМП-ДФ + ПТ. Средний возраст дебюта у пациентов с НМ составил 24 ± 37 мес, средний возраст на момент первой госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ — 40 ± 52 мес, у пациентов с ПТ — 29 ± 45 и 44 ± 53 мес соответственно. При осмотре детей анализировались стигмы дизэмбриогенеза, исключались признаки синдромальных и метаболических заболеваний. Всем детям была проведена эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате «Vivid E9» («GE Healthcare»), электрокардиография (ЭКГ) на 12-канальном электрокардиографе «ELI

350» («Mortara Instrument»), 24-часовой мониторинг ЭКГ по Холтеру с помощью трёхканального прибора «Schiller AR4/Oxford» («Medilog»). Показатели ЭхоКГ оценивали с учётом площади поверхности тела (ППТ) по формуле $D. Du Bois, E.F. Du Bois: ППТ (м^2) = масса тела (кг)^{0,425} \times рост (см)^{0,725}$. Анализ проводили с вычислением Z-score конечного диастолического размера ЛЖ (КДР ЛЖ), при обработке данных учитывали минимальные и максимальные границы каждого показателя в норме (Z-score $-1,65$ и $+1,65$). Фракция выброса (ФВ) оценивали по методу Тейхольца, исходя из значений фракции укорочения, умноженной на 1,7, и по Симпсону с учётом конечного систолического и диастолического объёма ЛЖ. Содержание конечного натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли иммунохимическим методом на приборе «MiniVidas» («bioMerieux»).

Для генетической верификации диагноза с помощью технологии массового параллельного секвенирования были исследованы таргетные области генома, включённые в панель генов, разработанную в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ. Кардиопанель содержит 81 ген, мутации в которых приводят к развитию заболеваний миокарда, сопровождающихся ХСН и нарушением ритма. Исследование было проведено на секвенаторе «Ion S5» («Thermo Fisher Scientific»). Все найденные минорные варианты исследованных генов с частотой встречаемости менее 0,5% для рецессивных и 0,01% для доминантных болезней в соответствии с информационной базой Exome Aggregation Consortium были подвергнуты биоинформатическому анализу с использованием программ «Alamut Batch» и «Alamut Focus» («Interactive Biosoftware») и валидированы при помощи метода двунаправленного секвенирования по Сэнгеру. Анализ ранее не описанных вариантов был проведён с помощью компьютерной программы «Alamut Visual» («Interactive Biosoftware»), позволяющей определять функциональную значимость мутаций с ис-

пользованием встроенных биоинформатических модулей SIFT, PolyPhen2 и Mutation Taster, а также российского руководства по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека [6]. Клиническая значимость описанных геномных вариантов подтверждалась данными базы HGMD Professional. Статистический анализ полученных данных проведён с использованием пакетов программ «Microsoft Excel 2013» и прикладного пакета «SPSS Statistics 24.0». Для сравнения показателей между группами использовался критерий рангов Вилкоксона, статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты

Проанализированы параметры ЭхоКГ больных КМП при первичной госпитализации и через 1 год после начала медикаментозной терапии (базисная терапия ХСН ингибиторами АПФ, β -блокаторами, антагонистом альдостерона; по показаниям — диуретическая терапия, сердечные гликозиды; для профилактики тромбообразования и улучшения реологических свойств крови — антиагреганты, в нескольких случаях тяжёлой систолической дисфункции с высоким риском тромбозов — антикоагулянтная терапия варфарином; при регистрации нарушений сердечного ритма — антиаритмическая терапия). У пациентов обеих групп отмечены процессы обратного ремоделирования со значимым уменьшением размеров полостей сердца и улучшением сократительной способности миокарда. Данные о динамике КДР ЛЖ, ФВ по Тейхольцу и Симпсону представлены в **табл. 1**.

В качестве маркера ХСН оценивалась динамика уровня NT-proBNP у пациентов обеих групп в момент пер-

вичной госпитализации и через 1 год терапии. У пациентов с КМП-ДФ + НМ отмечена тенденция к снижению NT-proBNP, у пациентов с КМП-ДФ + ПТ — значимое уменьшение уровня NT-proBNP (**табл. 2**).

Гемодинамически значимая недостаточность митрального клапана (НМК) 2–3 степени была диагностирована у 9 (33%) больных с КМП-ДФ + НМ и у 5 (22%) пациентов с КМП-ДФ + ПТ, при этом тотальная недостаточность митрального клапана отмечена у 5 (22%) детей с КМП-ДФ + ПТ и не выявлялась у больных с КМП-ДФ + НМ. В 3 клинических случаях проведена оперативная коррекция НМК (пластика у 1 ребенка и протезирование митрального клапана у 2 детей, все дети раннего возраста). Гемодинамически значимая недостаточность трикуспидального клапана была выявлена у 2 детей в каждой группе (7 и 9% соответственно).

У пациентов с НМ и ПТ по данным ЭКГ и ХМ ЭКГ были зафиксированы нарушения ритма и проводимости, без значимых различий между группами (**табл. 3**).

У 2 пациентов с КМП-ДФ + ПТ до госпитализации был выявлен тромбоз полости ЛЖ, оба ребёнка не получали антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, несмотря на низкую ФВ (<35%).

По данным молекулярно-генетического исследования у 24 пациентов из 27 выявлено 30 нуклеотидных вариантов в 11 генах, из них большая часть (24 нуклеотидных варианта, 6 генов) — в генах саркомеров, самые распространённые из них — *MYH7*, *MYBPC3*, *ACTC1* и *TRPM1* (**рис. 1**). В 1 случае обнаруженный нуклеотидный вариант *c.1515G>T* в гене *KCNQ1* не объясняет фенотип основного заболевания. Таким образом, результативность применения кардиологической панели у пациентов данной

Таблица 1/ Table 1

Динамика Z-score КДР ЛЖ и ФВ у пациентов с КМП-ДФ + НМ и КМП-ДФ + ПТ, Me (25; 75 перцентиль)

Dynamics of Z-score left ventricular (LV) end-diastolic dimension (EDD) and ejection fraction EF in patients with cardiomyopathy-dilated phenotype (CMP-DF) + Noncompact myocardium (NM) and CMP-DF + increased trabecularity (IT), Me (25; 75 percentile)

Фенотип заболевания Disease phenotype	Z-score КДР ЛЖ Z-score LV EDD		ФВ по Тейхольцу, % EF according Teicholz		ФВ по Симпсону, % EF according Simpsons		Соотношение некомпактного слоя к компактному The ratio of a non-compact layer to a compact layer
	1-я госпитализация first admission	через 1 год на фоне терапии after 1 year during therapy	1-я госпитализация first admission	через 1 год на фоне терапии after 1 year during therapy	1-я госпитализация first admission	через 1 год на фоне терапии after 1 year during therapy	
КМП-ДФ + НМ Cardiomyopathy, dilated phenotype, non-compact myocardium	4.0 ± 1.4 (3.0; 4.7)	3.2 ± 1.0 (2.7; 3.6)	46.3 ± 11.1 (43; 53)	55.4 ± 10.2 (52; 64)	38.7 ± 8.2 (32; 45)	47.9 ± 8.9 (43; 54)	3.5 ± 0.91
Критерий знаковых рангов Вилкоксона Wilcoxon Signed Rank Criterion	0.001		0.000		0.003		—
КМП-ДФ + ПТ Cardiomyopathy, dilated phenotype, increased trabecularity	5.3 ± 2.5 (3.2; 6.9)	4.4 ± 2.6 (2.7; 6.5)	38.1 ± 12.1 (30; 51)	49.6 ± 13.8 (40; 60)	34.8 ± 11.9 (28; 41)	41.2 ± 10.6 (30; 49)	1.7 ± 0.22
Критерий знаковых рангов Вилкоксона Wilcoxon Signed Rank Criterion	0.003		0.002		0.013		—

группы составила 85%. У 3 пациентов с КМП-ДФ + НМ клинически значимых мутаций не выявлено.

Из 30 выявленных нуклеотидных вариантов 12 (40%) описаны ранее как патогенные варианты, вызывающие болезнь (*c.532G>A* [7], *c.1106G>A* [8], *c.1106G>A* [9], *c.532G>A* [7] в гене *MYH7*; *c.394G>C* в гене *TCAP* [10]; *c.806T>C* в гене *ACTC1* [11]; *c.1928-2A>G* [12],

c.2905+1G>A [13], *c.3697C>T* [14], *c.772G>A* [15] в гене *MYBPC3*; *c.725C>T* в гене *TPM1* [8]; *c.526C>T* в гене *JUP* [16]), а 18 (60%) — ранее не описаны. В соответствии с российским руководством по интерпретации данных последовательности нуклеотидов 1 вариант идентифицирован как патогенный (*c.3706G>T* в гене *MYH7*), 2 — как вероятно патогенные (*c.1628C>T* и *c.1205C>T* в гене *MYH7*),

Таблица 2/ Table 2

Динамика уровня NT-proBNP за время наблюдения
 Dynamics of NT-proBNP level during the time of observation

Фенотип заболевания Disease phenotype	NT-proBNP, пг/мл при первичной госпитализации в стационар NT-proBNP, pg/ml at the initial admission	NT-proBNP, пг/мл на фоне лечения через год NT-proBNP, pg/ml during treatment after a year	Критерий знаковых рангов Вилкоксона Wilcoxon Signed Rank Criterion
КМП-ДФ + НМ Cardiomyopathy, dilated phenotype, non-compact myocardium	1200 (120; 1073)	120 (108; 799)	0.088
КМП-ДФ + ПТ Cardiomyopathy, dilated phenotype, increased trabecularity	1556 (203; 4673)	220 (82; 1160)	0.05

Таблица 3/ Table 3

Нарушения ритма сердца и проводимости, зарегистрированные у пациентов с КМП-ДФ + НМ и с КМП-ДФ + ПТ
 Arrhythmias and conduction disorders registered in patients with cardiomyopathy, dilated phenotype, non-compact myocardium and with cardiomyopathy, dilated phenotype, increased trabecularity

Нарушение ритма сердца и проводимости Violation of the cardiac rhythm and conduction	КМП-ДФ + НМ Cardiomyopathy, dilated phenotype, non-compact myocardium n = 27		КМП-ДФ + ПТ Cardiomyopathy, dilated phenotype, increased trabecularity n = 23	
	абс. abs	%	абс. abs	%
Дельта-волна Delta wave	15	57	13	52
Антидромная тахикардия Antidromic tachycardia	1	3	—	—
Неспецифическая внутрижелудочковая блокада Nonspecific intraventricular block	9	27	3	12
Желудочковая экстрасистолия 1 градации по Lown Ventricular premature beats 1 gradation by Lown	1	3	—	—
Желудочковая экстрасистолия 3 градации по Lown Ventricular premature beats 3 gradation by Lown	2	6	—	—
Желудочковая экстрасистолия 4а градации по Lown Ventricular premature beats 4a gradation by Lown	—	—	1	4
Желудочковая экстрасистолия 4b градации по Lown Ventricular premature beats 4b gradation by Lown	—	—	2	8
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса Block of the anterior branch of the left bundle branch	2	6	—	—
Полная блокада левой ножки пучка Гиса Complete left bundle branch block	—	—	1	4
Полная блокада правой ножки пучка Гиса Complete right bundle branch block	3	9	—	—
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса Incomplete right bundle branch block	1	3	—	—
Хроническая суправентрикулярная тахикардия Chronic supraventricular tachycardia	1	3	—	—
Атриоventрикулярная блокада 1 степени Atrioventricular block 1 degree	1	3	2	8
Атриоventрикулярная блокада 3 степени Atrioventricular block grade 3	1	3	—	—
Удлинение интервала QT Long QT interval	1	3	—	—
Укорочение интервала PQ Short PQ interval	1	3	—	—

15 — как варианты с неизвестной клинической значимостью (*c.3605T>A* в гене *MYPN*; *c.551T>C*, *c.1341C>A* в гене *ACTN2*; *c.3197C>G* в гене *MYBPC3*; *c.1441A>C*, *c.545C>T*, *c.3926C>T*, *c.839A>G* в гене *MYH7*; *c.979C>T* в гене *CTNNA3*; *c.2350C>T* в гене *SACNA1C*; *c.101C>G*, *c.1039A>G* в гене *ACTC1*; *c.398G>A* в гене *TPM1*; *c.1515G>T* в гене *KCNQ1*; *c.477T>A* в гене *ACTC1*).

В 10 семьях проведён анализ сегрегации нуклеотидного варианта, выявленного у пробанда, методом секвенирования по Сэнгеру в ДНК обоих родителей. В 3 семьях семейный анамнез по КМП и внезапной смерти отягощен. Мутации *de novo* обнаружены у 2 детей с неотягощённой наследственностью и тяжёлым течением КМП, потребовавшим коррекции тотальной НМК в раннем возрасте. В остальных случаях оба или один из родителей являлись носителями нуклеотидного варианта, некоторые из них имели фенотипические признаки болезни. В одном случае проведена пренатальная диагностика патологии: после получения результатов в семье пробанда проведён пренатальный анализ ДНК плода сибса, по данным которого патогенных нуклеотидных вариантов, характерных для данной семьи (нуклеотидные варианты *c.3697C>T* и

c.772G>A в гене *MYBPC3*), не обнаружено, после рождения у девочки параметры ЭхоКГ и ЭКГ были в пределах возрастной нормы [17].

У 22 пациентов из 23 с КМП-ДФ + ПТ выявлены 25 нуклеотидных вариантов в 13 генах, из них большая часть (15 нуклеотидных вариантов, 6 генов) — в генах саркомерных белков, самые распространённые из них — *MYH7*, *TTN*, *TPM1*. В 1 случае выявленный нуклеотидный вариант *c.605T>C* в гене *KCNJ5* не объясняет фенотип основного заболевания. Результативность кардиопанели у пациентов с ПТ составила 91%. Данные о спектре генов у пациентов с КМП-ДФ + ПТ представлены на рис. 2.

У 1 пациента с ранним дебютом и тяжёлым течением КМП-ДФ + ПТ клинически значимых нуклеотидных вариантов не выявлено.

Из 23 выявленных нуклеотидных вариантов 9 (39%) описаны ранее как вызывающие болезнь (*c.13696C>T* [18], *c.688G>A* [19] в гене *TPM1*; *c.602T>C* [20], *c.2678C>T* [21], *c.2863G>A* [22] в гене *MYH7*; *c.287C>G* [23] в гене *KCNQ1*; *c.2737G>A* [24] в гене *RBM20*; *c.2102C>T* в гене *SCN5A* [25], *c.451C>T* в гене *TNNT2* [26]); 14 (61%) — ранее не описаны. В соответствии с руководством по интерпретации данных последовательности нуклеотидов [6], нами идентифицированы 2 варианта как патогенные (*c.1713del* в гене *VCL*, *c.4G>A* в гене *TPM1*), 2 — как вероятно патогенные (*c.2330G>A* в гене *MYH7*, *c.1708C>T* в гене *VCL*), 10 — как варианты с неизвестной клинической значимостью (*c.2647G>A*, *c.4894G>A* в гене *MYH7*; *c.937C>A* в гене *DTNA*; *c.440C>T* в гене *ACTN2*; *c.77671C>A* в гене *TTN*; *c.106A>G* в гене *TNNC1*; *c.3266C>A*, *c.325G>A* в гене *RBM20*; *c.4010C>T* в гене *MYH6*; *c.605T>C* в гене *KCNJ5*).

В 6 семьях проведён анализ сегрегации нуклеотидного варианта, выявленного у ребёнка, методом секвенирования по Сэнгеру в ДНК обоих родителей (в 2 семьях в кардиологическом отделении наблюдались по 2 пробанда). В 5 семьях семейный анамнез отягощен. В результате исследования мутация *de novo* выявлена у 1 ребёнка без отягощённого семейного анамнеза.

За время наблюдения в течение 3 лет у пациентов с КМП-ДФ + НМ зафиксированы следующие события и исходы: у 12 больных — улучшение состояния, у 9 — значимой динамики не выявлено, у 4 — состояние ухудшилось, отмечен 1 летальный исход, проведена 1 ортотопическая

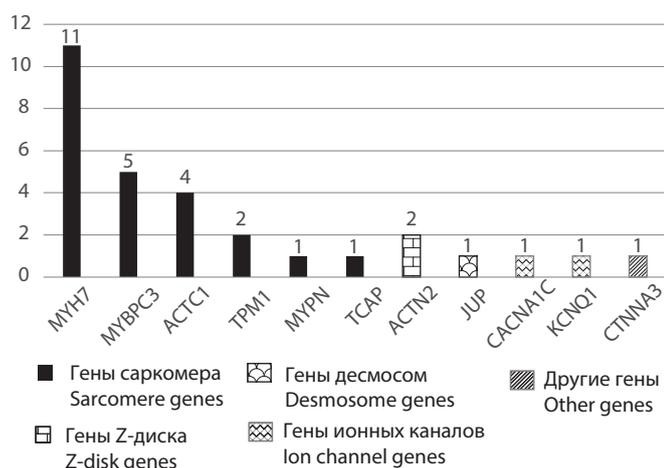


Рис. 1. Распределение нуклеотидных вариантов по генам у пациентов с КМП-ДФ + НМ.

Fig. 1. Distribution of nucleotide variants by genes in patients with cardiomyopathy, dilated phenotype, non-compact myocardium.

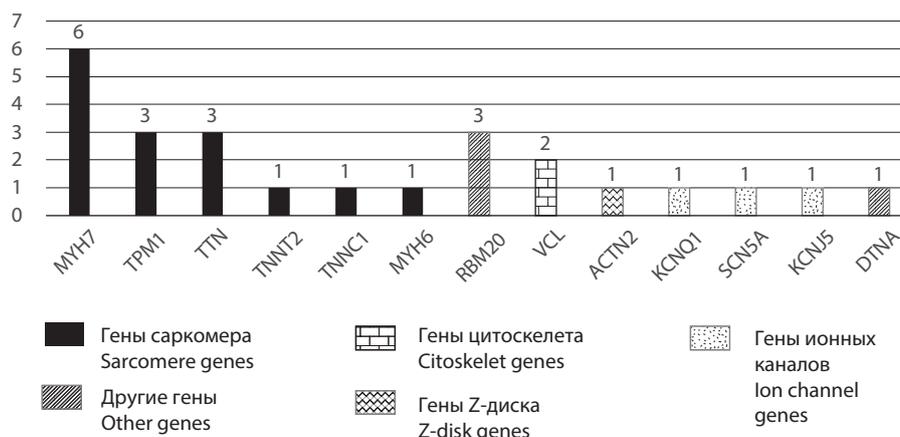


Рис. 2. Распределение выявленных нуклеотидных вариантов в генах у пациентов с КМП-ДФ + ПТ.

Fig. 2. Distribution of nucleotide variants by genes in patients with cardiomyopathy, dilated phenotype, increased trabecularity.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

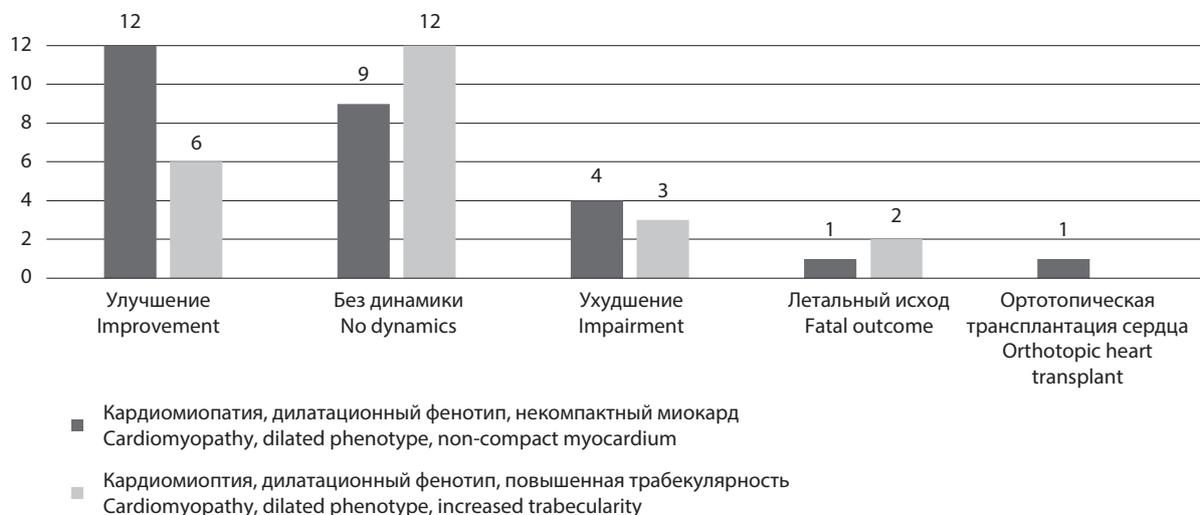


Рис. 3. Исходы и события за время наблюдения.
Fig. 3. Outcomes and events during the observation period.

трансплантация сердца. В группе пациентов с КМП-ДФ + ПТ было зарегистрировано 2 летальных исхода. У 6 детей отмечена положительная динамика на фоне лечения. Значимых изменений не отмечено у 12 детей, признаки ухудшения выявлены у 3 пациентов. Данные исходов представлены на **рис. 3**.

Летальный исход в группе пациентов с НМ зафиксирован у мальчика в возрасте 1 год 10 мес с тяжёлым течением ХСН на фоне интеркуррентной вирусной инфекции, по данным молекулярно-генетической диагностики у него выявлен нуклеотидный вариант с неизвестной клинической значимостью *c.2350C>T* в гене *SACNA1C*. В группе с КМП-ДФ + ПТ летальные исходы были зарегистрированы у 2 пациентов раннего возраста с тотальной НМК: у девочки — нуклеотидный вариант с неизвестной клинической значимостью *c.2647G>A* в гене *MYH7*, у мальчика — патогенный миссенс-вариант *c.688G>A* в гене *TPM1*, описанный ранее у пациентов с КМП-ДФ [19].

Обсуждение

Проведена оценка эффективности медикаментозной терапии ХСН у пациентов с КМП-ДФ, НМ и ПТ. По данным ЭхоКГ у пациентов обеих групп отмечено значимое уменьшение КДР ЛЖ и улучшение сократительной способности миокарда на фоне лечения. Однако при анализе изменений концентраций NT-проBNP как маркера ХСН при первой госпитализации и через 1 год после начала терапии отмечено существенное снижение уровней NT-проBNP в крови только у пациентов с КМП-ДФ + ПТ. У больных с КМП-ДФ + НМ отмечена лишь тенденция к снижению концентраций NT-проBNP в крови на фоне лечения ($p = 0,088$), что может быть обусловлено как небольшой выборкой и наличием в ней тяжёлых пациентов с выраженной ХСН, рефрактерной к медикаментозной терапии, так и недостаточно продолжительным сроком наблюдения.

Нарушения ритма сердца и проводимости регистрировались с сопоставимой частотой у пациентов с КМП обеих групп [27]. Тромбоэмболические осложнения у обследованных нами больных были редкими и выявлялись до госпитализации пациентов в отделение, что подтверждает

тезис о том, что тромбоэмболия не является основным клиническим проявлением КМП у детей, в отличие от взрослых [28].

Верифицировать генетический диагноз с использованием разработанной панели удалось в 85% случаях у больных с КМП-ДФ + НМ и в 91% — у пациентов с КМП-ДФ + ПТ. При этом отмечена высокая доля выявления ранее не описанных нуклеотидных вариантов (60% и 61% соответственно). Большая панель генов имеет преимущество в повышении вероятности установления этиологии у пациентов со смешанными фенотипами КМП и при отсутствии патогномичных признаков синдромальных заболеваний, что особенно важно, учитывая возраст пациентов и возможность более поздней реализации клинических признаков [29].

Анализ семейной агрегации нуклеотидных вариантов выявил невысокую частоту мутаций *de novo* у пациентов обеих групп. Этот факт свидетельствует о том, что анамнез, собранный со слов родителей, с одной стороны, не всегда отражает реальную картину наследственных заболеваний в семье [7], с другой стороны, каскадное генетическое тестирование членов семьи не только может дополнить данные о различной патогенности выявленных вариантов, но и позволит определить неполную пенетрантность, возраст дебюта заболевания, плейотропные эффекты и различные варианты клинических проявлений КМП [31].

Генетическая верификация диагноза помогает скорректировать тактику ведения таких больных. Так, мальчику с КМП-ДФ + НМ, длительно наблюдавшемуся (с 9 мес в течение 14 лет) с тяжёлым течением заболевания с развитием рестриктивного типа гемодинамики, увеличением давления в лёгочной артерии в 14 лет 8 мес был установлен кардиовертер-дефибриллятор, а в 15 лет 4 мес проведена трансплантация сердца. При молекулярно-генетическом анализе был выявлен нуклеотидный вариант с неизвестной клинической значимостью в гене *MYH7* (*c.545C>T*). При этом также обнаружен описанный ранее вариант с противоречивой патогенностью *c.1930C>T* в гене *LMNA* с высокой популяционной частотой минорного аллеля (0,12%) [32]. Дигенный характер в данном клини-

ческом случае мог оказать значимое влияние на тяжесть течения и потребовал более активной тактики ведения: учитывая ламинопатию, в качестве моста к трансплантации сердца был установлен кардиовертер-дефибриллятор для профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма.

Таким образом, генетическая верификация диагноза необходима для коррекции тактики ведения больных с КМП (своевременное направление детей на ортотопическую трансплантацию сердца при выявлении нуклеотидного варианта с крайне неблагоприятным прогнозом, имплантация кардиовертер-дефибриллятора для профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма при диагностике ламинопатий и др.), проведения медико-генетического консультирования семьи с выявлением малосимптомных и бессимптомных носителей нуклеотидных вариантов с последующей передачей лиц-носителей под наблюдением специалистов.

Литература

(п.п. 2-5; 7-16; 18-30 см. References)

1. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Пушков А.А. и др. Новые варианты генома российский детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017; 72(4): 242–53. <https://doi.org/10.15690/vramn872>
6. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. 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. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
17. Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Рябцев Д.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В. и др. Актуальность генетической верификации некомпактной кардиомиопатии у детей: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17(2): 157–65. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1883>

References

1. Savost'yanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Pushkov A.A., et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2017; 72(4): 242–53. <https://doi.org/10.15690/vramn872> (in Russian)
2. Jefferies J.L., Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Colan S.D., Lu M., Pahl E., 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.* 2015; 21(11): 877–84. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.06.381>
3. Wengrofsky P., Armenia C., Oleszak F., Kupferstein E., Rednam C., Mitre C.A., et al. Left ventricular trabeculation and noncompaction cardiomyopathy: a review. *EC Clin. Anat.* 2019; 2(6): 267–83.
4. Xing I., Ichida F., Matsuoka T., Isobe T., Ikemoto Y., Higaki T., et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. *Mol. Genet. Metab.* 2006; 88(1): 71–7. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.11.009>
5. Hershberger R.E., Givertz M.M., Ho C.Y., Judge D.P., Kantor P.F., McBride K.L., et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy – a heart failure society of America practice guideline. *J. Card. Fail.* 2018; 24(5): 281–302. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.004>
6. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18(2): 3–23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23> (in Russian)
7. Waddell-Smith K.E., Donoghue T., Oates S., Graham A., Crawford J., Stiles M.K., et al. Inpatient detection of cardiac-inherited disease: the impact of improving family history taking. *Open Heart*. 2016; 3(1): e000329. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000329>
8. Teirlinck C.H., Senni F., Malti R.E., Majoor-Krakauer D., Fellmann F., Millat G., 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-105>
9. Kelly M.A., Caleshu C., Morales A., Buchan J., Wolf Z., Harrison S.M., 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): 351–9. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.218>
10. Hayashi T., Arimura T., Itoh-Satoh M., Ueda K., Hohda S., Inagaki N., et al. Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44(11): 2192–201. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.058>
11. Nykamp K., Anderson M., Powers M., Garcia J., Herrera B., Ho Y.Y., et al. Sherloc: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. *Genet. Med.* 2017; 19(10): 1105–17. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.37>
12. Skinner J.R., Crawford J., Smith W., Aitken A., Heaven D., Evans C.A., et al. Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of postmortem negative sudden death in 1 to 40 years old. *Heart Rhythm*. 2011; 8(3): 412–9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.11.016>
13. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., 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): 405–24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
14. Tian T., Wang J., Wang H., Sun K., Wang Y., Jia L., et al. A low prevalence of sarcomeric gene variants in a Chinese cohort with left ventricular non-compaction. *Heart Vessels*. 2015; 30(2): 258–64. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0503-x>
15. Gajendrarao P., Krishnamoorthy N., Kassem H.Sh., Moharem-Elgamal S., Cecchi F., Olivetto I., et al. Molecular modeling of disease causing mutations in domain C1 of cMyBPC3. *PLoS One*. 2013; 8(3): e59206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059206>
16. Kostareva A., Kiselev A., Gudkova A., Frishman G., Ruepp A., Frishman D., et al. Genetic spectrum of idiopathic restrictive cardiomyopathy uncovered by next-generation sequencing. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163362>
17. Sdvigova N.A., Basargina E.N., Ryabtsev D.V., Savost'yanov K.V., Pushkov A.A., Zhurkova N.V., et al. The urgency of genetic verification of non-compaction cardiomyopathy in children: clinical cases. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2018; 17(2): 157–65. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1883> (in Russian)
18. Herman D.S., Lam L., Taylor M.R., Wang L., Teekakirikul P., Christodoulou D., et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(7): 619–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110186>
19. Lakdawala N.K., Dellefave L., Redwood C.S., Sparks E., Cirino A.L., Depalma 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): 320–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.017>
20. Tóth T., Nagy V., Faludi R., Csanády M., Nemes A., Simor T., 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): 216–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.062>
21. Walsh R., Thomson K.L., Ware J.S., Funke B.H., Woodley J., McGuire K.J., et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet. Med.* 2016; 19(2): 192–203. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.90>
22. Hoedemaekers Y.M., Caliskan K., Michels M., Frohn-Mulder I., van der Smagt J.J., Pfeifferkorn J.E., 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. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.109.903898>

23. Roncarati R., Latronico M.V., Musumeci B., Aurino S., Torella A., Bang M.L., 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): 2894–900. <https://doi.org/10.1002/jcp.22636>
24. Beggali A., Bollen I.A., Rasmussen T.B., van den Hoogenhof M.M., van Deutekom H.W., Schafer S., 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. *Cardiovasc. Res.* 2016; 112(1): 452–63. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw192>
25. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M., Benito B., Berthet M., Brugada J., 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. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.09.069>
26. Li D., Czernuszewicz G.Z., Gonzalez O., Tapscott T., Karibe A., Durand J.B., et al. Novel cardiac troponin T mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001; 104(18): 2188–93. <https://doi.org/10.1161/hc4301.098285>
27. Ichida F., Hamamichi Y., Miyawaki T., Ono Y., Kamiya T., Akagi 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): 233–40. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00170-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00170-9)
28. Brescia S.T., Rossano J.W., Pignatelli R., Jefferies J.L., Price J.F., Decker J.A., et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation.* 2013; 127(22): 2202–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.002511>
29. Miszalski-Jamka K., Jefferies J.L., Mazur W., Głowacki J., Hu J., Lazar M., et al. Novel Genetic triggers and genotype-phenotype correlations in patients with left ventricular noncompaction. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2017; 10(4): e001763. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.117.001763>
30. Nouhravesh N., Ahlberg G., Ghouse J., Andreassen C., Svendsen J. H., Haunsø S., et al. Analyses of more than 60,000 exomes questions the role of numerous genes previously associated with dilated cardiomyopathy. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2016; 4(6): 617–23. <https://doi.org/10.1002/mgg3.245>

Сведения об авторах:

Басаргина Елена Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. отделением детской кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Савостьянов Кирилл Викторович**, канд. биол. наук, начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Пушков Александр Алексеевич**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики и клеточной биологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Жарова Ольга Павловна**, врач детский кардиолог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.