

Гандаева Л.А.¹, Басаргина Е.Н.^{1,2}, Кондакова О.Б.¹, Савостьянов К.В.¹

Хирургическое лечение обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии у детей с синдромом Нунан

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

До 80–90% пациентов с синдромом Нунан имеют изменения сердечно-сосудистой системы, среди которых до 30% составляют кардиомиопатии (КМП), в частности гипертрофический фенотип (ГКМП). Лечение КМП при синдроме Нунан проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) и КМП. Хирургическое лечение прогрессирующей ХСН на фоне обструкции выводящих трактов желудочков и митральной недостаточности может быть методом выбора. В обзоре представлен наш опыт проведения септальной миозектомии (СМ) у детей с обструктивной формой ГКМП в структуре синдрома Нунан.

Цель работы — определить эффективность СМ ГКМП у детей с синдромом Нунан.

Материалы и методы. Применены клинические (сбор семейного анамнеза, осмотр пациента), лабораторные (определение уровня натрийуретического пептида — NT-proBNP), инструментальные (эхокардиография), электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки) и молекулярно-генетические методы с использованием технологии массового параллельного секвенирования (NGS) и прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Показания для СМ были определены в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ГКМП у взрослых.

Результаты. Из 48 пациентов с синдромом Нунан СМ была проведена 7 детям с синдромом Нунан и 1 — с синдромом Нунан с множественными лентиго (синдром LEOPARD), из них 2 пациентам потребовалось устранение обструкции выводящих трактов обоих желудочков с последующей пластикой выводного отдела правого желудочка и клапана лёгочной артерии. Сопутствующие хирургические манипуляции включали протезирование аортального ($n = 1$) и митрального клапанов ($n = 2$), имплантацию электрокардиостимулятора ($n = 1$) в раннем послеоперационном периоде. Через год у всех больных зафиксировано уменьшение содержания в крови NT-proBNP более чем в 4 раза со среднего значения 16 198 пг/мл до 3865 пг/мл, значимое улучшение самочувствия, купирование одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение показателей физического (вес, рост) и речевого развития. При анализе параметров эхокардиографии через 1 год после СМ отмечена нормализация размеров обоих предсердий у 4 детей, уменьшение выраженности изолированной дилатации левого предсердия — у 2. Формирования повторной обструкции не отмечено.

Заключение. ГКМП может быть в структуре наследственных синдромов, таких как синдром Нунан. СМ может быть применена у детей с синдромом Нунан в случае прогрессирующей ХСН вследствие обструктивной формы ГКМП.

Ключевые слова: септальная миозектомия; гипертрофическая кардиомиопатия; синдром Нунан; RAS-патии; синдром Нунан с множественными лентиго (синдром LEOPARD)

Для цитирования: Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Кондакова О.Б., Савостьянов К.В. Хирургическое лечение обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии у детей с синдромом Нунан. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(2): 96–105. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-96-105>

Для корреспонденции: Гандаева Лейла Ахатовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, dr.gandaeva@gmail.com

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

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.04.2022
Принята в печать 26.04.2022
Опубликована 07.05.2022

Leyla A. Gandaeva¹, Elena N. Basargina^{1,2}, Olga B. Kondakova¹, Kirill V. Savostyanov¹

Surgical treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children with Noonan syndrome

¹National Medical Research Center for Children's Health of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Filatov Clinical Institute for Children's Health of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

About 80–90% of patients with Noonan syndrome have changes in the cardiovascular system, 30% of which include cardiomyopathy, hypertrophic phenotype in particular. The treatment of cardiomyopathy patients with Noonan syndrome is carried out according to the clinical recommendations for the treatment of chronic heart failure (CHF) and cardiomyopathy. Surgical treatment of progressive nature of heart failure with left ventricular outflow tract obstruction and mitral regurgitation can be one of the possible methods. The review presents our experience with septal myectomy (SM) in children suffered from hypertrophic obstructive cardiomyopathy with Noonan syndrome.

Objective. To assess the efficiency of septal myectomy in children suffered from hypertrophic obstructive cardiomyopathy with Noonan syndrome.

Materials and methods. Clinical examination (family history, patient examination), lab tests (NT-proBNP level), echocardiography, electrocardiography, Holter monitoring, Chest X-rays and molecular genetic methods using mass parallel sequencing (NGS) and direct automatic Sanger sequencing. The indications for the SM were determined according to the clinical guidelines for the diagnostic and treatment of hypertrophic cardiomyopathy.

Results. 7 patients out of 48 with Noonan syndrome underwent SM and 1 with Noonan syndrome with multiple lentigo (LEOPARD). Two of them required the removal of obstruction of the outflow tracts of both ventricles, followed by plastic removal of the right ventricle and pulmonary artery valve. Related surgical interventions included aortic ($n = 1$) and mitral valves ($n = 2$), permanent pacemaker ($n = 1$) in the early postoperative period. After a year, all children recorded a decline of NT-proBNP from the average of 16,198 to 3,865 pg/ml, a significant improvement in health, disappearance of shortness of breath, increased physical activity tolerance, improved physical (weight, growth) and speech development. When assessing the dynamics of the Echo parameters 1 year after the SM, normalization of the size of both atria in 4 cases, reduction of severity of isolated dilation of the left atrium in 2 cases was noted. No cases of repeated obstruction have been reported.

Conclusion. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) can be in structure of hereditary syndromes such as Noonan syndrome. Septal myectomy (SM) can now be used in the case of progressive nature of heart failure with left ventricular outflow tract obstruction in children with Noonan syndrome.

Keywords: septal myectomy; hypertrophic cardiomyopathy; Noonan syndrome; RAS-diseases; Noonan syndrome with multiple lentigo (LEOPARD syndrome)

For citation: Gandaeva L.A., Basargina E.N., Kondakova O.B., Savostyanov K.V. Surgical treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children with Noonan syndrome. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal (Russian pediatric journal)*. 2022; 25(2): 96–105. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-96-105>

For correspondence: Leyla A. Gandaeva, MD, PhD, Senior Researcher, Cardiologist of National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, dr.gandaeva@gmail.com

Contribution: Gandaeva L.A., Basargina E.N. — concept and design of the study; Gandaeva L.A., Basargina E.N., Savostyanov K.V. — collection and processing of material; Gandaeva L.A. — statistical processing, text writing; Basargina E.N., Kondakova O.B., Savostyanov K.V. — text editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Gandaeva L.A., <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>
Basargina E.N., <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>
Kondakova O.B., <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>
Savostyanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Acknowledgement. The study had no financial support.

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

Received: April 06, 2022

Accepted: April 26, 2022

Published: May 7, 2022

Введение

Верификация генеза гипертрофии миокарда у детей является важной задачей, т.к. некоторые формы патологии сердца имеют патогенетическое лечение. Гипертрофия миокарда у детей может быть как следствием перегрузки давлением и наблюдаться при артериальной гипертензии, коарктации аорты, так и проявлением патологии миокарда в структуре кардиомиопатии (КМП) с гипертрофическим фенотипом (ГКМП). В большинстве случаев ГКМП связана с мутациями в генах, кодирующих саркомерные и некоторые несаркомерные белки [4, 5]. Клиническая картина ГКМП у детей вариабельна: от бессимптомного течения (случаи диагностики при скрининговом обследовании), до тяжёлой прогрессирующей хронической сердечной недостаточности (ХСН), жизнеугрожающих аритмий или внезапной сердечной смерти, которая может быть первым и единственным проявлением болезни [1–3].

В 35–46% случаев гипертрофия миокарда ассоциирована с генетическими заболеваниями, «фенокопиями ГКМП», которые отличаются патофизиологией, клиническим течением и тактикой лечения [4, 5]. К таким формам патологии относятся, в частности, синдромы из группы RAS-патий, частота встречаемости которых составляет около 1 : 1000 [6–8]. RAS-патии — это группа фенотипически схожих генетических синдромов, вызванных мутациями в генах, кодирующих RAS/

МАРК-сигнальный путь, ответственный за пролиферацию, дифференцировку, старение и апоптоз клеток в эмбриональном и постнатальном периодах [6, 8]. Самыми частыми в группе RAS-патий являются синдром Нунан и синдром Нунан с множественными лентиго (синдром LEOPARD), которые представляют собой аллельные варианты патологии, вызванные разными мутациями в генах *PTPN11*, *RAF1* и *BRAF* [9]. Фенотипические проявления этих синдромов во многом схожи, но и имеют ряд отличий [9–11]. Изменения со стороны сердца при синдроме Нунан могут быть представлены пороками сердца и КМП, которые существенно влияют на качество и продолжительность жизни. В отличие от ГКМП, обусловленной саркомерными мутациями, для ГКМП в структуре синдрома Нунан и Нунан с множественными лентиго характерны более выраженная, часто бивентрикулярная гипертрофия миокарда и обструкция обоих желудочков, что зачастую проявляется выраженными симптомами ХСН [12].

Лечение пациентов с ГКМП направлено на уменьшение выраженности клинических симптомов, повышение толерантности к физическим нагрузкам и продолжительности жизни [3–5]. Среди медикаментозной терапии в настоящее время препаратами первой линии при ГКМП остаются β -адреноблокаторы, отрицательный хронотропный эффект которых направлен на уменьшение диастолической дисфункции за счёт удлинения периода диастолического наполнения желудочков и

уменьшения тем самым ишемии миокарда [3, 13]. Однако консервативная терапия зачастую безуспешна, и при рефрактерном течении ГКМП у детей может быть рассмотрен вариант хирургического лечения — выполнение септальной миоектомии (СМ) [3, 13].

Материалы и методы

Обследовано 326 детей, направленных с диагнозом ГКМП, в период с 2012 по 2021 г. Молекулярно-генетическая диагностика была проведена 223 пациентам, из которых у 79 были выявлены нуклеотидные варианты в несаркомерных генах, ассоциированных с ГКМП (фенокопии). В группе фенокопий у 48 детей диагностирован синдром Нунан. Тема и дизайн работы были одобрены независимым локальным этическим комитетом. Все родители подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено методом массового параллельного секвенирования с применением панели генов, разработанной в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и в 1 случае в лаборатории Health in Code, Испания. Были исследованы целевые области генома человека, включающие кодирующие и прилегающие интронные области 400 генов из кардиологической панели, разработанной нами ранее [14]. Найденные варианты исследованных генов подвергали биоинформатическому анализу, используя программное обеспечение «*Alamut Batch*» и «*Alamut Focus*» («*Interactive Biosoftware*»), а также валидации методом двунаправленного секвенирования по Сэнгеру. Анализ ранее неописанных вариантов проводили с помощью компьютерной программы «*Alamut Visual*» («*Interactive Biosoftware*») и руководства по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека [14]. Оценку клинической значимости описанных геномных вариантов давали на основании базы данных мутаций человека HGMD Professional [15].

Всем детям проведены эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате «*Vivid E9*» («*GE Healthcare*»), электрокардиография (ЭКГ) на 12-канальном электрокардиографе «*Mortara ELI 350*» (США), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) с помощью трехканального прибора «*Schiller AR4*»/«*Oxford Medilog*» (Великобритания), рентгенография органов грудной клетки с оценкой кардиоторакального индекса (КТИ) на рентгенографической установке «*Italray Clinodigit*» (Италия), определение содержания в крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с помощью иммунохимического анализа на приборе «*MiniVidas*» («*bioMeriux*»).

Нутритивный статус пациентов (масса и длина тела, ИМТ) оценивали на основании отклонения индивидуальных показателей (Z-scores) от среднего значения для данной популяции, делённого на стандартное отклонение среднего значения, с последующей оценкой в программах «*WHO Anthro v. 3.2.2*», *WHO «AnthroPlus 2009 v. 1.0.4»* [16]. Проводили анализ антропометрических индексов: масса тела/длина тела для детей до 5 лет, ИМТ/возраст и рост/возраст для детей всех возрастов. По показаниям проводилась консультация сердечно-сосудистого хирурга.

Все полученные данные обработаны статистически с использованием прикладных программ «*SPSS v. 23.0*» («*StatSoft Inc.*»).

Результаты

Из 48 больных с синдромом Нунан СМ была проведена 7 детям с синдромом Нунан и 1 — с синдромом Нунан с множественными лентиго (синдром LEOPARD).

Критерии отбора пациентов на СМ:

- прогрессирующая ХСН на фоне обструкции одного или обоих желудочков (градиент выше 50 мм рт. ст. в выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) и выше 45 мм рт. ст. в выводном отделе правого желудочка (ВОПЖ);
- недостаточность митрального клапана 2–4 степени;
- атриомегалия более 2 Z-score, несмотря на проводимую медикаментозную терапию β -блокаторами и/или антиаритмическими препаратами.

Родители всех детей жаловались на задержку физического развития и симптомы ХСН. У одного пациента старшего возраста (14 лет) присутствовали также жалобы на ощущения нарушений сердечного ритма и пресинкопальные состояния (табл. 1). При анализе изменений содержания в крови NT-proBNP у всех больных были отмечены его высокие значения, отражающие выраженность ХСН. Анализ параметров физического развития показал значимые изменения у 3 детей с тяжёлым течением ХСН: у одного отмечена лёгкая недостаточность питания, у другого — умеренная хроническая недостаточность питания и у третьего ребенка — лёгкая задержка роста (табл. 2).

Кардиомегалия выявлена у всех пациентов. По данным ЭхоКГ градиент давления в ВОЛЖ варьировал от 49 до 170 мм рт. ст., в ВОПЖ — от 27 до 132 мм рт. ст., недостаточность митрального клапана присутствовала у 7 детей, трикуспидального — у 2, аортального — у 1. У всех детей была дилатация левого предсердия, из которых у 4 — дилатация обоих предсердий.

Анализ ЭКГ и ХМ-ЭКГ показал наличие единичных желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол у 7 детей, пробежки желудочковой тахикардии и суправентрикулярных экстрасистол у 1 и 2 пациентов соответственно. Нарушения проводящей системы сердца включали: блокаду передней ветви ЛНПГ в 4 случаях и неполную блокаду ПНПГ — в 1, нарушения внутрижелудочкового проведения — в 3 (табл. 3).

У всех пациентов были выявлены патогенные варианты в гетерозиготном состоянии в генах *LZTR1*, *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1* и *RIT1*. Выявленные варианты были валидированы по Сэнгеру у всех детей. Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру также были обследованы родители — ни у одного из них патогенных вариантов не выявлено.

СМ была проведена 8 детям, из них двум потребовалось устранение обструкции выходных трактов обоих желудочков с последующей пластикой ВОПЖ и клапана лёгочной артерии. Сопутствующие хирургические манипуляции включали протезирование аортального ($n = 1$) и митрального ($n = 2$) клапанов, имплантацию электрокардиостимулятора ($n = 1$) в раннем послеоперационном периоде. В послеоперационном периоде отсутствовали инфекционные, тромбозмимические

Таблица 1 / Table 1

Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов
Clinical and molecular genetic characteristics of patients

Признак Sign	Пациент / Patient							
	1 (мальчик / boy)	2 (мальчик / boy)	3 (мальчик / boy)	4 (мальчик / boy)	5 (девочка / girl)	6 (мальчик / boy)	7 (девочка / girl)	8 (девочка / girl)
Молекулярно-генетическое исследование / Molecular genetic research								
Ген Gene	<i>LZTR1</i>	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RAF1</i>	<i>RAF1</i>	<i>RAF1</i>	<i>RIT1</i>	<i>LZTR1</i>
Нуклеотидный вариант Nucleotide variant	<i>c.1259A > G/c.2051T > C</i>	<i>c.836A > C</i>	<i>c.508A ></i>	<i>c.781C > T</i>	<i>c.770C > T</i>	<i>c.770C ></i>	<i>c.321G > A</i>	<i>c.299T > G / c.299T ></i>
Аминокислот- ный вариант Amino acid variant	<i>p.Q420R/p.I684T</i>	<i>p.Y279S</i>	<i>p.K170E</i>	<i>p.P261S</i>	<i>p.S257L</i>	<i>p.S257L</i>	<i>p.M107I</i>	<i>p.V100G/p. P281L</i>
Оценка патогенности* Pathogenicity assessment*	Патогенность неизвестна Pathogenicity unknown	Патогенный Pathogenic	Патогенный Pathogenic	Патогенный Pathogenic	Патогенный Pathogenic	Патогенный Pathogenic	Вероятно патогенный Probably pathogenic	Вероятно патогенный Probably pathogenic
Хирургическое лечение / Surgery								
Возраст появ- ления, характер жалоб Age and nature of complaints	При рождении акроцианоз, симптомы СН At birth acro- cyanosis, HF symptoms	При рождении акроцианоз, симптомы СН At birth acro- cyanosis, HF symptoms	При рождении акроцианоз, симптомы СН At birth acro- cyanosis, HF symptoms	При рожде- нии акроциа- ноз, симпто- мы СН At birth acro- cyanosis, HF symptoms	При рождении симптомы СН, ИВЛ 72 ч At birth HF symptoms, 72 h pulmonary ventilation	При рождении непрерывно рецидивирующая СВТ, ЖЭ, СН и ДН At birth PSVT, VPCs, HF, RF	При рождении непрерывно рецидивирующая СВТ, ЖЭ, СН и ДН At birth PSVT, VPCs, HF, BF	При рождении симптомы СН At birth HF symptoms
Жалобы на момент проведения СМ Complaints at the time of SM	Прогресси- рующая утомляе- мость, ощущения нарушения ритма сердца Progressive fatigue, feelings of heart rhythm disorders	Прогрес- сирующая ХСН Progressive CHF	Симптомы ХСН CHF symptoms	Симптомы ХСН CHF symptoms	Прогресси- рующая ХСН Progressive CHF	Прогресси- рующая ХСН Progressive CHF	Симптомы ХСН CHF symptoms	Симптомы ХСН CHF symptoms
Синкопальные/ пресинкопаль- ные состояния Syncopal/ pre-syncopal states	-/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/+
Возраст Age	14 лет 6 мес 14 years 6 months	7 мес 7 months	2 года 4 мес 2 years 4 months	2 года 8 мес 2 years 8 months	2 года 4 мес 2 years 4 months	3 года 3 years	1 год 10 мес 1 year 10 months	7 лет 7 years
Объём вмешательства Surgical scope	СМ ВОЛЖ SM LVOT	СМ ВОЛЖ SM LVOT	СМ ВОЛЖ и ВОПЖ SM LVOT and RVOT	СМ ВОЛЖ SM LVOT	СМ ВОЛЖ, протезирова- ние митраль- ного клапана SM LVOT pros- thesis of mitral valve	СМ ВОЛЖ, протези- рование митрального клапана SM LVOT prosthesis of mitral valve	СМ ВОПЖ SM RVOT	СМ ВОЛЖ SM LVOT

Признак Sign	Пациент / Patient							
	1 (мальчик / boy)	2 (мальчик / boy)	3 (мальчик / boy)	4 (мальчик / boy)	5 (девочка / girl)	6 (мальчик / boy)	7 (девочка / girl)	8 (девочка / girl)
Сопутствующие манипуляции Concomitant manipulation	Протезирование аортального клапана (через 1 мес) Aortic valve prosthetics (after 1 month)	—	—	Имплантация электрокар- диостимуля- тора на фоне атриовен- трикулярной блокады (на 7-е сутки после операции) Electro- pacemaker implantation against atrio- ventricular blockade (7 days after surgery)	—	Ревизия переднего средостения, перикарда и плевральных полостей в связи с развитием хилопери- карда Revision of the anterior mediastinum, pericardium and pleural cavities due to the development of chiloperi- cardium	—	—

Примечание. СН — сердечная недостаточность; ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких; СВТ — суправентрикулярная тахикардия; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ДН — дыхательная недостаточность. *В соответствии с Руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека.

Note. CH — heart failure; PSVT — paroxysmal supraventricular tachycardia; VPCs — ventricular premature complexes; RF — respiratory failure; CHF — chronic heart failure; SM — septal myectomy; LVOT — left ventricular outflow tract; RVOT — right ventricular outflow tract; MV — mitral valve; AV — atrioventricular blockade. *According to the Manual of Interpretation of Human DNA Sequence Data.

Таблица 2 / Table 2

Динамика функционального класса ХСН и параметров физического развития* до проведения СМ и при катамнестическом обследовании через 1 год

Dynamics of physical development* and functional class of chronic heart failure before the SM and in 1 year after

Признак Sign	Срок обследования Time of investigation	Пациент / Patient							
		1 (мальчик / boy)	2 (мальчик / boy)	3 (мальчик / boy)	4 (мальчик / boy)	5 (девочка / girl)	6 (мальчик / boy)	7 (девочка / girl)	8 (девочка / girl)
Функциональный класс** ХСН Functional class** of CHF	На момент про- ведения СМ At the time of SM	2В, III	2В, III	2В, III	2А, II	2В, II	2В, III	2А, II	2А, II
	Через 1 год In 1 year	2А, II	2А, II	2А, II	2А, I	2А, II	2А, II	2А, I	2А, I
Масса тела/рост Weight/height	На момент про- ведения СМ At the time of SM	—	–2.6	–0.97	1.8	0.53	–3.92	–0.17	—
	Через 1 год In 1 year	—	–1.2	–0.87	6.3	0.94	–1.9	1.21	—
ИМТ/возраст BMI/age	На момент про- ведения СМ At the time of SM	–1.8	–2.65	–0.91	1.89	2.69	1.06	0.5	0.02
	Через 1 год In 1 year	–1.1	–0.96	–0.18	6.36	1.16	1.74	1.47	–0.14
Рост/возраст Height/age	На момент проведения СМ At the time of SM	–1.6	–0.93	–0.56	–0.46	–2.4	–6.62	–0.88	0.5
	Через 1 год In 1 year	–1.4	–1.49	–1.2	–0.94	–1.59	–4.37	–2.02	–0.75

Примечание. *Для детей до 5 лет значения в пересчёте на Z-score, ИМТ/возраст и рост/возраст для детей всех возрастов. **Степень недостаточности кровообращения у детей раннего возраста оценивали в соответствии с классификацией, предложенной Н.А. Белоконов (1987) [21]. У детей старшего возраста стадии ХСН и функционального класса определяли в соответствии с классификацией Российского общества специалистов по сердечной недостаточности (2013) [22].

Note. *For children under 5 years of age, Z-score, BMI/age and height/age for children of all ages. **The degree of insufficiency in early childhood blood circulation was assessed according to the classification proposed by N.A. Belokon (1987) [21]. For older children the level of CHF and functional class was conducted in accordance with the classification of the Russian Society of Heart Failure Specialists (2013).

Таблица 3 / Table 3

Динамика параметров NT-proBNP, нарушений ритма сердца и проводимости, КТИ до проведения СМ и при катанестическом обследовании через 1 год

Dynamics of NT-proBNP, disorders of heart rhythm and conductivity, cardiothoracic index before SM and in 1 year after

Обсле- дова- ние Investiga- tion	Признак Sign	Срок обсле- дова- ния Time of investigation	Пациент / Patient							
			1 (мальчик / boy)	2 (мальчик / boy)	3 (мальчик / boy)	4 (мальчик / boy)	5 (девочка / girl)	6 (мальчик / boy)	7 (девочка / girl)	8 (девочка / girl)
Лабо- ра- тор- ные мар- керы Lab markers	NT-proBNP, пг/мл NT-proBNP, pg/ml	На момент проведения СМ At the time of SM	15 928	62 498	7919	1898	17 458	12 541	10 265	1080
		Через 1 год In 1 year	8979	1908	783	878	12 396	4762	955	266
ЭКГ, ХМ-ЭКГ ECG, echocardio- graphy	Наруше- ния ритма сердца Heart rhythm disorders	На момент проведения СМ At the time of SM	Пробежки СВТ, ЖТ PSVT, NSVT	Единичная ЖЭ и СВЭ VPCs, PACs	ЖЭ VPCs	Единичная ЖЭ и СВЭ, пробежки СВТ VPCs, PACs, PSVT	Единичная СВЭ PACs	Пробеж- ки СВТ, единичная ЖЭ и СВЭ PSVT, VPCs, PACs	—	Еди- ничная СВЭ, ЖЭ, пробеж- ки ЖТ PACs, NSVT
		Через 1 год In 1 year	Те же Same	—	Те же Same	Единичная ЖЭ VPCs	Единичные ЖЭ VPCs	Те же Same	Едини- чная ЖЭ VPCs	Едини- чная СВЭ и ЖЭ VPCs, PACs
	Нарушения проводимо- сти сердца Conduction disorder of the heart	На момент проведения СМ At the time of SM	Блокада передней ветви ЛНПГ Anterior branch LBBB	—	—	Блокада передней ветви ЛНПГ Anterior branch LBBB	Блокада передней ветви ЛНПГ Anterior branch LBBB	—	—	Блокада перед- ней ветки ЛНПГ anterior branch LBBB
		Через 1 год In 1 year	ПБПНПГ CLBBB	ПБПНПГ CLBBB	—	Имплан- тация электрокар- диостиму- лятора Electro- pacemaker implantation	Те же Same	—	ПБПНПГ CRBBB	Те же Same
Рентге- нография органов грудной клетки Chest X-ray	КТИ Cardiotho- racic index	На момент проведения СМ At the time of SM	0.62	0.71	0.66	0,64	0,7	0,63	0,61	0,60
		Через 1 год In 1 year	0.61	0.62	0.58	0,59	0,64	0,56	0,58	0,57

Примечание. СВТ — суправентрикулярная тахикардия; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия; СВЭ — суправентрикулярная экстрасистолия; ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса; ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса.

Note. PSVT — paroxysmal supraventricular tachycardia; VPCs — ventricular premature complexes; NSVT — ventricular tachycardia; PACs — premature atrial complexes; LBBB — left bundle branch block; CRBBB — complete right bundle branch block, intraventricular conduction block.

осложнения, ранняя и поздняя периоперационная летальность. Послеоперационные осложнения включали нарушения проводимости: полная блокада ЛНПГ у 2 пациентов, блокада ПНПГ — у 1, полная АВ-блокада — у 1, что явилось основанием для имплантации электрокардиостимулятора, нарушения внутрижелудочкового проведения — у 3 детей.

Определение изменений клинического состояния, показателей лабораторных и инструментальных мето-

дов обследования проводили каждые 6 мес после операции. Через 3 мес после СМ у всех пациентов было отмечено ускорение роста, физического развития, у части из них были выявлены «скачки» прибавки веса и роста. По прошествии 12 мес у 7 детей параметры веса и роста соответствовали возрастным и лишь у 1 ребёнка сохранялась задержка роста (табл. 2). Параллельно у всех больных уменьшились проявления ХСН с их полным купированием через 6 мес, повы-

силась толерантность к физическим нагрузкам. Через год у всех детей установлено уменьшение содержания NT-proBNP в крови со среднего значения 16 198 пг/мл до 3865 пг/мл.

При анализе динамики показателей ЭхоКГ после года наблюдения отмечена нормализация размеров обоих предсердий у 4 пациентов и уменьшение выраженности дилатации левого предсердия у 2 детей, однако у 2 пациентов размеры камер сердца не изменились, что, возможно, обусловлено сохраняющейся умеренной недостаточностью митрального клапана. У 2 детей, прошедших устранение обструкции ВОПЖ, сформировалась недостаточность клапана лёгочной артерии. При этом формирования повторной обструкции не отмечено ни у одного ребёнка. В ходе проведения СМ 3 пациентам понадобилось протезирование аортального ($n = 1$) или митрального ($n = 2$) клапанов, у 1 ребёнка сформировалась минимальная аортальная недостаточность.

Описание клинического случая

Рассмотрим клинический пример проведения СМ у ребёнка с синдромом Нунан с множественными лентиго (синдром LEOPARD) (пациент 2 в табл. 1–4).

Ребёнок от 3-й беременности (2 старших брата проба́нда здоровы, генотип и фенотип отрицательные), протекавшей физиологически. Масса тела при рождении 3390 г, длина 53 см. Изменения со стороны сердца (гипертрофия миокарда), почек (двусторонняя пиелоктазия) были выявлены внутриутробно на 32-й неде-

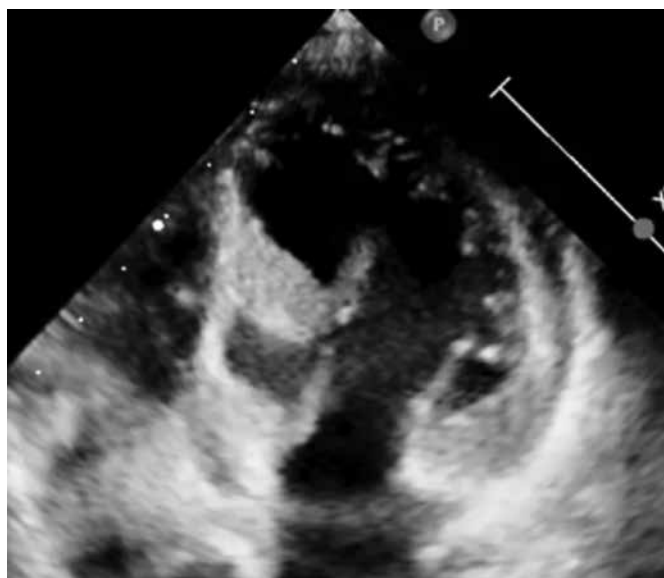


Рис. 1. ЭхоКГ больного в возрасте 4 лет (через 3,5 года после операции): модифицированная апикулярная позиция, В-режим.

Признаки асимметричной гипертрофии миокарда, в базальном сегменте визуализируется редуцированный участок миокарда (миоэктомия). Градиент в выходном отделе левого желудочка 23 мм рт. ст., градиент внутривентрикулярный 11 мм рт. ст.

Fig. 1. EchoCG of the 4-year patient 3.5 years after surgery: modified apical position, B-mode.

The echocardiographic traits of asymmetric myocardial hypertrophy, in the basal segment there is visualized reduced myocardial area (myectomy). The gradient in the left ventricular outflow tract is 23 mm Hg, the intraventricular gradient is 11 mm Hg.

ле. По данным ЭхоКГ, проведённой в 1-е сутки жизни, выявлены утолщение межжелудочковой перегородки до 14 мм с признаками обструкции ВОЛЖ, утолщение клапанов сердца, недостаточность клапана лёгочной артерии, митральная и трикуспидальная регургитация, открытое овальное отверстие 2 мм со сбросом слева направо. Назначен β -блокатор пропранолол.

В кардиологическом отделении ребёнок впервые обследован в возрасте 4 мес. При поступлении отмечены бледность кожных покровов, периоральный и периорбитальный цианоз, учащение ЧДД до 45 в минуту, гепатомегалия +3 см, дефицит веса относительно роста (Z-score -2,6). Обращал на себя внимание фенотип мальчика — высокий выступающий лоб, высокая граница роста волос на лбу, светлые волосы, антимонголоидный разрез глаз, запавшее переносье, длинный фильтр, диспластичные, ротированные, низко расположенные ушные раковины.

Обнаружено высокое содержание в крови NT-proBNP (62 498 пг/мл при норме до 62 пг/мл). Установлены выраженная гипертрофия миокарда обоих желудочков: межжелудочковая перегородка максимально гипертрофирована в базальном и базально-медиальном сегментах до 21 мм (Z-score 12,56); задняя стенка левого желудочка 6,5 мм (Z-score 5); обструкция выходных трактов обоих желудочков (градиент в ВОЛЖ 135 мм рт. ст., градиент в ВОПЖ 35 мм рт. ст.), недостаточность митрального клапана 2-й степени, левая атриомегалия (левое предсердие 23 × 24 мм; Z-score 2,97).

На рентгенограмме органов грудной клетки отмечена кардиомегалия с КТИ 71% (**рис. 2**). На ЭКГ и ХМ-ЭКГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, выраженные нарушения реполяризации миокарда (подъём сегмента ST в отведениях I, II, aVR, aVL, V3–V6), единичные желудочковые экстрасистолы. По данным молекулярно-генетического исследования (проведено в Health in Code, Испания) был подтверждён синдром Нунан с множественными лентиго (синдром LEOPARD) — выявлен патогенный вариант в гетерозиготном состоянии. У родителей проба́нда данный нуклеотидный вариант не выявлен. Принимая во внимание выраженную сердечную недостаточность, обусловленную бивентрикулярной обструктивной ГКМП в структуре наследственного моногенного синдрома, недостаточность митрального клапана и дилатацию обоих предсердий, было принято решение о проведении СМ. В возрасте 7 мес проведено иссечение гипертрофированного миокарда, расположенного в основании межжелудочковой перегородки в условиях искусственного кровообращения (НИИ кардиологии, Томск). Послеоперационный период протекал гладко.

При динамическом наблюдении после хирургического лечения отмечено купирование симптомов ХСН, нормальное физическое развитие ребёнка, снижение уровня NT-proBNP (через 4 года составил 451 пг/мл при норме до 62 пг/мл). По данным ЭхоКГ (**рис. 1**) — нормализация размеров правого предсердия и уменьшение выраженности левой атриомегалии, отсутствие обструкции в ВОПЖ и ВОЛЖ, при рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции — уменьшение КТИ (**рис. 2**). На протяжении всего времени наблюдения пациент получает терапию β -блокатором (пропранолол, 2 мг/кг в сутки).

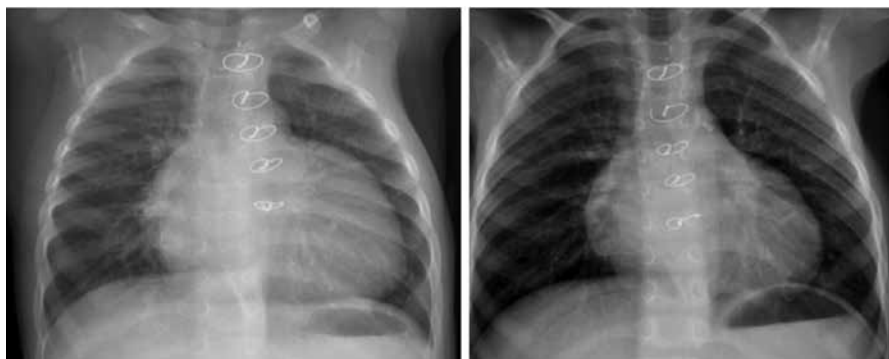


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции.

Слева — через 1 мес после операции, КТИ 70%; справа — через 3,5 года после операции, КТИ 57%.

Fig. 2. Chest X-rays in frontal position.

Left — 1 month after surgery, cardiothoracic index is 70%; right — 3.5 years after surgery, cardiothoracic index is 57%.

Обсуждение

Более 50 лет стандартом хирургического лечения больных с обструктивной формой ГКМП является СМ [3, 13], впервые предложенная А. Моггю в 1961 г. [17]. Эксперты считают возможным проведение СМ детям с бессимптомным или мягким вариантом течения ГКМП при высоком градиенте давления ВОЛЖ (более 75 мм рт. ст. в состоянии покоя) или при тяжёлой сопутствующей митральной регургитации [1–3]. К преимуществам СМ относят возможность индивидуальной адаптации объёма операции для обеспечения достаточной резекции, быстрое и стойкое в отношении долгосрочной перспективы улучшение клинического состояния и качества жизни больных [3, 13].

Данные об исходах СМ у детей с синдромом Нунан недостаточны и практически отсутствуют в русскоязычной литературе. При этом известно, что у больных с ГКМП в структуре синдрома Нунан выраженная бивентрикулярная гипертрофия миокарда и симптомы ХСН проявляются в более раннем возрасте, чем у пациентов с ГКМП, обусловленной саркомерными мутациями [18]. Этим объясняется тем, что возраст больных на момент проведения СМ в наших наблюдениях был от 7 мес до 14 лет 6 мес, а выраженность проявлений ХСН у всех детей отмечена с рождения. У 7 из 8 пациентов выявлены умеренная (гены *LZTR1* и *PTPN11*) и выраженная (ген *RAF1*) митральная недостаточность, что в совокупности с обструкцией ВОЛЖ является неблагоприятным фактором, который может быть устранен только хирургическим путём [19]. У 2 пациентов с сочетанием КМП и врождённых пороков сердца параллельно с СМ была проведена пластика клапана лёгочной артерии и выводного тракта правого желудочка. Непосредственно связанные с операцией осложнения в виде нарушений проведения по ножкам пучка Гиса или атриовентрикулярного проведения, наблюдаются у пациентов, имеющих неполную блокаду проведения по ножкам пучка Гиса в предоперационном периоде. Частота развития полной атриовентрикулярной блокады составляет до 9%, а блокады левой ножки пучка Гиса или её передней ветви — почти 50% случаев. К более редким осложне-

ниям, составляющим менее 1% случаев, относят жизнеугрожающие аритмии, перфорацию межжелудочковой перегородки, тромбозы, плевральный и перикардиальный выпот [13]. Как отсроченные осложнения, зачастую требующие установки кардиостимулятора, рассматривают нарушения ритма сердца (<2%) [3]. Особенностью СМ у детей является высокая вероятность повреждения аортального клапана при трансаортальном доступе [13]. Тотальная аортальная недостаточность была диагностирована через неделю после осуществлённой нами СМ у мальчика 14 лет, по поводу чего ему было проведено протезирование аортального клапана.

Формирование повторной обструкции у детей встречается чаще, чем у взрослых. Обусловлено это, как правило, техническими ограничениями СМ и возможностью прогрессирования гипертрофии миокарда по мере роста ребёнка. Частота проведения повторной СМ у детей составляет около 1% [13]. В наших наблюдениях повторного хирургического вмешательства не потребовалось ни одному пациенту. При динамическом наблюдении в послеоперационном периоде пациенты и их родители отметили значимое улучшение самочувствия, купирование одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам, физического (вес, рост) и речевого развития.

Таким образом, верифицированная пренатально и в раннем детском возрасте ГКМП требует пристального внимания как педиатров, так и детских кардиологов ввиду неблагоприятного прогноза и высокого риска внезапной смерти ребёнка. Важно своевременное определение генеза гипертрофии миокарда у ребёнка, от чего нередко зависят тактика и методы лечения. У пациентов с синдромом Нунан отмечено более тяжёлое течение ГКМП [20]. В связи с развитием выраженной ХСН на фоне обструкции выводных отделов желудочка/ков, эти дети нередко нуждаются в проведении широкой терапии, включающей, помимо медикаментозного, и хирургическое лечение. СМ в условиях кардиологических центров, обладающих достаточным опытом хирургического лечения ГКМП у детей, в настоящее время является эффективным и безопасным методом устранения обструкции [13].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 4 / Table 4

Динамика параметров эхокардиографии до проведения СМ и при катamnестическом обследовании через 1 год
 Dynamics of Echo parameters before SM and in 1 year after

Признак Sign	Срок обследования Time of investigation	Пациент / Patient							
		1 (мальчик / boy)	2 (мальчик / boy)	3 (мальчик / boy)	4 (мальчик / boy)	5 (девочка / girl)	6 (мальчик / boy)	7 (девочка / girl)	8 (девочка / girl)
Левое предсердие, мм (Z-score) Left atrium, mm (Z-score)	На момент проведения СМ At the time of SM	50 × 50 (+5)	25 × 28 (+3.8)	31 × 49 (+3.9)	29 × 34 (+2.6)	35 × 38 (+5.4)	42 × 42 (+7.2)	24 × 30 (+1.8)	35 × 33 (+3.2)
	Через 1 год In one year	35 × 45 (+1.6)	26 × 33 (+2.9)	31 × 49 (+3.5)	32 × 41 (+3.1)	25 × 26 (+1.7)	28 × 33 (+2.9)	Не расши- рено Not dilated	30 × 33 (+1.6)
Правое предсердие, мм (Z-score) Right atrium, mm (Z-score)	На момент проведения СМ At the time of SM	Не расши- рено Not dilated	22 × 24 (+2.7)	30 × 33 (+3.6)	28 × 30 (+2.5)	Не расши- рено Not dilated	Не расши- рено Not dilated	36 × 37 (+5.2)	Не расши- рено Not dilated
	Через 1 год In one year	Не расши- рено Not dilated	Не расши- рено Not dilated	Не расши- рено Not dilated	Не расши- рено Not dilated	Не расши- рено Not dilated	Не расши- рено Not dilated	Не расши- рены Not dilated	Не расши- рено Not dilated
Градиент на ВОЛЖ, мм рт. ст. (пиковый/ в покое) Gradient in the left ventricular outflow tract (peak/state of rest)	На момент проведения СМ At the time of SM	170/75	135	150	87/35	107	84/51	49	90
	Через 1 год In one year	40/17	21/8	Не опреде- ляется Not revealed	Не определя- ется Not revealed	59	15	Не опреде- ляется Not revealed	21/16
Градиент на ВОПЖ, мм рт. ст. (пиковый/в покое) Gradient in the right ventricular outflow tract (peak/state of rest)	На момент проведения СМ At the time of SM	—	35	132/50	—	27	—	122	—
	Через 1 год In one year	—	8.6	До 30	—	29.5	—	37/22	—
Недоста- точность митрального клапана Mitral valve regurgitation	На момент проведения СМ At the time of SM	+1	+2	+4	+2	+2	+3	—	+2
	Через 1 год In one year	+1	+2	+2	+2	Протезиро- вание Prosthesis	Протезиро- вание Prosthesis	—	+2
Недостаточ- ность трикуспидаль- ного клапана Tricuspid regurgitation	На момент проведения СМ At the time of SM	—	—	+1	—	—	—	+2	—
	Через 1 год In one year	+1	—	+1	+1	—	+1	+2	—
Недостаточ- ность аортального клапана Aortic insufficiency	На момент проведения СМ At the time of SM	+1	—	—	—	—	—	—	—
	Через 1 год In one year	Протез Prosthesis	—	—	—	—	+1	—	—

Литература

(п.п. 1–13; 15–20 см. References)

14. 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>
21. Школьников М.А., Алексеева Е.И. *Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии*. М.; 2011: 242–74.
22. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на правлении ОССН 31 марта 2013 и конгрессе РКО 25 сентября 2013г. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013; том 14, №7 (81).

References

1. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014; 35(39): 2733–79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
2. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Dearani J.A., Fifer M.A., Link M.S., et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(25): 212–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.011>
3. Ommen S.R., Mital S., Burke M.A., Day S.M., Deswal A., Elliott P., et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary. *Circulation*. 2020; 22; 142(25): e533–57. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000938>
4. Lipshultz S.E., Law Y.M., Asante-Korang A., Austin E.D., Dipchand A.I., Everitt M.D., et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis. *Circulation*. 2019; 140(1): e9–e68. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000682>
5. McKenna W.J., Judge D.P. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021; 18(1): 22–36. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0428-2>
6. Carcavilla A., Suárez-Ortega L., Rodríguez Sánchez A., González-Casado I., Ramón-Krauel M., Labarta J.I., et al. Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options. *An. Pediatr. (Engl. Ed.)*. 2020; 93(1): 61.e1–e14. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.008>
7. Limongelli G., Monda E., Tramonte S., Gragnano F., Masarone D., Frisso G., et al. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2020; 299: 186–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.073>
8. Rauen K.A. The RASopathies. *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.* 2013; 14: 355–69. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
9. Sarkozy A., Digilio M.C., Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2008; 3: 13. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-13>
10. Romano A.A., Allanson J.E., Dahlgren J., Gelb B.D., Hall B., Pierpont M.E., et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010; 126(4): 746–59. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3207>
11. Limongelli G., Pacileo G., Marino B., Digilio M.C., Sarkozy A., Elliott P., et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100(4): 736–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.093>

12. Cerrato F., Pacileo G., Limongelli G., Gagliardi M.G., Santoro G., Digilio M.C., et al. A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOPARD syndromes. *Cardiol. Young.* 2008; 18(6): 575–80. <https://doi.org/10.1017/s104795110800320x>
13. Hemmati P., Dearani J.A., Daly R.C., King K.S., Ammash N.M., Cetta F., et al. Early outcomes of cardiac surgery in patients with Noonan syndrome. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 31(3): 507–13. <https://doi.org/10.1053/j.semthor.2018.12.004>
14. 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)
15. Human Gene Mutation Database (HGMD). Available at: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
16. de Onis M., Monteiro C., Akré J., Clugston G. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. *Bull. World Health Organ.* 1993; 71(6): 703–12.
17. Morrow A.G., Brockenbrough E.C. Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy. *Ann. Surg.* 1961; 154(2): 181–9. <https://doi.org/10.1097/00000658-196108000-00003>
18. Wilkinson J.D., Lowe A.M., Salbert B.A., Sleeper L.A., Colan S.D., Cox G.F., et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am. Heart J.* 2012; 164(3): 442–8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.018>
19. Roberts A.E., Allanson J.E., Tartaglia M., Gelb B.D. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013; 381(9863): 333–42. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61023-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61023-x)
20. Ostman-Smith I., Wettrell G., Keeton B., Riesenfeld T., Holmgren D., Ergander U. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol. Young.* 2005; 15(6): 632–42. <https://doi.org/10.1017/s1047951105001824>
21. Shkolnikova M.A., Alekseeva E.I. *Clinical guidelines for pediatric cardiology and rheumatology. [Klinicheskie rekomendatsii po detskoj kardiologii i revmatologii]*. Moscow, 2011; 242–274. (in Russian)
22. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Approved at the OSSH congress on December 7, 2012, at the board of the OSSH on March 31, 2013 and at the RSC congress on September 25, 2013. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; Volume 14, No. 7 (81). (in Russian)

Сведения об авторах:

Басаргина Елена Николаевна, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр., зав. отд-нием кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), basargina@nczd.ru; **Кондакова Ольга Борисовна**, канд. мед. наук, зав. отд-нием медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, kondakovaob68@gmail.com; **Савостьянов Кирилл Викторович**, доктор биол. наук, начальник медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 7443333@gmail.com