



Том № 3

2

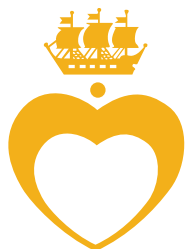
2023

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том № 3

| 2

| 2023

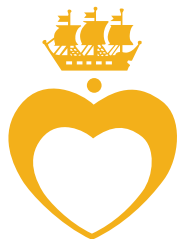
РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ (РУБРИКИ)

- Генетические риски и причины заболеваний
- Эпигенетика
- Биомаркеры болезни и здоровья
- Микробиота и антимикробная терапия
- Таргетная терапия заболеваний
- Фармакогенетика и фармакогеномика
- Генная терапия и технологии редактирования генома
- Искусственный интеллект и машинное обучение как инструмент персонализированной медицины



ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

18+

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Конради А. О.

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ: Поспелова М. Л.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург)
Барбараш О. Л. (Кемерово)
Бухановский А. В.
(Санкт-Петербург)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Васин А. В. (Санкт-Петербург)
Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург)
Галагудза М. М. (Санкт-Петербург)
Глыбочко П. В. (Москва)
Дмитриев А. В. (Санкт-Петербург)
Драпкина О. М. (Москва)
Ильин И. В. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Каприн А. Д. (Москва)
Карпов О. Э. (Москва)
Коган И. Ю. (Санкт-Петербург)
Копылов Ф. Ю. (Москва)
Куцев С. И. (Москва)
Максимов А. С. (Санкт-Петербург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Мокрышева Н. Г. (Москва)
Нифантьев Н. Э. (Москва)
Омельяновский В. В. (Москва)
Пальцев М. А. (Москва)
Пармон Е. В. (Санкт-Петербург)
Парфенова Е. В. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Румянцев А. Г. (Москва)

Самочерных К. А.
(Санкт-Петербург)
Секачева М. И. (Москва)
Созинов А. С. (Казань)
Синицын В. Е. (Москва)
Стародубова А. В. (Москва)
Суворов А. Н. (Санкт-Петербург)
Сычев Д. А. (Москва)
Танашян М. М. (Москва)
Терновой С. К. (Москва)
Филаретова Л. П. (Санкт-Петербург)
Хатьков И. Е. (Москва)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)
Шелудько В. Н. (Санкт-Петербург)
Щербина А. Ю. (Москва)
Шестакова М. В. (Москва)
Jeroen J. Вах (Нидерланды)
Roberto Ferrari (Италия)
Michel Komajda (Франция)
Gilbert Massard (Люксембург)
Fausto J. Pinto (Португалия)
Panos Vardas (Греция)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Alberico Catapano (Италия)
Giuseppe Faggian (Италия)
Luigi Fontana (Австралия)
Omry Koren (Израиль)
Béla Merkely (Венгрия)
Mark Pitkin (США)
Noam Shomron (Израиль)
Petr Widimský (Чешская республика)
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)
Дячук В. А. (Санкт-Петербург)
Закиян С. М. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Костик М. М. (Санкт-Петербург)
Малашичева А. Б.
(Санкт-Петербург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)
Первунина Т. М. (Санкт-Петербург)
Попова П. В. (Санкт-Петербург)
Софронов Г. А. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Ульрих Е. А. (Санкт-Петербург)
Успенский В. Е. (Санкт-Петербург)
Чехонин В. П. (Москва)
Школьников М. А. (Москва)
Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован
в Государственном комитете РФ
по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-
80730 от 29 марта 2021 г.

Периодичность — 6 выпусков в год.
Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка
по специалистам.

Верстка — Попова Л. П.
Корректура — Медведева А. В.

Издатель: «ФОНД АЛМАЗОВА»
Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Телефон издательства:
+ 7 (812) 702-37-16

Подача рукописей и переписка
с авторами, размещение рекламы
и подписка —
e-mail: pm@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»: подписной индекс
79638

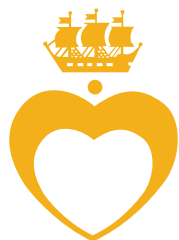
Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

Все права защищены. © 2023.

Отпечатано
в ООО «Типография Принт24»
Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.



Federal State Budgetary Institution
"Almazov National Medical Research Centre"
of the Ministry of Health of the Russian Federation

18+

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

CHIEF EDITOR: Prof. Evgeny Shlyakhto
DEPUTY CHIEF EDITOR: Alexandra Konradi
EXECUTIVE SECRETARY: Maria Pospelova

EDITORIAL BOARD

A. Yu. Babenko (St. Petersburg)
O. L. Barbarash (Kemerovo)
A. V. Bukhanovsky (St. Petersburg)
A. V. Dmitriev (St. Petersburg)
O. M. Drapkina (Moscow)
L. P. Filaretova (St. Petersburg)
M. M. Galagudza (St. Petersburg)
P. V. Glybochko (Moscow)
I. V. Ilyin (St. Petersburg)
E. N. Imyanitov (St. Petersburg)
A. D. Kaprin (Moscow)
O. E. Karpov (Moscow)
I. E. Khatkov (Moscow)
I. Y. Kogan (Moscow)
F. Yu. Kopylov (Moscow)
S. I. Kutsev (Moscow)
A. S. Maksimov (St. Petersburg)
S. T. Matskeplishvili (Moscow)
N. G. Mokrysheva (Moscow)
N. E. Nifantsev (Moscow)
V. V. Omelyanovskiy (Moscow)
M. A. Paltsev (Moscow)
Yelena V. Parfyonova (Moscow)
E. V. Parmon (St. Petersburg)
S. V. Popov (Tomsk)
K. A. Samochernykh (St. Petersburg)

A. G. Rumyantsev (Moscow)
M. I. Sekacheva (Moscow)
A. Y. Shcherbina (Moscow)
M. V. Shestakova (Moscow)
V. N. Sheludko (St. Petersburg)
M. A. Shevtsov (St. Petersburg)
V. E. Sinitsyn (Moscow)
A. S. Sozinov (Kazan)
A. V. Starodubova (Moscow)
A. N. Suvorov (St. Petersburg)
D. A. Sychev (Moscow)
M. M. Tanashyan (Moscow)
S. K. Ternovoy (Moscow)
E. S. Vasichkina (St. Petersburg)
A. V. Vasin (St. Petersburg)
T. M. Vavilova (St. Petersburg)
Jeroen J. Bax (Netherlands)
Roberto Ferrari (Italy)
Michel Komajda (France)
Gilbert Massard (Luxembourg)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Panos Vardas (Greece)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Alberico Catapano (Italy)
Giuseppe Faggian (Italy)
Luigi Fontana (Austria)
Omry Koren (Israel)
Béla Merkely (Hungary)
Mark Pitkin (USA)
Noam Shomron (Israel)
Petr Widimský (Czech Republic)
V. P. Chekhonin (Moscow)
V. A. Dyachuk (St. Petersburg)
E. N. Grineva (St. Petersburg)
A. A. Kostareva (St. Petersburg)
M. M. Kostik (St. Petersburg)
A. B. Malashicheva (St. Petersburg)
O. M. Moiseeva (St. Petersburg)
V. M. Moiseenko (St. Petersburg)
T. M. Pervunina (St. Petersburg)
P. V. Popova (St. Petersburg)
M. A. Shkolnikova (Moscow)
G. A. Sofronov (St. Petersburg)
V. A. Tkachuk (Moscow)
E. A. Ulrikh (St. Petersburg)
V. E. Uspensky (St. Petersburg)
S. N. Yanishevsky (St. Petersburg)
S. M. Zakiyan (Novosibirsk)

The Journal is registered by the State Press Committee of the Russian Federation.
Registration Certificate PI No. ФС77-80730 dated March 29, 2021.

Publication frequency: 6 issues per year. Circulation: 1,100 copies.

Distribution to specialists.

Layout designer: L.P. Popova,
proofreader: A.V. Medvedeva.

Publisher: ALMAZOV FOUNDATION

Address: 2 Akkuratova street,
Saint Petersburg, 197341

Phone: + 7 (812) 702-37-16

For submission, correspondence,
advertisement and subscription,
please email your inquiry to
pm@almazovcentre.ru.

The subscription code in the
Rospechat catalogue is 79638.

Previous issues: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

All rights reserved. © 2023.

Printed by Typography Print24 LLC
5 Samoilova street, St. Petersburg

Materials published in this Journal should not be reproduced, in full or in part, without the written permission of the publisher.

The editorial board bears no responsibility whatsoever for the contents of advertisements.

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

7 ЭНТЕРАЛЬНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ — АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

Каплина А. В., Чугреева О. Н., Зарецкая Ю. Б., Трескина Н. А., Первунина Т. М., Петрова Н. А.

23 АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У ДЕТЕЙ С ТОТАЛЬНЫМ АНОМАЛЬНЫМ ДРЕНАЖОМ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОРОКА

Морозов А. А., Мовсесян Р. Р., Афонина Я. Г., Васичкина Е. С.

31 ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ЭЛЕКТРОННОГО РЕГИСТРА НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ СПОРТСМЕНОВ г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Алексеева Д. Ю., Кофейникова О. А., Григорьев В. В., Васичкина Е. С.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ И ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ

38 СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Кофейникова О. А., Алексеева Д. Ю., Костарева А. А., Васичкина Е. С.

ПЕДИАТРИЯ

46 ПОРАЖЕНИЕ ЦНС, АССОЦИИРОВАННОЕ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Любимова Н. А., Первунина Т. М., Сеель К. А., Костик М. М.

57 СИНДРОМ ВРОЖДЕННОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИИ. ОПЫТ НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА

Петрова Н. А., Брызжин А. В., Фофанова Д. П., Колбина Н. Ю., Первунина Т. М., Артамонова И. Н., Бородин А. В.

68 ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЕДЕНИЯ ЭЛЕКТРОННОГО РЕГИСТРА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Фетисова С. Г., Алексеева Д. Ю., Абдуллаев А. Н., Костарева А. А., Вершинина Т. Л., Васичкина Е. С.

77 ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ВЕДЕНИИ ДЕТЕЙ С КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ (СОЧЕТАННЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И ПОЧЕК)

Первунина Т. М., Васичкина Е. С., Эрман М. В.

ЭПИГЕНЕТИКА

82 НУТРИЦИОЛОГИЯ И ОБРАЗ ЖИЗНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Новикова Н. Ю., Цибизова В. И., Первунина Т. М., Малушко А. В.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

93 БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Кучукова О. И., Цибизова В. И., Первунина Т. М.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

98 ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У СПОРТСМЕНА, ПРОТЕКАВШАЯ ПОД МАСКОЙ СПОРТИВНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ. РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Леонтьева И. В., Пресова В. В.

СОДЕРЖАНИЕ

107 ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ДЕВОЧКИ С БОЛЕЗНЬЮ ДАНОНА. ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Леонтьева И. В., Исаева Ю. С., Термосесов С. А.,
Трофимова Т. А.

119 ОДНОЭТАПНАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭПИСПАДИИ ПО МАСЕДО У ДЕВОЧКИ 3 ЛЕТ

Каганцов И. М., Кондратьева Е. А.,
Кохреидзе Н. А., Комличенко Э. В.,
Первунина Т. М.

127 ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В СТРУКТУРЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ БЕККЕРА

Афониная Я. Г., Васичкина Е. С., Костарева
А. А., Вершинина Т. Л., Первунина Т. М.,
Алексеева Д. Ю.

139 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ АНОМАЛИИ ЭБШТЕЙНА И ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У РЕБЕНКА, ПОТРЕБОВАВШЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Васичкина Е. С., Вершинина Т. Л., Морозов А. А.,
Федотов П. А., Ковальчук Т. С., Алексеева Д. Ю.,
Грехов Е. В., Первунина Т. М.

148 ОПЫТ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФУЛЬМИНАНТНОГО МИОКАРДИТА

Раянова Р. Р., Николаева И. Е., Яковлева Л. В.,
Хабибуллин И. М.

CONTENT

CARDIO-VASCULAR DISEASE

7 ENTERAL FEEDING ABILITIES OF NEONATES WITH CONGENITAL HEART DISEASES UNDERWENT CARDIAC SURGERY — ANALYSIS OF OPPORTUNITIES

Kaplina A. V., Chugreeva O. N., Zaretskaya Yu. B.,
Treskina N. A., Pervunina T. M., Petrova N. A.

23 ANALYSIS OF PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE ELECTROCARDIOGRAM IN CHILDREN WITH TOTAL ANOMALOUS PULMONARY VENOUS CONNECTION

Morozov A. A., Movsesyan R. R., Afonina Y. G.,
Vasichkina E. S.

31 EXPERIENCE OF MAINTAINING THE ELECTRONIC REGISTER OF YOUNG ATHLETES IN ST. PETERSBURG WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Alekseeva D. Yu., Kofeynikova O. A., Grigoriev V. V.,
Vasichkina E. S.

GENETIC RISKS AND CAUSES OF DISEASE

38 MODERN VIEW ON GENETIC ASPECTS OF ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY

Kofeynikova O. A., Alekseeva D. Yu.,
Kostareva A. A., Vasichkina E. S.

PEDIATRICS

46 A NEW CORONAVIRUS INFECTION ASSOCIATED CNS INVOLVEMENT IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE DESCRIPTION

Lyubimova N. A., Pervunina T. M., Ciel K. A.,
Kostik M. M.

57 CONGENITAL CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME. EXPERIENCE ALMAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE

Petrova N. A., Bryzzhin A. V., Fofanova D. P.,
Kolbina N. Yu., Pervunina T. M., Artamonova I. N.,
Borodin A. V.

CONTENT

68 FIRST RESULTS OF MAINTENANCE OF REGISTER IN ELECTRONIC FORM IN PEDIATRIC PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Fetisova S. G., Alekseeva D. Yu., Abdullaev A. N., Kostareva A. A., Vershinina T. L., Vasichkina E. S.

77 PERSONALIZED APPROACH IN THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CARDIORENAL SYNDROME (COMBINED CONGENITAL HEART AND KIDNEY DEFECTS)

Pervunina T. M., Vasichkina E. S., Erman M. V.

EPIGENETICS

82 NUTRITIONOLOGY AND LIFESTYLE DURING PREGNANCY

Novikova N. Yu., Tsibizova V. I., Pervunina T. M., Malushko A. V.

ORIGINAL ARTICLE

93 BIOCHEMICAL MARKERS OF THE FIRST TRIMESTER SCREENING IN PREDICTING OBSTETRIC COMPLICATIONS

Kuchukova O. I., Tsibizova V. I., Pervunina T. M.

CLINICAL CASES

98 HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN AN ATHLETE, OCCURRING UNDER THE MASK OF SPORTS REMODELING. SECONDARY PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH. ANALYSIS OF A CLINICAL CASE

Leontyeva I. V., Presova V. V.

107 HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN A GIRL WITH DANON DISEASE. PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH

Leontieva I. V., Isaeva Yu. S., Thermosesov S. A., Trofimova T. A.

119 ONE-STAGE CORRECTION OF EPISPADIA TO MACEDO IN A GIRL 3 YEARS OLD

Kagantsov I. M., Kondratieva E. A., Kohreidze N. A., Komlichenko E. V., Pervunina T. M.

127 DILATED CARDIOMYOPATHY IN THE STRUCTURE OF BECKER'S PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY

Afonina Y. G., Vasichkina E. S., Kostareva A. A., Vershinina T. L., Pervunina T. M., Alekseeva D. Yu.

139 A CLINICAL CASE OF A COMBINATION OF EBSTEIN'S ANOMALY AND GENETICALLY DETERMINED CARDIOMYOPATHY IN A CHILD WHO REQUIRED A HEART TRANSPLANTATION IN CHILDHOOD

Vasichkina E. S., Vershinina T. L., Morozov A. A., Fedotov P. A., Kovalchuk T. S., Alekseeva D. Yu., Grekhov E. V., Pervunina T. M.

148 EXPERIENCE OF SUCCESSFUL TREATMENT of FULMINANT MYOCARDITIS

Rayanova R. R., Nikolaeva I. E., Yakovleva L. V., Khabibullin I. M.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 612.171.7:616-053.3

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ НОВорожденных с врожденными пороками сердца после кардиохирургического лечения — анализ возможностей

Каплина А. В., Чугреева О. Н., Зарецкая Ю. Б., Трескина Н. А.,
Первунина Т. М., Петрова Н. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Каплина Александра Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kaplinashi@gmail.com

Статья поступила в редакцию 01.02.2023
и принята к печати 28.02.2023.

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести анализ факторов, влияющих на энтеральное вскармливание новорожденных с врожденными пороками сердца (ВПС), перенесших кардиохирургическое лечение. **Пациенты и методы.** В исследование включены 214 доношенных новорожденных с ВПС, которым выполнено кардиохирургическое лечение: 63 ребенка с паллиативной коррекцией ВПС и 151 ребенок с радикальной коррекцией ВПС. Анализированы параметры течения раннего послеоперационного периода, сроки начала энтерального вскармливания и достижения полного объема самостоятельного питания из бутылочки с соской, частота грудного вскармливания, длительность госпитализации. **Результаты.** Применение искусственного кровообращения (ИК) во время операции ассоциировалось с большей длительностью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и инотропной терапии после операции. Выявлены положительные корреляции ($r > 0,6$) между длительностью ИВЛ, инотропной терапии, длительностью пребывания в отделении реанимации и сроками начала питания из бутылочки с соской (в том числе без докорма через зонд). Новорожденные с паллиативной коррекцией ВПС значительно позже могли сосать из бутылочки, чем дети с радикальной коррекцией: отмечена большая частота докорма через зонд к моменту выписки (15,7 % vs. 1,8 %, $p = 0,0016$), большая продолжительность пребывания в стационаре. Дети, которым выполнена операция Норвуда, были способны питаться из рожка в значительно более поздние сроки, чем новорожденные, перенесшие другие виды операций. **Заключение.** Новорожденным с ВПС требуется персонализированный подход к энтеральному вскармливанию в зависимости от видов перенесенных кардиохирургических вмешательств. Факторами, влияющими на вскармливание

новорожденных, являлись применение ИК, продолжительность ИВЛ и инотропной терапии после операции.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, дисфагия, искусственное кровообращение, операция Норвуда, паллиативная коррекция, питание новорожденных, радикальная коррекция.

Для цитирования: Каплина А.В., Чугреева О.Н., Зарецкая Ю.Б., Трескина Н.А., Первунина Т.М., Петрова Н.А. Энтеральное вскармливание новорожденных с врожденными пороками сердца после кардиохирургического лечения — анализ возможностей. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(2):7-22. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-7-22.

ENTERAL FEEDING ABILITIES OF NEONATES WITH CONGENITAL HEART DISEASES UNDERWENT CARDIAC SURGERY — ANALYSIS OF OPPORTUNITIES

Kaplina A. V., Chugreeva O. N., Zaretskaya Yu. B., Treskina N. A., Pervunina T. M., Petrova N. A.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kaplina Aleksandra V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kaplinashi@gmail.com

Received 01 February 2023; accepted 28 February 2023.

ABSTRACT

Objective: to analyze the factors affecting enteral feeding ability of neonates with congenital heart defects (CHD) who underwent cardiac surgery. **Patients and methods.** The study included 214 full-term newborns with CHD who underwent cardiac surgery: 63 children with palliative correction of CHD and 151 children with radical correction of CHD. The characteristics of the early postoperative period, the timing of bottle feeding with additional gavage feeding, the achievement of the full volume of bottle feeding, the incidence of breastfeeding after surgery, and the duration of hospitalization were analyzed. **Results.** The use of cardiopulmonary bypass (CPB) was associated with a longer duration of mechanical ventilation and inotropic therapy after cardiac surgery. Positive correlations ($r > 0.6$) were revealed between the duration of mechanical ventilation, inotropic therapy, of stay in the intensive care unit and the timing of the bottle feeding ability (including without additional gavage feeding).

Newborns with palliative correction were able to feed from bottle significantly later than children with radical correction: there was a higher frequency of supplementary gavage feeding by the time of discharge (15.7 % vs. 1.8 %, $p = 0.0016$), a longer length of stay in hospital. Children who underwent the Norwood procedure were able to bottle feeding significantly later than newborns after other types of surgery. **Conclusion.** Newborns with CHD require a personalized approach to enteral feeding, depending on the types of cardiac surgery undergone. Factors influencing the feeding of newborns were the use of CPB, the duration of mechanical ventilation and inotropic therapy after surgery.

Key words: cardiopulmonary bypass, congenital heart defects, dysphagia, enteral feeding of neonates, Norwood procedure, palliative cardiac surgery, radical cardiac surgery.

For citation: Kaplina AV, Chugreeva ON, Zaretskaya YuB, Treskina NA, Pervunina TM, Petrova NA. Enteral feeding abilities of neonates with congenital heart diseases underwent cardiac surgery — analysis of opportunities. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(2):7-22. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-7-22.

Список сокращений: АИК — аппарат искусственного кровообращения, Ант. пал. — антеградный паллиатив, Ао — аорта, ВПР — врожденные пороки развития, ВПС — врожденные пороки сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, КоА — коарктация аорты, ЛА — легочная артерия, МБТШ — модифицированный системно-легочный шунт по Blalock-Taussig, оп. Ао — операция на аорте, оп. АП — операция артериального переключения, ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ПЖ — правый желудочек, СГЛОС — синдром гипоплазии левых отделов сердца, ТМА — транспозиция магистральных артерий.

ВВЕДЕНИЕ

У новорожденных с врожденными пороками сердца (ВПС) до и после операции существует повышенный риск трудностей с кормлением, частота дисфагии у детей данной группы составляет от 14 % до 51 % [1]. Дети с ВПС различных возрастных групп имеют больше трудностей, связанных с энтеральным вскармливанием, чем их здоровые сверстники [2]. Проблемы с кормлением имеют серьезные последствия для качества жизни детей с ВПС и их семей, поскольку они влияют на краткосрочное и долгосрочное развитие нервной системы, связанное с ростом и питанием, сенсорной регуляцией и социально-эмоциональной связью с родителями и другими лицами, осуществляющими уход [3].

Причинами нарушения энтерального вскармливания у новорожденных с ВПС в послеоперационном периоде являются, с одной стороны — дискоординация сосания и глотания [4], с другой — высокая энергоёмкость процесса сосания и физическая нагрузка, которую испытывает ребенок во время сосания на фоне недостаточности кровообращения. Кроме того, дети с ВПС и дисфагией имеют высокий риск заболеваний нижних дыхательных путей (пневмонии, бронхолит, респираторный дистресс), связанных с аспирацией [5]. Новорожденные с ВПС имеют более высокую потребность в энергии и нутриентах, однако нарушение сосания и глотания у детей после кардиохирургических вмешательств может ограничить возможности дотации нутриентов.

Цель исследования: провести анализ факторов, влияющих на характеристики энтерального вскармливания новорожденных с ВПС, перенесших кардиохирургическое лечение.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведено ретроспективное когортное исследование характеристик энтерального вскармливания новорожденных с критическими ВПС, перенесших кардиохирургическое лечение.

В исследование включены 266 доношенных детей с критическими ВПС, родившихся в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ в течение четырех лет (с 1 января 2019 г. по 31 декабря

2022 г.), которым выполнено кардиохирургическое лечение в неонатальном периоде (с 0 до 28 суток жизни). Диагностика ВПС проводилась врачом-кардиологом по результатам эхокардиографии после рождения.

Критерии исключения: наличие сопутствующих врожденных пороков развития (ВПР), требующих оперативного лечения в неонатальном периоде, ВПР челюстно-лицевой области, летальный исход в послеоперационном периоде. Данные новорожденных с генетическими синдромами (n = 11) представлены отдельно, учитывая возможное влияние синдрома на способность к сосанию и усвоению энтерального питания.

Методы исследования. Анализированы данные о сроках и видах кардиохирургического лечения, применения аппарата искусственного кровообращения (АИК) во время операции, длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и инотропной терапии в послеоперационном периоде, продолжительности пребывания в отделении реанимации, времени первого кормления из рожка (бутылочки с соской) с докормом через зонд после операции, сроках перехода на полное самостоятельное питание без докорма через зонд, длительности госпитализации. Сложность оперативного вмешательства оценивалась по шкале Aristotle score [6].

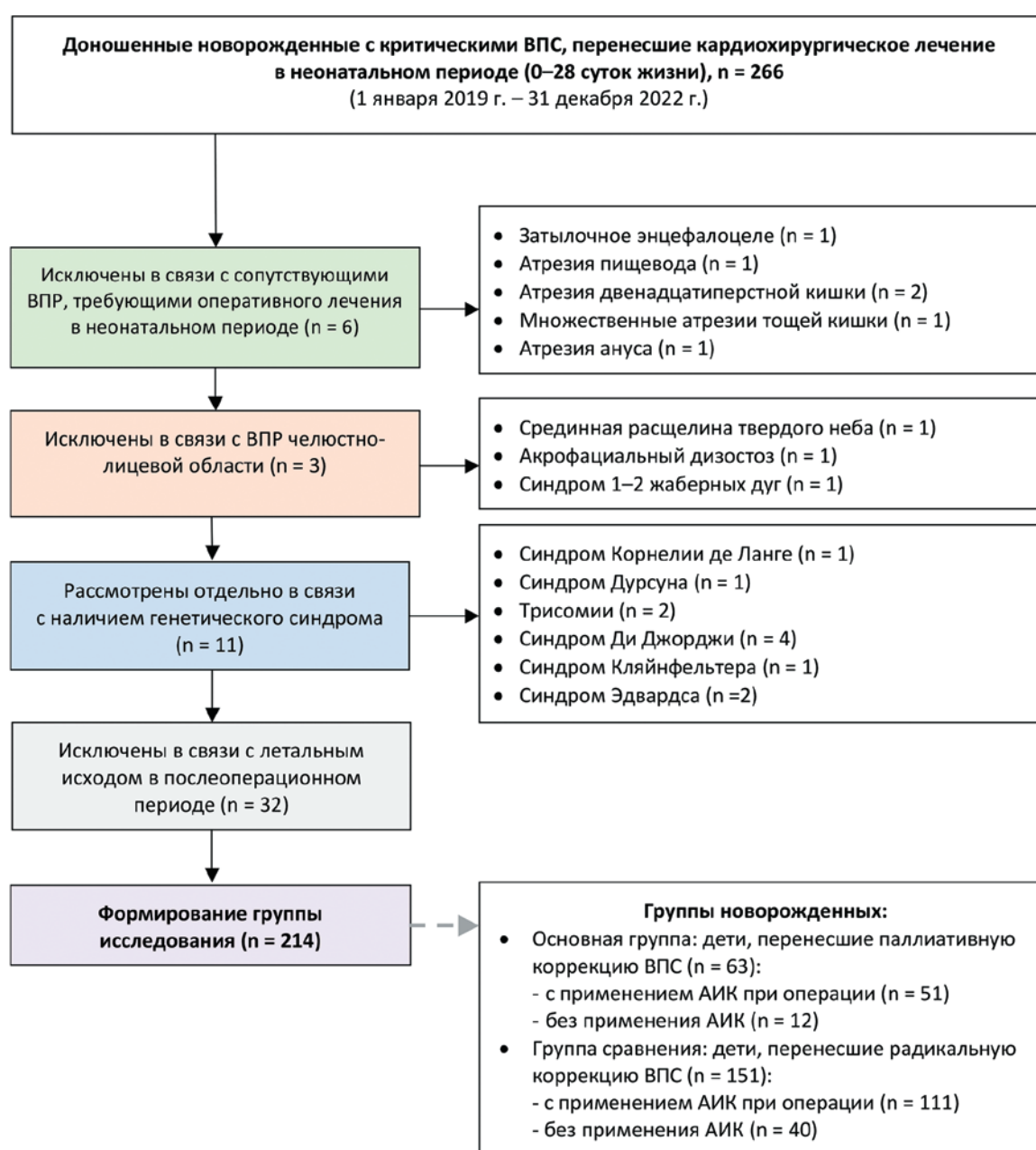


Рис. 1. Этапы формирования выборки

Таблица 1. Подгруппы новорожденных в зависимости от варианта кардиохирургического лечения. Сроки операции представлены в виде медианы [Q1–Q3]

Подгруппа, ВПС	Операция	Доступ	Сутки опер.	Aristotle	n
Радикальная коррекция ВПС:					
1. Подгруппа детей с операциями на аорте без АИК (оп. Ao без АИК):		Левосторонняя задне-боковая торакотомия	7 [4–11]	7 [6–7]	38
- коарктация аорты/гипоплазия дуги аорты - гипоплазия дистальной дуги аорты	- резекция суженного участка аорты с формированием косого анастомоза по типу «конец-в-конец» (n=17) - реконструкция дистальной части дуги аорты аутоканьями (по Amato в модификации) (n=21)				
2. Подгруппа детей операциями на аорте с АИК (оп. Ao с АИК):		Срединная стернотомия	7 [6–11]	6,3 [6–7]	18
- гипоплазия дуги аорты - критический стеноз аортального клапана - перерыв дуги аорты	- резекция суженного участка аорты, реконструкция дуги аорты с использованием заплаты (n=9) - открытая чредаортальная комиссуротомия аортального клапана (n=7) - устранение перерыва дуги аорты собственными тканями (n=2)				
3. Подгруппа детей с операцией артериального переключения (с реимплантацией устьев коронарных артерий) у детей с транспозицией магистральных артерий, с АИК (оп. АП, АИК) - простая ТМА, процедура Рашкинда в дооперационном периоде (n = 36) - ТМА без процедуры Рашкинда в дооперационном периоде (n = 48)		Срединная стернотомия	6 [4–9]	10 [10–11]	84
Паллиативная коррекция ВПС:					
4. Подгруппа детей с формированием правостороннего модифицированного системно-лёгочного шунта по Blalock-Taussig с АИК (МБТШ, АИК)		Срединная стернотомия	11 [6–14]	6,3	21
5. Подгруппа детей с антеградной паллиативной коррекцией при атрезии клапана ЛА, тетраде Фалло (инфундибулэктомия ПЖ, трансаннулярная пластика выходного отдела ПЖ и ствола ЛА), с АИК (Ант. пал.)		Срединная стернотомия	12 [6–13]	8	14
6. Подгруппа детей с операцией Норвуда при синдроме гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС), с АИК (оп. Норвуда)		Срединная стернотомия	8 [4–12]	14,5	10

Паллиативные кардиохирургические вмешательства без применения АИК (n=12): формирование модифицированного системно-лёгочного шунта (n=4), суживание ствола лёгочной артерии (ЛА) манжетой (n=6), имплантация стента в открытый артериальный проток и раздельное суживание ветвей ЛА (n=2). Сутки опер. — сутки жизни, когда проведено кардиохирургическое лечение. Aristotle — баллы по шкале Aristotle score.

Попытки начала энтерального питания из рожка (бутылочки с соской) в послеоперационном периоде проводились у новорожденных при отсутствии респираторной поддержки, отсутствии тахипноэ, стабильности гемодинамики (стабильном артериальном давлении без инотропной терапии, отсутствии эпизодов апноэ, десатурации в покое, а также отсутствии десатурации во время сосания), усвоении энтерального питания. Готовность к питанию из рожка определялась при наличии сосательного рефлекса, способности к сосанию пустышки.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, Inc., США). Для анализа номинативных данных применялся точный критерий Фишера, анализ количественных данных проводился при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала [Q1–Q3, включительно]. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведен анализ корреляционной матрицы (коэффициенты корреляции Спирмена) при помощи программного обеспечения R версии 4.2.2 (R Core Team, 2022) с применением пакетов “cogit”, “reshape2”. Визуализация данных проведена при помощи пакета “ggplot2”.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Формирование выборки исследования

В результате соблюдения критериев исключения сформирована выборка из 214 детей (рис. 1).

На первом этапе новорожденные разделены на группы в зависимости от вида кардиохирургического лечения (соответственно анатомии ВПС): основную группу составили 63 ребенка, которым выполнена паллиативная коррекция ВПС, группа сравнения — 151 ребенок с радикальной коррекцией ВПС. В группах выделены подгруппы детей в зависимости от применения АИК во время кардиохирургического лечения.

На втором этапе с целью персонафицированной оценки влияния оперативного лечения на возможности энтерального вскармливания новорожденных отдельно сформированы подгруппы новорожденных в зависимости от варианта кардиохирургического лечения (табл. 1).

В таблице 1 представлены основные виды кардиохирургических операций у 184 детей. Новорожденные с другими различными операциями ($n = 30$) не включены в данные подгруппы в связи с гетерогенностью видов операций.

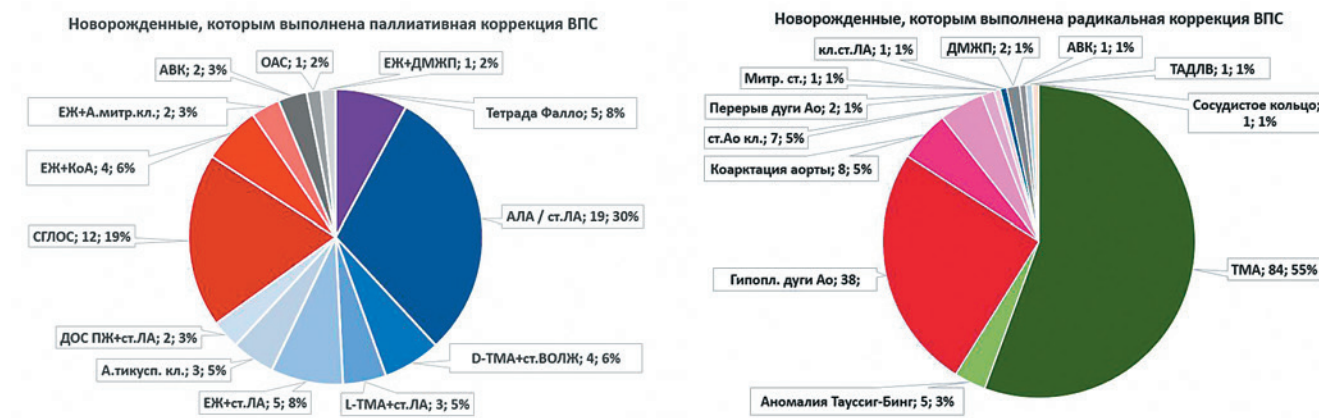


Рис. 2. Врожденные пороки сердца новорожденных основной группы и группы сравнения, которым выполнено кардиохирургическое лечение в неонатальном периоде. Оттенками красного цвета показаны ВПС с дуктус-зависимым системным кровотоком, оттенками синего цвета — ВПС с дуктус-зависимым легочным кровотоком

Сокращения: ЕЖ — единственный желудочек сердца; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; АЛА — атрезия легочной артерии; ст. ЛА — стеноз легочной артерии; ТМА — транспозиция магистральных артерий; ст. ВОЛЖ — стеноз выходного отдела левого желудочка; А. трикусп. кл. — атрезия трикуспидального клапана; ДОС ПЖ — двойное отхождение сосудов от правого желудочка; СГЛОС — синдром гипоплазии левых отделов сердца; КоА — коарктация аорты; А. митр. кл. — атрезия митрального клапана; митр. ст. — митральный стеноз; ст. Ао. Кл. — стеноз аортального клапана; гипопл. дуги — гипоплазия дуги аорты; ТАДЛВ — тотальный аномальный дренаж легочных вен; АВК — атриовентрикулярный канал.

2. Характеристика групп новорожденных

Группы пациентов сопоставимы по сроку гестации, массе тела при рождении, баллам по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни. Оперативное лечение ВПС у детей, которым выполнена паллиативная коррекция, проводилось в более поздние сроки. Оперативные вмешательства у новорожденных, которым выполнена радикальная коррекция ВПС, имели более высокие баллы по шкале Aristotle score (шкала, применяемая для оценки сложности кардиохирургических вмешательств). Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Варианты ВПС у новорожденных основной группы и группы сравнения представлены на рисунке 2.

3. Особенности течения раннего послеоперационного периода и характеристики энтерального вскармливания новорожденных

Новорожденным, которым проводилось кардиохирургическое лечение с применением АИК, требовалась большая длительность ИВЛ и инотропной терапии после операции, большая продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных

(ОРИТН) в сравнении с детьми, оперированными без применения АИК (как в основной группе, так и в группе сравнения) (табл. 3).

Отмечены особенности энтерального вскармливания у детей, перенесших паллиативную коррекцию ВПС. Новорожденные, которым проводилась паллиативная коррекция ВПС с АИК (в сравнении с детьми с радикальной коррекцией ВПС с АИК), значительно позже могли сосать из рожка без докорма через зонд (рис. 3), им требовался больший срок от начала питания из рожка до перехода к самостоятельному энтеральному вскармливанию без докорма через зонд (табл. 3). Новорожденным с паллиативной коррекцией ВПС с АИК значительно чаще требовался докорм через зонд на момент выписки (15,7 % vs. 1,8 %, $p = 0,0016$), выявлена большая продолжительность пребывания в стационаре после операции в сравнении с детьми, которым выполнена радикальная коррекция ВПС с АИК (32 [22–50] vs. 25 [21–33], $p = 0,0024$).

Между подгруппами детей, перенесших паллиативную коррекцию ВПС как с применением АИК, так и без АИК во время операции, отсутствовали значимые различия по срокам начала питания из рожка с докормом через зонд, времени перехода

Таблица 2. Сравнение групп новорожденных по исходным характеристикам

Параметры	Основная группа, n = 63	Группа сравнения, n = 151	p
Гестационный возраст (медиана, [IQR]), недели	39,9 [39,0–40,3]	39,7 [39,0–40,0]	0,3693
Масса тела при рождении (медиана, [IQR]), г	3 345 [2 943–3 645]	3 365 [3 065–3 700]	0,4593
Сроки операции (медиана, [IQR], сутки жизни)	10 [6–14]	7 [5–10]	0,0016
ЗВУР у ребенка, n (%)	6 (9,5 %)	13 (8,6 %)	1,0
Мальчики, n (%)	37 (58,7 %)	90 (59,6 %)	0,8761
Оценка по шкале Апгар, 1 минута (медиана, [IQR])	7 [7–7]	7 [7–7]	0,9366
Оценка по шкале Апгар, 5 минута (медиана, [IQR])	8 [8–8]	8 [7–8]	0,0292
Дуктус-зависимые ВПС, n (%)	59 (93,7 %)	142 (94,0 %)	0,8265
Мак. доза аллпростадилла до операции (медиана, [IQR])	30 [20–30]	30 [15–30]	0,6450
Aristotle (медиана, [IQR])	6,3 [6,3–8]	10 [7–10]	0,0008

Примечание: ЗВУР — задержка внутриутробного развития.

Таблица 3. Параметры течения послеоперационного периода и характеристики энтерального вскармливания новорожденных

Параметры	Основная группа, n = 63		р осн. (АИК vs. без АИК)	Группа сравнения, n = 151		р ср. (АИК vs. без АИК)	р осн. vs. ср.	
	опер. АИК, n = 51	опер. без АИК, n = 12		опер. АИК, n = 111	опер. без АИК, n = 40		АИК	без АИК
Длительность ИВЛ, сут. п/о	5 [3–7]	2 [2–3]	0,0035*	4 [2–6]	1 [1–2]	< 0,0001*	0,1056	0,0007*
Длительность инотропной терапии, сут	4 [3–6]	3 [1,3–4]	0,0268*	4 [2–5]	1 [1–2]	< 0,0001*	0,5736	0,0144*
Отсроченное закрытие стернотомной раны, n (%)	21 (41,2 %)	0	--	48 (43,2 %)	0	--	0,8650	--
Начало ЭП после операции, сут. п/о	2 [1–3]	1 [1–2]	0,1789	2 [1–2]	1 [1–2]	0,0038*	0,4933	0,5962
Начало ЭП из рожка (с докормом через зонд), сут. п/о	11 [6–18]	7 [3–13]	0,1566	9 [5–14]	3 [2–5]	< 0,0001*	0,0995	0,0316*
ЭП через дуоденальный зонд п/о, n (%)	3 (5,9 %)	0	1,0	2 (1,5 %)	0	1,0	0,1800	--
Длительность пребывания в ОРИТН, сут. п/о	8 [6–14]	6 [5–9]	0,0536	7 [5–12]	4 [2–6]	< 0,0001*	0,4909	0,0105*
Срыгивания п/о длительно, n (%)	8 (15,7 %)	3 (25 %)	0,4249	8 (7,2 %)	2 (5 %)	1,0	0,1532	0,0739
Промежуток времени от начала ЭП из рожка с докормом через зонд, до ЭП только из рожка, сут.	7 [3–12]	5 [1–12]	0,4137	5 [2–8]	3 [1–6]	0,0291*	0,0341*	0,6903
ЭП только из рожка, сут. п/о	20 [13–30]	12 [5–35]	0,2616	14 [10–21]	7 [4–14]	< 0,0001*	0,0244*	0,1150
Докорм через зонд при выписке, n (%)	8 (15,7 %)	1 (8,3 %)	1,0	1-зонд, 1-гастро-стома (общ. 1,8 %)	1 (2,5 %)	1,0	0,0016*	0,4118
Перевод на совместное пребывание с мамой, сут. п/о	24 [14–29]	15 [14–21]	0,1325	15 [11–21]	11 [8–17]	0,0030*	0,0004*	0,0507
Могли сосать из груди к моменту выписки, n (%)	7 (13,7 %)	0	0,3292	31 (27,9 %)	15 (37,5 %)	0,3169	0,0711	0,0112*
Длительность пребывания в стационаре п/о, сут. п/о	32 [22–50]	15 [14–31]	0,1999	25 [21–33]	19 [14–26]	0,0007*	0,0024*	0,0525

Количественные данные представлены в виде медианы [Q1–Q3]. Сокращения: * — $p < 0,05$; опер. — операция; АИК — аппарат искусственного кровообращения; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; сут. п/о — сутки после операции; ЭП — энтеральное питание; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

на вскармливание из рожка без докорма через зонд. Более медленное сосание, утомляемость при физической нагрузке, связанной с сосанием, у новорожденных, вероятно, могут быть обусловлены сердечной недостаточностью, гипоксемией на фоне недостаточности кровообращения в структуре паллиативно корригированного ВПС.

Новорожденные, которым проводилась радикальная коррекция ВПС с применением АИК, в отличие от детей, перенесших радикальную коррекцию без АИК, имели значимо большую продолжительность ИВЛ и инотропной терапии, большую длительность пребывания в ОРИТН, в более поздние сроки были переведены на совместное пребывание с матерью, имели большую продолжительность пребывания в стационаре после операции. Дети, перенесшие радикальную коррекцию ВПС без АИК, в значимо более ранние сроки были способны сосать из рожка (3 [2–5] vs. 7 [3–13], $p = 0,0316$) (рис. 3), у них отмечена большая частота питания из груди к моменту выписки (37,5 % vs. 0, $p = 0,0112$), чем у детей с паллиативной коррекцией ВПС без АИК.

4. Особенности энтерального вскармливания новорожденных в зависимости от видов перенесенного кардиохирургического лечения

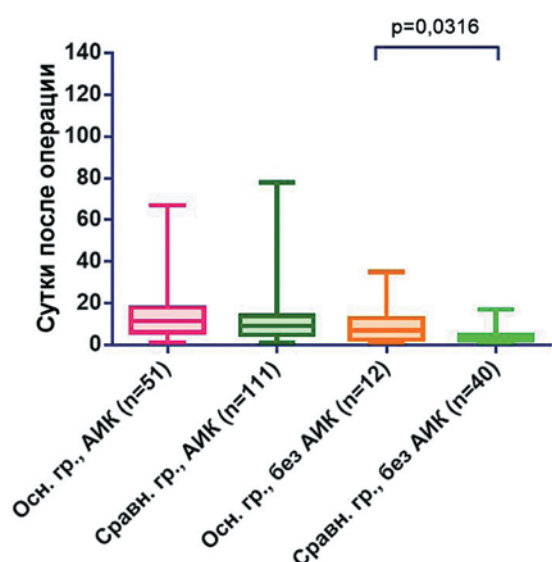
На втором этапе исследования выделены подгруппы новорожденных в зависимости от видов

кардиохирургических операций (табл. 1, рис. 4). Новорожденные, которым выполнена операция Норвуда, значимо позже были способны сосать из рожка, позже переходили на питание только из рожка без докорма через зонд, чем дети других подгрупп. Двоим детям, перенесшим операцию Норвуда, требовалось питание через дуоденальный зонд в раннем послеоперационном периоде в связи с частыми обильными срыгиваниями. Двоим детям требовался докорм через желудочный зонд к моменту выписки из стационара.

Новорожденные, которым проведена операция в связи с коарктацией аорты / гипоплазией дуги аорты без применения АИК, в значимо более ранние сроки были способны к самостоятельному энтеральному вскармливанию без докорма через зонд, чем новорожденные других подгрупп (рис. 4). Не выявлено значимых различий по срокам начала питания из рожка между детьми с ТМА в зависимости от проведения процедуры Рашкинда в дооперационном периоде.

Проведен анализ коэффициентов корреляции Спирмена между параметрами течения послеоперационного периода и характеристиками энтерального вскармливания (рис. 5). У новорожденных, перенесших как радикальную, так и паллиативную коррекцию ВПС, выявлены положительные корреляционные связи между дли-

Начало питания из рожка (с докормом через зонд)



Питание из рожка без докорма через зонд

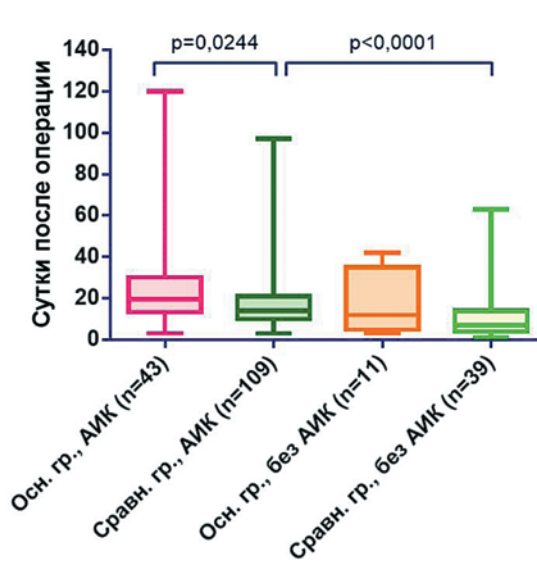


Рис. 3. Сроки начала энтерального вскармливания из рожка (бутылочки с соской) у новорожденных в зависимости от применения аппарата искусственного кровообращения (АИК) во время кардиохирургических операций

Сокращения: осн. гр. — основная группа (дети с паллиативной коррекцией ВПС); сравн. гр. — группа сравнения (дети с радикальной коррекцией ВПС).

тельностью ИВЛ, инотропной терапии, длительностью пребывания в ОРИТН и временем начала питания из рожка, сроками перехода к вскармливанию из рожка без докорма через зонд. Таким образом, можно предположить, что новорожденные, которые нуждались в более длительной ИВЛ и инотропной терапии, в более поздние сроки переходили на вскармливание из рожка без докорма через зонд.

Сроки начала питания из рожка положительно коррелировали со сроками перевода на совместное пребывание с матерью, длительностью пребывания в стационаре после операции (дети, которые были способны питаться из рожка в более поздние сроки после операции, имели большую длительность пребывания в стационаре) (рис. 5).

5. Особенности энтерального вскармливания у новорожденных с генетическими синдромами

На этапе формирования выборки выделена подгруппа новорожденных с генетическими синдромами (табл. 4), которые могли повлиять на энтеральное вскармливание в послеоперационном периоде.

Диагностика генетических синдромов проводилась в лаборатории ФГБУ «НМИЦ им.

В. А. Алмазова» Минздрава России в рамках обследования. Новорожденные с синдромом Ди Джорджи ($n = 4$) имели различные варианты ВПС (табл. 4). У детей отмечалось тяжелое течение раннего послеоперационного периода в связи с выраженными гемодинамическими нарушениями (необходимостью длительной инотропной терапии, $n = 2$), развитием высокой легочной гипертензии ($n = 1$), развитием динамической кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде ($n = 1$). Одному ребенку требовалась длительная экстракорпоральная мембранная оксигенация после операции в связи с выраженной сердечной недостаточностью, на 16-е сутки после операции произошел летальный исход. Трое детей длительно находились в ОРИТН после операции (12, 52, 48 суток). Новорожденные с синдромом Ди Джорджи получали докорм через зонд на момент выписки в связи с вялым сосанием из рожка (были способны высасывать до 15–20 мл).

Дети с синдромом Эдвардса не могли сосать из рожка, к моменту выписки получали питание через желудочный зонд ($n = 1$), гастростому ($n = 1$).

В течение периода наблюдения у 9 новорожденных с ВПС был выявлен синдром Дауна. У 4 из 9

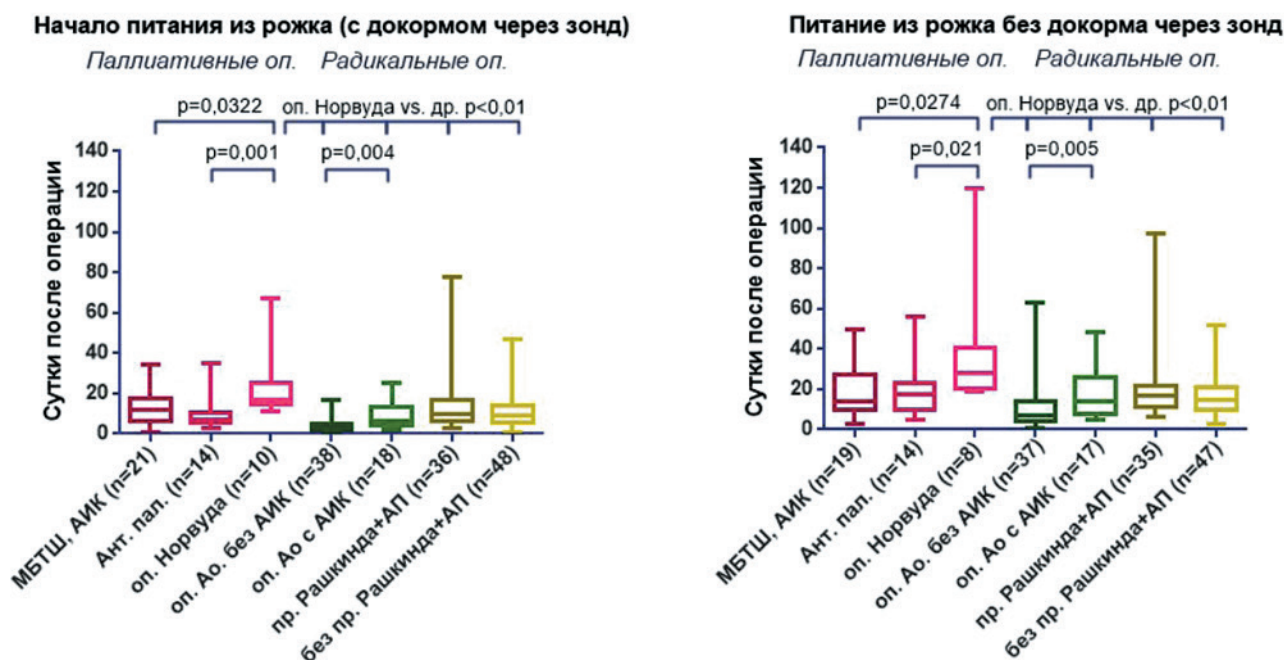


Рис. 4. Сроки начала энтерального питания из рожка, а также перехода к самостоятельному вскармливанию без докорма через зонд у новорожденных при различных видах кардиохирургических операций

Сокращения: оп. — операция, МБТШ — модифицированный системно-легочный шунт по Blalock-Taussig; АИК — аппарат искусственного кровообращения; ант. пал. — антеградный паллиатив; оп. Ао — операции на аорте; пр./без пр. Рашкинда — с/без применения процедуры Рашкинда; АП — операция артериального переключения.

детей с синдромом Дауна и ВПС также выявлены ВПР желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в связи с чем дети не вошли в подгруппу наблюдения (атрезия двенадцатиперстной кишки у 2 детей, атрезия прямой кишки и ануса у 1, болезнь Гиршпрунга у 1 ребенка). Одному ребенку с синдромом Дауна и ВПС (без сопутствующих ВПР ЖКТ) потребовалось кардиохирургическое лечение в неонатальном периоде (табл. 4). Новорожденная с синдромом Дауна к моменту выписки могла высасывать из рожка до 25 мл, в связи с чем получала докорм через зонд.

Новорожденная с мозаицизмом с преобладающей линией, включающей 47 хромосом по сверхчисленной маркерной хромосоме неизвестного происхождения (mos47,XX,+mar[14]/46,XX[2]), начала сосать из рожка с 7 суток после кардиохирургического лечения, к 9 суткам после операции получала питание полностью из рожка.

Новорожденные с синдромом Корнелии де Ланге (n = 1) и синдромом Дурсуна (n = 1) не могли сосать из рожка, в связи с чем получали питание через гастростому.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен ретроспективный анализ методов энтерального вскармливания новорожденных с критическими ВПС в зависимости от вида кардиохирургического лечения (радикальное vs. паллиативное), особенностей операции и применения АИК во время операции.

Новорожденные, перенесшие паллиативную коррекцию ВПС, имели ряд особенностей в сравнении с детьми, которым выполнена радикальная операция: они в значимо более поздние сроки были способны полностью высасывать назначенный объем из рожка, чаще требовался докорм через зонд к моменту выписки, отмечена большая продолжительность пребывания в стационаре после операции. Особо следует отметить подгруппу детей после операции Норвуда, которые были способны к энтеральному вскармливанию без докорма через зонд в значимо более поздние сроки, чем новорожденные, перенесшие другие виды вмешательств.

Полученные результаты подтверждают данные других исследований. По данным Piggott K. D.

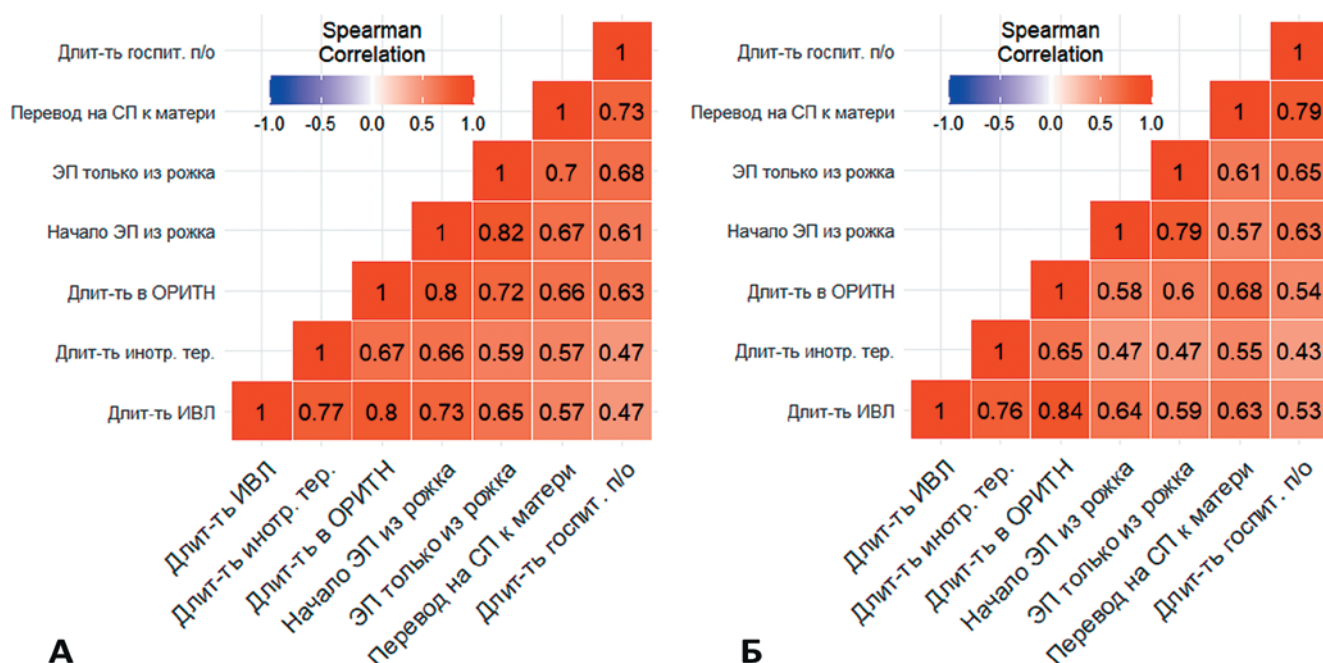


Рис. 5. Коэффициенты корреляции Спирмена между параметрами течения послеоперационного периода и сроками питания из рожка

Представлены коэффициенты с $p < 0.01$. А — группа новорожденных, которым выполнена радикальная коррекция ВПС (с АИК и без АИК); Б — группа новорожденных, которым выполнена паллиативная коррекция ВПС (с АИК и без АИК). Сокращения: длит-ть госпит. п/о — длительность пребывания в стационаре после операции; СП — совместное пребывание; ЭП — энтеральное питание; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных; длит-ть инотр. тер. — длительность инотропной терапии; длит-ть ИВЛ — длительность искусственной вентиляции легких, сут.

Таблица 4. Генетические синдромы и особенности энтерального вскармливания новорожденных с врожденными пороками сердца, оперированных в неонатальном периоде

Синдромы	n	Варианты ВПС	Сопутствующие ВПР	Нач. ЭП из рожка, сут п/о	ЭП при выписке
Синдром Ди Джорджи (del22q11.2)	4	АЛА+ДМЖП СГЛОС Общий артер ствол Перерыв дуги аорты	Ср. расщелина твердого неба Двусторонняя косолапость Пиелозктазия слева Нет	23 53 148 Летальный исход п/о	Рожок+зонд Рожок+зонд Рожок+зонд ---
Синдром Эдвардса (Трисомия 18)	2	Гипоплазия дуги аорты, коарктация аорты Двойное отхождение сосудов от правого желудочка	Двустор. лучевая косорукость, большеберцовая гемимелия справа, левосторонняя косолапость, агенезия левой почки Перемычки от радужки к передней капсуле хрусталика, КАПР левого легкого, добавочная почка слева	Не сосет Не сосет	Через гастростому Зонд
Синдром Дауна (Трисомия 21)	1	Полная форма АВК, несбалансированный вариант. Гипертрофическая кардиомиопатия	Гемангиома пояснично-крестцового отдела позвоночника	5	Рожок+зонд (высасывает до 25 мл)
mos47, XX, +mar[14]/46, XX[2]	1	Коарктация аорты	Агенезия желчного пузыря	7	Рожок
Синдром Кляйнфельтера (47 XXY)	1	Транспозиция магистральных сосудов с комбинированным (клапанно-подклапанно) стенозом на легочной артерии	Нет В послеоперационном периоде постгеморрагическая окклюзионная тетравентрикулярная гидроцефалия	72 (после наружного вентрикулярного дренирования)	Рожок
Синдром Корнелии де Ланге (вариант rs587783902 в гетерозиготном состоянии в экзоне 10 из 47 гена NIPBL)	1	Гипоплазия дуги аорты, коарктация аорты	Гипоплазия мозжечка; микроцефалия; добавочная доля селезенки; spina bifida posterior C1-Th2, S2, ГПОД	Не сосет	Через гастростому
Синдром Дурсуна (мутация гена G6PC3)	1	Клапанно-подклапанно стеноз легочной артерии. Первичная врожденная легочная гипертензия	Врожденная нейтропения, врожденный гипотиреоз, дисплазия паренхимы почек, поясничная дистопия почек	Не сосет	Через гастростому

Сокращения: АЛА — атрезия легочной артерии; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; СГЛОС — синдром гипоплазии левых отделов сердца; АВК — атриовентрикулярный канал; КАПР — кистозно-аденоматозный порок развития легкого; ГПОД — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

и коллег (2018 г.), факторами риска гастростомии у новорожденных, перенесших операцию Норвуда, являются дисфункция голосовых связок (отношение шансов (ОШ) 1,1, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,0–1,4) и более длительная продолжительность введения седативных или наркотических средств (ОШ 1,1, 95 % ДИ 1,03–1,2) [7]. Предикторами нарушения сосания у детей с единственным желудочком сердца являлись длительная интубация и продолжительность энтеральной паузы, а также наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [8]. Kwa L. и соавторы (2022 г.) проводили фиброоптическую оценку функции глотания у 48 детей с ВПС, при этом у всех была выявлена дисфагия, из них у 10 детей обнаружен парез голосовых связок [5]. По данным Pereira K. D. R. и соавторов (2015 г.), частота орофарингеальной дисфагии у детей с ВПС в возрасте до 7 месяцев составляет 84 % [9]. Для оценки степени дисфагии у новорожденных с ВПС авторы применяли шкалу готовности к энтеральному вскармливанию недоношенных новорожденных Preterm Oral Feeding Readiness Assessment scale [10].

Наиболее частым клиническим признаком дисфагии у новорожденных с ВПС является нарушение координации сосания, глотания и дыхания [3]. Нарушения координации сосания проявляются эпизодами десатурации, увеличением частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, кашлем, удушьем, рвотными позывами, слезящимися глазами при кормлении через рот [3].

Фактором риска нарушения орофарингеальной координации, дисфагии у детей с ВПС (в том числе после операции Норвуда) является дисфункция голосовых связок в результате повреждения возвратного гортанного нерва после пластики дуги аорты [7]. Дисфункция голосовых связок увеличивает риск аспирации при глотании из-за неадекватной защиты дыхательных путей [1].

Нарушение иннервации грудного отдела пищевода в результате хирургической травмы, длительная ИВЛ, влияние наркоза, гипотермии во время операции также могут являться факторами риска дисфагии. Данные факторы способны влиять на пищеводные рефлексы и приводить к нарушению функции пищевода [11].

Интересно отметить, что в нашем исследовании в группе детей, перенесших радикальную коррекцию ВПС, ряду новорожденных выполнили операцию на дуге аорты (при гипоплазии дуги), однако они не имели трудностей при энтеральном вскармливании.

Помимо дисфагии, особенности энтерального вскармливания у новорожденных с ВПС, перенес-

ших кардиохирургическое лечение, связаны с недостаточностью кровообращения, необходимостью ограничения физической нагрузки в раннем послеоперационном периоде. Jones C. и соавторами (2021 г.) описаны факторы риска нарушений энтерального вскармливания в зависимости от анатомии ВПС. ВПС с усилением легочного кровотока ассоциированы с развитием застойной сердечной недостаточности с тахипноэ, повышенной работой дыхания, что приводит к необходимости кормления через зонд, задержке роста. Дефекты со сниженным легочным кровотоком приводят к развитию гипоксии, которая также может препятствовать энтеральному вскармливанию. Дефекты с внутрисердечным смешиванием, в том числе с единственным желудочком сердца, требуют тонкого баланса для обеспечения адекватного легочного и системного кровотока [3].

По данным нашего исследования, применение искусственного кровообращения во время радикальной операции было ассоциировано не только с более тяжелым течением послеоперационного периода (большей длительностью ИВЛ, инотропной терапией), но и с более поздними сроками начала вскармливания из рожка, поздним переходом к вскармливанию без докорма через зонд, большей длительностью пребывания в стационаре после операции. Полученные результаты согласуются с данными исследования Jadcherla S. R. и коллег (2009 г.): в подгруппе детей с цианотическими ВПС применение АИК было связано с большей продолжительностью пребывания в стационаре, более поздним переходом к вскармливанию из рожка [12].

Тем не менее, в нашем исследовании в подгруппах детей с паллиативной коррекцией ВПС различия в зависимости от применения АИК были менее выражены: дети, которым выполнена паллиативная коррекция ВПС без АИК, так же нуждались в длительном питании через зонд после операции и длительном пребывании в стационаре, как и дети с паллиативной коррекцией с применением АИК, что может быть обусловлено не только нарушениями сосания и глотания, но и недостаточностью кровообращения в условиях паллиативно скорректированного ВПС.

Средняя распространенность нарушения глотания в исследованиях, включавших детей с более сложными, цианотическими вариантами ВПС, была значимо выше: 49,9 % (95 % ДИ 37,8–61,7 %) по сравнению с 32,5 % (95 % ДИ 20,0–43,3 %) при ацианотических ВПС [1].

По данным обзора Norman V. и соавторов (2022 г.), существует несколько факторов, связанных с нарушениями глотания у детей с ВПС: трудности с координацией дыхания и глотания из-за учащенного дыхания и работы дыхания (связан-

ные с ВПС), усталость и снижение выносливости, приводящие к неадекватному потреблению калорий. Гастроэзофагеальный рефлюкс часто встречается у детей с ВПС и часто связан с нарушениями глотания и высоким риском аспирации [1]. Средняя распространенность зондового питания при выписке у детей с ВПС составила 31,3 % (95 % ДИ 22,9–45,3 %) [1].

Ряд протоколов ведения детей с ВПС после кардиохирургических вмешательств включает флюороскопическую оценку акта глотания [13, 14]. Оценка функции голосовых связок и выявление нарушения глотания после операции Норвуда позволит как можно раньше выявить детей из группы риска по нарушению вскармливания и адаптировать режим кормления для них [15]. После введения в практику рутинной оценки состояния голосовых связок после операции Норвуда и оценки функции глотания даже без клинических проявлений отмечено увеличение частоты выявления паралича голосовых связок с 10 % до 45 % [15].

Трудности, связанные с кормлением, у новорожденных с синдромом ДиДжорджи могут быть обусловлены нарушением координации сосания, глотания и дыхания, а также небно-глоточной недостаточностью. Кроме того, нельзя исключить роль нарушения внутриутробного формирования черепных нервов при синдроме ДиДжорджи. По данным экспериментального исследования Karpinski B. A. и соавторов (2014), у мышей LgDel с мутацией, аналогичной мутации при синдроме ДиДжорджи, выявлено нарушение формирования чувствительных ганглиев в тройничном (V), языкоглоточном (IX) или блуждающем (X) черепных нервах, которые иннервируют области, связанные с питанием и глотанием.

Недостатком нашего исследования является отсутствие методов объективной оценки функции глотания, что также связано с его ретроспективным характером. Нарушение функции глотания у детей с ВПС в исследовании можно было предположить по необходимости длительного питания через зонд, применения дуоденального зонда, поздним срокам начала питания из рожка без докорма через зонд, однако нельзя исключить роль недостаточности кровообращения (особенно при паллиативно корригированных ВПС), повышенной утомляемости новорожденных при физической нагрузке, связанной с сосанием.

Выяснение патофизиологических механизмов нарушения моторики глотки и пищевода у новорожденных с ВПС может помочь разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения нарушения энтерального вскармливания у детей с ВПС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характеристики энтерального вскармливания (способность к сосанию из рожка, сроки перехода на полное самостоятельное питание без докорма через зонд), а также сроки перевода на совместное пребывание с матерью, длительность пребывания в стационаре значительно различались в зависимости от вида оперативного лечения. Применение искусственного кровообращения во время операции, продолжительность ИВЛ и инотропной терапии после операции являлись факторами риска нарушений энтерального вскармливания новорожденных с ВПС. Дети, перенесшие операцию Норвуда, составляли особую группу риска по развитию нарушения сосания, дисфагии после операции. Учитывая значимые положительные корреляции между временем перехода на энтеральное вскармливание без докорма через зонд, сроками перевода на совместное пребывание с матерью, длительностью пребывания в стационаре, изучение факторов риска дисфагии у новорожденных с ВПС имеет особую важность. Новорожденным с ВПС требуется персонифицированный подход к энтеральному вскармливанию в зависимости от видов перенесенных кардиохирургических вмешательств.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Norman V, Zühlke L, Murray K, Morrow B. Prevalence of feeding and swallowing disorders in congenital heart disease: a scoping review. *Frontiers in Pediatrics* 2022;10:843023. DOI:10.3389/fped.2022.843023.
2. Pados BF. Symptoms of problematic feeding in children with CHD compared to healthy peers. *Cardiology in the Young*. 2019;29(2):152–61. DOI:10.1017/S1047951118001981.
3. Jones CE, Desai H, Fogel JL, et al. Disruptions in the development of feeding for infants with congenital heart disease. *Cardiology in the Young*. 2021;31(4):589–596. DOI:10.1017/S1047951120004382.
4. Petrova NA, Kaplina AV, Kurzina EA, et al. Comparative analysis of enteral feeding practices for prevention of gastrointestinal complications in infants with ductus-dependent congenital heart diseases. *Vopr Pitan*. 2020;89(5):44–58. In Russian [Петрова Н.А., Каплина А.В., Курзина Е.А. и др. Сравнительный анализ стратегий энтерального питания, направленных

на профилактику гастроинтестинальных осложнений у новорожденных с дуктус-зависимыми пороками сердца. Вопросы питания. 2020; 89(5):44–58]. DOI:10.24411/0042-8833-2020-10065.

5. Kwa L, Willette S, Schroeder JW. Evaluating dysphagia in infants with congenital heart disease using fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2022;152:111004. DOI:10.1016/j.ijporl.2021.111004.

6. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, et al. Aristotle Committee. The Aristotle score for congenital heart surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2004;7:185–91. DOI: 10.1053/j.pcsu.2004.02.011.

7. Piggott KD, Babb J, Yong S, et al. Risk factors for gastrostomy tube placement in single ventricle patients following the Norwood procedure. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;30(4):443–7. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2018.02.012.

8. Indramohan G, Pedigo TP, Rostoker N, et al. Identification of risk factors for poor feeding in infants with congenital heart disease and a novel approach to improve oral feeding. *J Pediatr Nurs*. 2017;35:149–54. DOI:10.1016/j.pedn.2017.01.009.

9. Pereira K da R, Firpo C, Gasparin M, et al. Evaluation of Swallowing in Infants with Congenital Heart Defect. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015;19(1):55–60. DOI: 10.1055/s-0034-1384687.

10. Fujinaga CI, de Moraes SA, Zamberlan-Amorim NE, et al. Clinical validation of the preterm oral feeding readiness assessment scale. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2013;21 Spec No:140–5. DOI: 10.1590/s0104-11692013000700018. Erratum in: *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22(5):883.

11. Malkar MB, Jadcherla S. Neuromotor mechanisms of pharyngoesophageal motility in dysphagic infants with congenital heart disease. *Pediatr Res*. 2014;76(2):190–6. DOI:10.1038/pr.2014.68.

12. Jadcherla S, Vijayapal A, Leuthner S. Feeding abilities in neonates with congenital heart disease: a retrospective study. *J Perinatol*. 2009;29(2):112–8. DOI:10.1038/jp.2008.136.

13. Furlong-Dillard J, Neary A, Marietta J, et al. Evaluating the impact of a feeding protocol in neonates before and after biventricular cardiac surgery. *Pediatr Qual Saf*. 2018;3(3):e080. DOI: 10.1097/pq9.000000000000080.

14. Scahill CJ, Graham EM, Atz AM, et al. Preoperative feeding neonates with cardiac disease: is the necrotizing enterocolitis fear justified? *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2017;8(1):62–8. DOI:10.1177/2150135116668833.

15. Averin K, Uzark K, Beekman RH, et al. Postoperative assessment of laryngopharyngeal

dysfunction in neonates after Norwood operation. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(4):1257–61. DOI:10.1016/j.athoracsur.2012.01.009.

16. Karpinski BA, Maynard TM, Fralish MS, Nuwayhid S, Zohn IE, Moody SA, et al. Dysphagia and disrupted cranial nerve development in a mouse model of DiGeorge (22q11) deletion syndrome. *Dis Model Mech*. 2014 Feb;7(2):245–57. DOI:10.1242/dmm.012484.

Информация об авторах:

Каплина Александра Владимировна, младший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных, врач-неонатолог отделения физиологии новорожденных с палатой интенсивной терапии Перинатального центра, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чугреева Ольга Николаевна, к.м.н., врач-неонатолог отделения физиологии новорожденных с палатой интенсивной терапии Перинатального центра, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зарецкая Юлия Борисовна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап выхаживания) Перинатального центра, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Трескина Наталья Альбертовна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап выхаживания) Перинатального центра, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, ведущий научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Петрова Наталья Александровна, к.м.н., заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных, научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Kaplina Aleksandra V., Junior Researcher, Research Laboratory of Physiology and Diseases of Newborns, Neonatologist of Department of Neonatal Physiology with an ICU Ward, Perinatal Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Chugreeva Olga N., PhD, Neonatologist of Department of Neonatal Physiology with an ICU Ward, Perinatal Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Zaretskaya Yulia B., Neonatologist of Neonatal and Preterm Special Care Unit (2nd Stage Care), Perinatal Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Treskina Natalia A., Neonatologist of Neonatal and Preterm Special Care Unit (2nd Stage Care), Perinatal Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatiana M., PhD, DSc, The Head of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Leading Researcher of Research Department of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Petrova Natalia A., PhD, The Head of Research Laboratory of Physiology and Diseases of Newborns, Researcher of Research Department of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.12-073.7:616.141-007.1-053.71

АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У ДЕТЕЙ С ТОТАЛЬНЫМ АНОМАЛЬНЫМ ДРЕНАЖОМ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОРОКА

Морозов А. А.¹, Мовсесян Р. Р.^{2,3}, Афонина Я. Г.¹, Васичкина Е. С.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Морозов Александр Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: morozov_aa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 08.02.2023
и принята к печати 22.02.2023.

РЕЗЮМЕ

Введение. Тотальный anomальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) относится к таким состояниям в детской сердечно-сосудистой хирургии, которые требуют проведения диагностики и хирургического лечения в кратчайшие сроки. Вследствие отсутствия прямого соединения легочных вен с левым предсердием, системный и легочный венозный кровоток дренируется в правые отделы сердца, вызывая перегрузку правых отделов объемом и давлением, тогда как преднагрузка левых камер зависит от межпредсердного сообщения. Особенности гемодинамики порока создают предпосылки для нарушения правильного распространения электрического импульса, а необходимость хирургической реконструкции на уровне предсердий — субстрат для формирования нарушений ритма в послеоперационном периоде. **Цель исследования:** определение «специфических» ЭКГ-маркеров ТАДЛВ, имеющих значение при проведении дифференциальной диагностики критических состояний у детей, а также анализ основных параметров ЭКГ у детей с тотальным anomальным дренажом легочных вен до и после оперативного вмешательства для определения базового ЭКГ паттерна, его изменений в раннем и отдаленном послеоперационных периодах с целью установления потенциальных нарушений ритма и проводимости у данной категории пациентов. **Материалы и методы.** В ис-

следование включены 30 пациентов с ТАДЛВ с двухжелудочковой физиологией кровообращения, у которых измерялась длительность и амплитуда зубца Р, длительность интервала PQ, комплекса QRS, интервала QT, оценивался основной источник ритма, замещающих ритмов, нарушений проводимости. Проводилась оценка электрокардиограммы пациентов в дооперационном, раннем и отдаленном послеоперационном периодах, с выполнением сравнительного анализа дооперационных и послеоперационных данных ЭКГ. **Результаты.** На дооперационном этапе во всех случаях регистрировался синусовый ритм, длительность зубца Р составила $62,6 \pm 10,6$ (40–80) мсек, интервала PQ — $104,1 \pm 15$ (80–160) мсек, комплекса QRS — $64,3 \pm 13,5$ (40–100) мсек, интервала QT — $253,1 \pm 29,5$ (210–350) мсек, ЭОС(<a) — $130,9 \pm 44,4$ (-70–185). После операции ($9,3 \pm 6,5$ суток) в 25 (83,3 %) наблюдениях регистрировался синусовый ритм, еще в 4 (13,3 %) — эктопический предсердный, в 1 (3,3 %) — узловый ритм. При сравнительном анализе дооперационных и ранних послеоперационных данных ЭКГ, статистически достоверные различия были выявлены для зубца Р и интервала QT, а также ЭОС. В отдаленном послеоперационном периоде статистически достоверные различия были выявлены для зубцов Р и QRS, а также интервалов PQ и QT. Данные изменения не носили патологический характер, укладывались в рамки «взросления» пациентов, однако выявлена высокая частота распространения дисфункции синусового узла в отдаленном послеоперационном периоде. **Выводы.** У пациентов с ТАДЛВ на дооперационном этапе не выявлено «специфических» ЭКГ проявлений порока при стандартной электрокардиографии, которая характеризуется признаками перегрузки правых камер объемом и давлением, с положительной ЭКГ-динамикой после нормализации внутрисердечной гемодинамики. ЭКГ-обследование, проводимое в ранние сроки после операции, не выявило типичных нарушений ритма и проводимости, ассоциированных с реконструктивными вмешательствами на уровне предсердий, однако отдаленный период характеризовался высокой частотой распространения дисфункции синусового узла у пациентов после хирургического лечения ТАДЛВ.

Ключевые слова: тотальный аномальный дренаж легочных вен, ЭКГ.

Для цитирования: Морозов А.А., Мовсесян Р.Р., Афонина Я.Г., Васичкина Е.С. Анализ электрокардиограммы у детей с тотальным аномальным дренажом легочных вен до и после оперативного лечения порока. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(2):23-30. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-23-30.

ANALYSIS OF PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE ELECTROCARDIOGRAM IN CHILDREN WITH TOTAL ANOMALOUS PULMONARY VENOUS CONNECTION

Morozov A. A.¹, Movsesyan R. R.^{2,3}, Afonina Y. G.¹, Vasichkina E. S.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University Named After I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Children's City Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Morozov Aleksandr A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: morozov_aa@almazovcentre.ru

Received 08 February 2023; accepted 22 February 2023.

ABSTRACT

Introduction. TAPVC is a condition that requires diagnosis and surgical treatment in a short period of time. As the result of an absence of the direct connection between pulmonary veins and left atrium, systemic and pulmonary venous return drainage to the right heart with volume and pressure overload. At the same time, left heart preload is depending on atrial septal defect. The hemodynamic features of the TAPVC create conditions for abnormal spread of electric impulses, whereas necessity of surgical reconstruction on the atrial level — reasons for rhythm and conduction disturbance in postoperative period. **Aim of the study:** detection of specific EKG markers of TAPVC for differential diagnosis of critical conditions in children, analysis of basis pre- and postoperative EKG to determine EKG pattern in children with TAPVC, registration of EKG changing in early and late postoperative period to define the potential rhythm and conduction disturbance in patients with TAPVC. **Materials and methods.** The data of biventricular TAPVC patients were reviewed. We estimated characteristic of P, PQ, QRS, QT, rhythm and conduction disturbance and evaluated pre- and postoperative EKG data, with their comparison in 30 patients. **Results.** Preoperative EKG ($9,3 \pm 6,5$ days) showed sinus rhythm in all cases, P wave was $62,6 \pm 10,6$ (40–80) msec, PQ — $104,1 \pm 15$ (80–160) msec, QRS — $64,3 \pm 13,5$ (40–100) msec, QT — $253,1 \pm 29,5$ (210–350) msec, electric axis of the heart — $130,9 \pm 44,4$ (-70 ± 185). Postoperative rhythm was sinus in 83,3 % cases, atrial ectopic — 13,3 %, AV node rhythm — 3,3 %. The comparison of pre- and postoperative EKG data showed significant ($p < 0,05$) difference in P, QT, and electric axis of the heart measurements. In late postoperative period we detected non-pathological differences in P, PQ, QRS, QT compared early postoperative period, but sinus node dysfunction frequency was high in late postoperative period. **Conclusion.** There are no specific ECG markers in preoperative TAPVC patients. The standard EKG showed right heart volume and pressure overload with positive changing of it after surgical correction of TAPVC. The early postoperative EKG did not showed “typical” rhythm and conduction disturbance after surgery at the atrial level, but

patients require a long-time dynamic observation after TAPVC surgery because of high frequency of sinus node dysfunction in late postoperative period.

Key words: EKG, total anomalous pulmonary venous connection.

For citation: Morozov AA, Movsesyan RR, Afonina YG, Vasichkina ES. Analysis of preoperative and postoperative electrocardiogram in children with total anomalous pulmonary venous connection. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):23-30. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-23-30.

Тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) относится к редким врожденным порокам сердца, встречаясь от 1,5 до 3 % от всех ВПС [1, 2], и характеризуется отсутствием прямого соединения всех легочных вен с левым предсердием, в результате чего легочный венозный возврат, вне зависимости от типа порока, дренируется в бассейн системных вен и далее в правые отделы сердца [3]. Исходные анатомические нарушения формируют патологические изменения гемодинамики в виде перегрузки правых отделов объемом и давлением с развитием дилатации правых камер сердца [4]. Отсутствие прямого соединения легочных вен с левым предсердием создает опосредованную преднагрузку к левым отделам сердца, что ведет к уменьшению левых камер сердца. Сочетание анатомических и гемодинамических факторов может отражаться на распространении электрического импульса, регистрируемого на электрокардиограмме. Кроме того, данные ряда исследований демонстрируют распространенность проблемы нарушений ритма и проводимости у пациентов в отдаленном периоде после хирургической коррекции ТАДЛВ, в том числе с асимптомным клиническим течением. Исходя из этого, целью настоящей работы является поиск «специфических» ЭКГ-маркеров данного порока, имеющих значение при проведении дифференциальной диагностики критических состояний у детей, а также анализ основных параметров ЭКГ у детей с тотальным аномальным дренажом легочных вен до и после оперативного вмешательства для определения базового ЭКГ паттерна, его изменений в послеоперационном периоде с целью установления потенциальных нарушений ритма и проводимости у данной категории пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы данные пациентов детского возраста, оперированных по поводу тотального аномального дренажа легочных вен с двухжелудочковой физиологией кровообращения (пациенты с сочетанными ВПС и унiventрикулярным кровообращением в работу не включались). Стандартная электрокардиография выполнялась в 12 отведениях на скорости записи 50 мм/с, с усилением до 20 мВ. Измерялась длительность и амплитуда зубца Р, длительность интервала PQ, комплекса QRS, интервала QT, оценивался основной источник ритма, замещающих ритмов, АВ диссоциации, АВ блокады и т.д., проводилась оценка ЧСС (средней, минимальной и максимальной). При оценке ЧСС и интервальных значений ЭКГ за эталон нормы принимались значения, полученные в ходе клинико-эпидемиологического исследования «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации» [5]. Проводилась оценка электрокардиограммы пациентов в дооперационном и послеоперационном периодах, с выполнением сравнительного анализа дооперационных и послеоперационных данных ЭКГ. Средний возраст пациентов составил $2 \pm 2,47$ (0,03–12) месяцев. На дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде были проанализированы 30 исследований пациентов, из которых супракардиальный тип порока был диагностирован в 17 случаях, кардиальный — в 7 случаях, инфракардиальный — в 3 случаях и смешанный — в 3 случаях ТАДЛВ. В отдаленном послеоперационном периоде проведена оценка ЭКГ данных 22 пациентов. При проведении количественные параметры отражены в виде среднего $\pm$ SD и с размахом min-max,

для оценки статистической достоверности различий анализируемых показателей использован Т-критерий Уилкоксона, выявления корреляционных связей — критерий Спирмена (Statistica 10.0, StatSoft. Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе дооперационных электрокардиографических данных 30 детей с ТАДЛВ регистрировался синусовый ритм, увеличение электрической активности предсердий выявлено в 21 (70 %) случае, правого желудочка — в 20 (66,6 %) случаях, в 16 (53,3 %) случаях определялось сочетанное повышение электрической активности предсердий и правого желудочка, что отражает гемодинамику порока в виде перегрузки правых отделов сердца объемом и давлением. Нарушение внутрижелудочковой проводимости было выявлено у 12 (40 %) детей, ПБПНПГ — в 1 (3,3 %) случае, блокада передне-верхнего разветвления ЛНПГ — в 1 (3,3 %) случае.

Длительность зубца Р составила $62,6 \pm 10,6$ (40–80) мсек, интервала PQ — $104,1 \pm 15$ (80–160) мсек, комплекса QRS — $64,3 \pm 13,5$ (40–100) мсек, интервала QT — $253,1 \pm 29,5$ (210–350) мсек, ЭОС(<a) — $130,9 \pm 44,4$ (-70–185).

Проведение корреляционного анализа выявило прямую взаимосвязь ($p < 0,05$) между возрастом пациентов и значением длительности зубца Р ($p = 0,52$) и комплекса QRS ($p = 0,64$), а также интервала PQ ($p = 0,43$) (рис. 1). Достоверной корреляции между типом порока, наличием дооперационной

обструкции легочного кровотока, размерами левого желудочка и данными ЭКГ выявлено не было.

При оценке послеоперационных данных ЭКГ, полученных на $9,3 \pm 6,5$ (2–30) сутки после проведения хирургической коррекции порока, длительность зубца Р составила $53,9 \pm 10,8$ (30–80) мсек, интервала PQ — $103,9 \pm 21,4$ (50–160) мсек, комплекса QRS — $62,3 \pm 10,8$ (40–100) мсек, интервала QT — $285,5 \pm 32,4$ (220–350) мсек, ЭОС(<a) — $123,2 \pm 41,5$ (-70±170). В 25 (83,3%) наблюдениях регистрировался синусовый ритм, еще в 4 (13,3 %) — эктопический предсердный, в 1 (3,3 %) — узловый ритм. Повышенная электрическая активность предсердий определялась в 9 (30 %) случаях, правого желудочка — в 16 (53,3 %) случаях, в 7 (23,3 %) случаях — сочетанное увеличение электрической активности предсердий и правого желудочка. Полученные электрокардиографические данные дооперационного и послеоперационного периода обобщены и представлены в таблице 1.

При сравнительном анализе дооперационных и послеоперационных данных ЭКГ, статистически достоверные различия ($p < 0,05$) были выявлены для зубца Р и интервалов QT, а также ЭОС, которые представлены на рисунке 2 (а, б, в).

В дальнейшем нами была проведена оценка основных электрокардиографических характеристик у 22 пациентов (от 2 до 19 лет) с ТАДЛВ в отдаленном послеоперационном периоде. При сопоставлении основных электрокардиографических характеристик пациентов, полученных в раннем и отдаленном послеоперационных периодах, была выявлена статистически достоверная разница зуб-

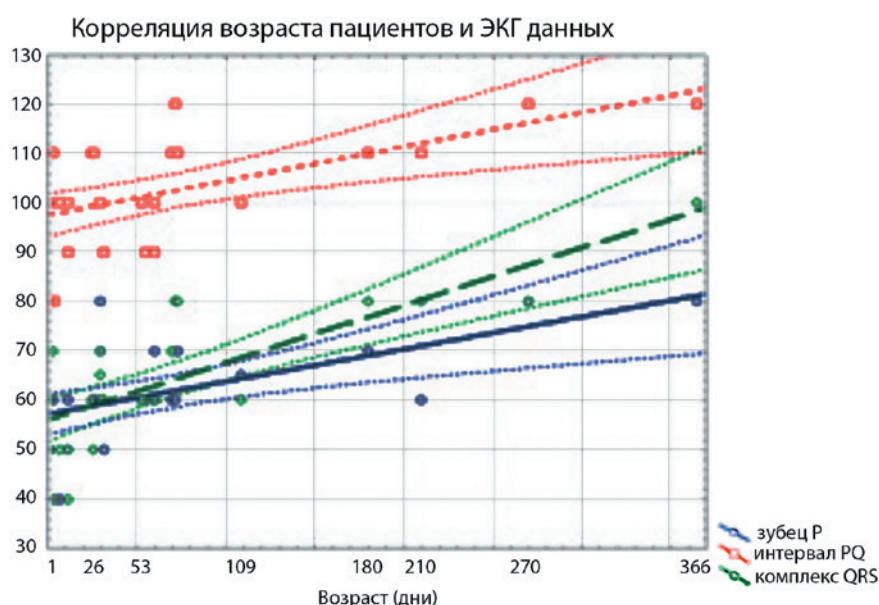


Рис. 1. Корреляция возраста пациентов с ТАДЛВ с данными электрокардиографии

цов P ($p = 0,01$) и QRS ($p = 0,002$), интервалов PQ ($p = 0,03$) и QT ($p < 0,001$), а также положения электрической оси сердца ($p < 0,01$), однако эти изменения не носили патологический характер, укладываясь в рамки «взросления» пациентов. Однако по результатам обследования синусовый ритм регистри-

ровался лишь у 27,3 % пациентов. У всех остальных пациентов (72,7 %) имели место проявления дисфункции синусового узла (ДСУ) в виде регистрации миграции водителя ритма у 68,2 %, эпизодов эктопического предсердного ритма — у 27,3 % и ритма из АВ соединения.

Таблица 1. Исходные и ранние послеоперационные характеристики ЭКГ у пациентов с ТАДЛВ

	До операции		После операции
	Mean $\pm$ SD	Min $\div$ Max	Mean $\pm$ SD
P	62,6 $\pm$ 10,6	40 $\div$ 80	53,9 $\pm$ 10,8
PQ	104,1 $\pm$ 15	80 $\div$ 160	103,9 $\pm$ 21,4
QRS	64,3 $\pm$ 13,5	40 $\div$ 100	62,3 $\pm$ 10,8
QT	253,1 $\pm$ 29,5	210 $\div$ 350	285,5 $\pm$ 32,4
ЭОС	130,9 $\pm$ 44,4	-70; 185	123,2 $\div$ 41,5

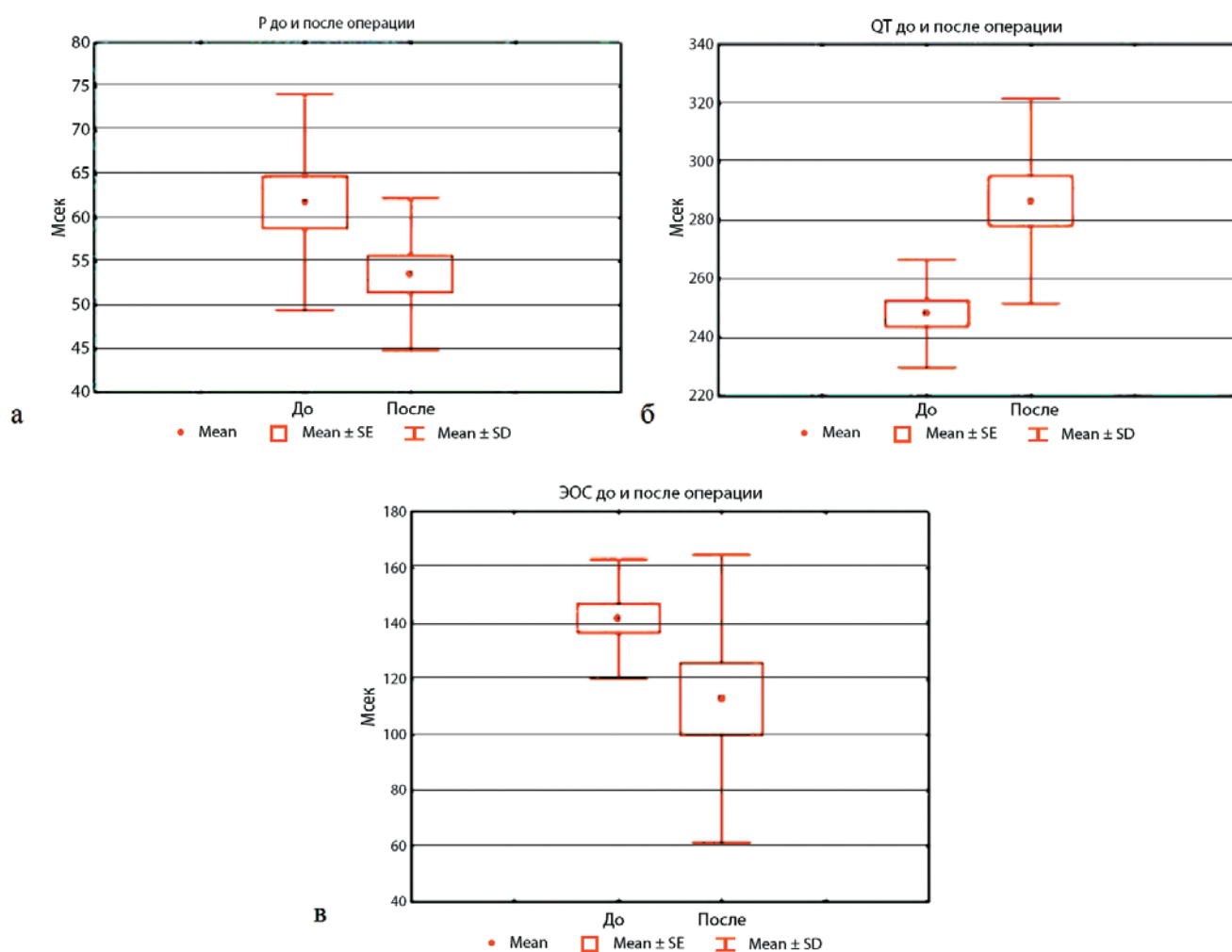


Рис. 2. Результаты сравнительного анализа до- и послеоперационных ЭКГ-данных

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие прямого дренирования легочного венозного возврата в левое предсердие создает особую гемодинамическую картину, при которой системный и легочный венозный кровоток дренируется в правое предсердие, вне зависимости от типа ТАДЛВ. Следствием данных анатомических нарушений и их гемодинамических проявлений является выраженная перегрузка правых отделов объемом и давлением, что ведет к дилатации правых камер сердца, а также левосторонней девиации межжелудочковой перегородки [6, 7].

Кроме того, отсутствие прямой преднагрузки левых отделов сердца ведет к уменьшению размеров левого предсердия и левого желудочка [8]. Данные анатомо-гемодинамические аспекты порока создают предпосылки для возможного формирования особенностей распространения электрического импульса. В результате проведенного анализа данных пациентов с ТАДЛВ на дооперационном этапе ожидаемых «специфических» ЭКГ-проявлений ТАДЛВ выявлено не было. Для детей с данным пороком характерен синусовый ритм с основными электрокардиографическими параметрами, отражающими гипертрофический тип кровообращения малого круга кровообращения с перегрузкой правых отделов объемом и давлением у пациентов с ТАДЛВ, которые коррелируют с возрастом пациентов. Нормализация внутрисердечной гемодинамики способствует редукции перегрузки правых отделов сердца, с достоверным уменьшением длительности зубца Р по сравнению с дооперационным периодом, а также уменьшением электрической активности правых отделов сердца. Исходя из полученных данных, у пациентов с ТАДЛВ не выявлено «специфических» ЭКГ-проявлений порока при стандартной электрокардиографии, ЭКГ-картина характеризуется признаками перегрузки правых камер объемом и давлением, с положительной ЭКГ-динамикой после нормализации внутрисердечной гемодинамики. Электрокардиографическое обследование, проводимое у пациентов в ранние сроки после оперативного лечения порока, не выявило типичных нарушений ритма и проводимости, ассоциированных с реконструктивными вмешательствами на уровне предсердий, однако выявление высокой частоты дисфункции синусового узла в отдаленном периоде требует проведения регулярного обследования больных после коррекции ТАДЛВ, в том числе асимптомных пациентов [9].

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Michielon G, Di Donato RM, Pasquini L, et al. Total anomalous pulmonary venous connection: long-term appraisal with evolving technical solutions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:184–191.
2. Karamlou T, Gurofsky R, Al Sukhni E, et al. Factors associated with mortality and reoperation in 377 children with total anomalous pulmonary venous connection. *Circulation*. 2007; 115(12):1591–1598. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635441.
3. Darling RC, Rothney WB, Craig JM. Total pulmonary venous drainage into the right side of the heart: report of 17 autopsied cases not associated with other major cardiovascular anomalies. *Lab Invest* 1957; 6:44–64.
4. Морозов А.А., Мовсесян Р.Р. Особенности легочного кровотока и системной гемодинамики у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 18(1):24–30.
5. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Калинин Л.А., Абдулатипова И.В. Всероссийская программа «Клинико-эпидемиологическое исследование по ЭКГ-скринингу у детей и подростков РФ». *Анналы аритмологии*. 2007; Прил. 2: 132.
6. Misumi H, Imai Y, Ishihara K, et al. Pre and postoperative left ventricular volume and function in infants and children with total anomalous pulmonary venous return. *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery*. 1993; 46(11):926–930.
7. Corno AF. Borderline left ventricle. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27(1):67–73.
8. Graham TP Jr, Jarmanki JM, Canent RV Jr. Left heart volume characteristics with a right ventricular volume overload: total anomalous pulmonary venous connection and large atrial septal defect. *Circulation*. 1972; 45:389–9.
9. Saxena A, Fong LV, Lamb RK, et al. Cardiac Arrhythmias After Surgical Correction of Total Anomalous Pulmonary Venous Connection: Late Follow-Up. *Pediatric Cardiology*. 1991; 12:89–91.
10. Bhan A, Umre MA, Choudhary SK, et al. Cardiac arrhythmias in surgically repaired total anomalous pulmonary venous connection: a follow-up study. *Indian Heart J*. 2000; 52(4):427–30.
11. Tanel RE, Kirshbom PM, Paridon SM, et al. Long-term noninvasive arrhythmia assessment after total anomalous pulmonary venous connection repair. *Am Heart J*. 2007; 153(2):267–74.

Информация об авторах:

Морозов Александр Александрович, к.м.н., кардиохирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мовсесян Рубен Рудольфович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением кардиохирургии, профессор кафедры педиатрии и детской кардиологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, главный детский кардиохирург Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга;

Афони́на Яна Геннадьевна, клинический ординатор кафедры детских болезней с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отделения сердечно-сосудистых заболеваний у детей, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Morozov Aleksandr A., Cand. Med. Sc., Cardiac Surgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Movsesyan Ruben R., Dr. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Cardiac Surgery of Children's City Hospital No. 1, Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, Chief Pediatric Cardiac Surgeon of the Health Committee of Saint-Petersburg;

Afonina Yana G., Department of Children's Diseases with a clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., Dr. Med. Sc., Head of the Research Department of Cardiovascular Diseases in Children, Professor of the Department of Pediatric Disease, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.1-053.71:796.071 (470.23-25)

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ЭЛЕКТРОННОГО РЕГИСТРА НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ СПОРТСМЕНОВ г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА С СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Алексеева Д. Ю.¹, Кофейникова О. А.¹, Григорьев В. В.²,
Васичкина Е. С.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Администрация Петроградского района, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кофейникова Ольга Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail kofeolyaa@gmail.com

Статья поступила в редакцию 12.02.2023
и принята к печати 27.02.2023.

РЕЗЮМЕ

Своевременная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц, занимающихся спортом, и динамическое наблюдение за ними имеют важное значение для первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). В нашем исследовании представлены клинично-инструментальные сведения о состоянии здоровья юных атлетов, имеющих различные сердечно-сосудистые отклонения. Продолжение длительного проспективного наблюдения за несовершеннолетними спортсменами будет способствовать принятию оптимальных решений при персонифицированной оценке их состояния, направленных главным образом на охрану здоровья юных атлетов и развитие их спортивной карьеры.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, дети, кардиоваскулярный скрининг, сердечно-сосудистые заболевания, спорт, юные спортсмены.

Для цитирования: Алексеева Д.Ю., Кофейникова О.А., Григорьев В.В., Васичкина Е.С. Опыт ведения электронного регистра несовершеннолетних спортсменов г. Санкт-Петербурга с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):31-37. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-31-37.

EXPERIENCE OF MAINTAINING THE ELECTRONIC REGISTER OF YOUNG ATHLETES IN ST. PETERSBURG WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

**Alekseeva D. Yu.¹, Kofeynikova O. A.¹, Grigoriev V. V.²,
Vasichkina E. S.¹**

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Administration of the Petrogradsky District, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kofeynikova Olga A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: kofeolyaa@gmail.com

Received 12 February 2023; accepted
27 February 2023.

ABSTRACT

Early diagnosis of cardiovascular diseases in people involved in sports, and dynamic monitoring of them are important for the primary prevention of sudden cardiac death. Our study presents clinical and instrumental information about the health status of young athletes with various cardiovascular abnormalities. Continued long-term prospective follow-up of underage athletes will contribute to the adoption of optimal decisions in the individual assessment of the athlete's condition, aimed mainly at protecting the health of a young athlete, as well as developing his sports career.

Key words: cardiovascular disease, cardiovascular screening, children, sport, sudden cardiac death, young athletes.

For citation: Alekseeva DYu, Kofeynikova OA, Grigoriev VV, Vasichkina ES. Experience of maintaining the electronic register of young athletes in St. Petersburg with cardiovascular diseases. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):31-37. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-31-37.

Список сокращений: АВ — атриовентрикулярная, ВС — внезапная смерть, ВСС — внезапная сердечная смерть, СМИ — средства массовой информации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ФН — физическая нагрузка, ЭКГ — электрокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема внезапной смерти (ВС) продолжает оставаться важнейшей в клинической и спортивной кардиологии. Ее изучению посвящено немало исследований и аналитических обзоров [1–4]. Около 90 % случаев ВС у спортсменов приходится на патологию сердечно-сосудистой системы (ССС) [4].

Безусловно, регулярная физическая нагрузка (ФН) способствует снижению риска различных заболеваний, в том числе кардиологических и онкологических, а также оказывает благоприятное влияние на течение депрессии [5]. Однако в ряде исследований также было показано, что спорт, особенно профессиональный, вследствие больших интенсивных ФН сопряжен с риском ВСС [4]. Достаточно работ посвящено сравнению рисков ВСС у спортсменов и молодых людей, не связанных с интенсивной ФН. Так, в Италии выявили, что вероятность ВСС у подростков и молодых людей, занимающихся спортом, в 2,5 раза выше [5]. Французские исследования подтверждают эту взаимосвязь. По их данным, физическая активность в 4,5 раза повышает риск ВСС у лиц в возрасте 10–35 лет, занимающихся спортивной деятельностью [2]. В похожем анализе в Соединенных Штатах Америки относительный риск ВСС у атлетов молодого возраста в 3,65 раза выше, чем у обычных школьников и студентов [3].

Однако точная распространенность ВСС у юных спортсменов остается неизвестной, так как многие исследования включают большой возрастной охват с существенной долей пожилых участников, что может значительно отражаться на эпидемиологических показателях, а также в связи с тем, что большинство исследований основывается на отчетах врачей или сведениях из средств массовой информации (СМИ). Поэтому сообщаемая в литературе частота ВСС у юных спортсменов различна. Так, по данным Европейской ассоциации сердечного ритма, каждый год у 1–2 из 100 000 спортсменов в возрасте от 12 до 35 лет фиксируют ВСС [5]. В итальянском исследовании данный показатель составляет 3,6 на 100 000 в год [6]. Американский Регистр ВС молодых спортсменов демонстрирует до 115 случаев ВСС в год [7].

Следует отметить, что в России вопрос ВСС в спорте в сравнении с другими странами мало изучен и требует проведения больших исследований. Официальных отечественных данных о частоте ВСС у спортсменов нет. В основном весь опыт изучения данной проблемы представлен информацией о некоторых случаях ВСС в СМИ и единичных публикациях. Так, по данным Л. М. Макарова и соавторов за 2016–2017 гг., показатель частоты ВСС среди молодых спортсменов составил 1,4:100 000 в год [8]. При этом спортсмены, имеющие заболевания сердца, подвергаются в 2,8 раза большему риску ВСС, чем лица, не занимающиеся спортом [7]. Безусловно, любая профессиональная спортивная деятельность требует повышенного внимания к здоровью спортсменов, особенно со стороны сердца. Основной мерой первичной профилактики ВСС у спортсменов является кардиоваскулярный скрининг, главная цель которого — выявление ранее не диагностированных ССЗ, ассоциированных с высоким риском развития неблагоприятных событий. На территории Российской Федерации скрининг у лиц, занимающихся спортом, проводится согласно приказу Минздрава РФ от 23 октября 2020 г. № 1144н (до 2021 г. действовал приказ № 344н).

Следует подчеркнуть, что молодой возраст спортсменов не служит гарантией здоровья со стороны сердца. Поэтому распознавание заболеваний на раннем этапе, особенно в отсутствие клинической картины, крайне важно, так как именно бессимптомно протекающая патология представляет наибольшую опасность. При выявлении сердечно-сосудистых отклонений возникает вопрос допуска спортсмена к тренировочно-соревновательному процессу. Диагностированы могут быть как патологические состояния, так и структурно-функциональные изменения ССС, возникшие вследствие интенсивных физических тренировок, которые зачастую граничат с нормой. Поэтому существует риск недооценки или чрезмерной интерпретации полученных в ходе обследования результатов. Для правильного решения вопроса о допуске к спорту лиц с ССЗ или пограничными состояниями возникает необходимость сбора более долгосрочных клинических данных о них.

В настоящее время в России, несмотря на актуальность вопроса, сведения о здоровье спортсменов детского возраста ограничены. Систематические исследования по отдельному изучению особенностей течения и рисков выявленных изменений ССС у несовершеннолетних спортсменов в нашей стране не проводились. Также неизвестна точная частота ССЗ у молодых спортсменов. Отсутствие официальных регистров заболеваний ССС у атлетов

затрудняет как динамическое наблюдение за ними, так и возможность оценки рисков ВС. Вопросы допуска/недопуска к тренировочно-соревновательному процессу при различных отклонениях в работе CCC в России решены не полностью и совсем не затрагивают несовершеннолетних спортсменов, как специфическую и отдельную категорию лиц, занимающихся спортом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить структуру и распространенность ССЗ у учащихся спортивных школ г. Санкт-Петербурга в возрасте 6–18 лет с помощью ведения электронной базы данных.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Создать базу данных и систематизировать сведения о ССЗ у учащихся спортивных школ г. Санкт-Петербурга в возрасте 6–18 лет.
2. Проанализировать результаты скринингового обследования молодых спортсменов школ г. Санкт-Петербурга в возрасте 6–18 лет.
3. Оценить распространенность ССЗ и установить наиболее часто встречающиеся структурные аномалии сердца и нарушения ритма и проводимости сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие мальчики и девочки от 6 до 18 лет включительно, занимающиеся спортом на базах спортивных школ олимпийского резерва г. Санкт-Петербурга. Исследование выполнено на базе СПб ГБУЗ «Межрайонный врачебный физкультурный диспансер № 1». Одобрение локального этического комитета медицинского учреждения и подписание пациентами информированного согласия являлись обязательными условиями для участия в программе. После подписания информированного согласия пациенты заполняли опросник с предоставлением своих контактных данных, информации о наличии факторов риска и анамнеза ССЗ.

Разработка электронной базы данных проходила в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

В период с сентября по ноябрь 2020 года проанализировано 5 600 амбулаторных карт учащихся спортивных школ в возрасте 6–18 лет, проходивших диспансеризацию согласно Приказу Минздрава РФ № 314н. Из них 102 (1,8 %) ребенка имели патологию со стороны CCC (78 (76,5 %) мальчи-

ков). Средний возраст спортсменов составил $12,9 \pm 2,43$ года. На основании результатов их углубленного медицинского обследования была создана электронная база данных, содержащая следующие сведения: жалобы, семейный анамнез, данные физического развития, результаты лабораторных исследований (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), электрокардиография (ЭКГ) покоя, с ФН и восстановительного периода, суточное мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография покоя и с ФН, нагрузочные пробы. База данных регулярно пополняется. Выполнена статистическая обработка данных при помощи пакетов программ Microsoft Excel 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Созданная нами электронная база данных была зарегистрирована в Роспатенте, и получено свидетельство № 2020622555 от 16 декабря 2020 г. Анализ результатов кардиологического скрининга показал, что у 60 (58,8 %) спортсменов регистрировались нарушения ритма и проводимости сердца. Среди них чаще всего встречались желудочковые аритмии, которые были диагностированы у 35 человек (34,3 %). При этом у 2 (2 %) спортсменов желудочковая аритмия регистрировалась на фоне ФН. Наджелудочковые нарушения ритма наблюдались у 12 спортсменов (11,7 %). Феномен WPW зарегистрирован только у 2 учащихся (у 1 пациента — интермиттирующий тип, у 1 — манифестирующий тип). Синусовая брадикардия отмечалась у 7 (6,9 %) юных атлетов. Самым частым нарушением проводимости была неполная блокада правой ножки пучка Гиса ($n = 23$, 22,5 %). Атриовентрикулярная (АВ) блокада 1 степени зарегистрирована у 6 (5,9 %) учащихся. Наиболее часто встречаемой структурной патологией сердца, по данным нашего исследования, оказалось открытое овальное окно, диагностированное у 11 спортсменов (10,8 %). Реже встречался открытый артериальный проток (гемодинамически незначимый) — у 9 учащихся (8,8 %). Двустворчатый аортальный клапан верифицирован у 6 юных спортсменов (5,8 %). У 2 из них имелись осложнения в виде нарушения функции клапана: у 1 — аортальная недостаточность 2 степени, у 1 — аортальный стеноз. В проведенном исследовании лишь у 2 (2 %) учащихся была выявлена кардиомиопатия — некомпактный миокард. Обоим пациентам рекомендовано комплексное стационарное обследование с проведением магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием

и молекулярно-генетическим анализом. Артериальная гипертензия наблюдалась у 8 детей (7,8 %). Также важно подчеркнуть, что у всех юных спортсменов отсутствовал отягощенный семейный анамнез, в частности, случаи ВСС в семье, а также наличие наследственной патологии ССС. В итоге по результатам исследования не имеют допуска к занятиям спортом и соревнованиям 7 человек (6,8 %). У 2 человек причинами отвода от дальнейших занятий спортом были симпатозависимые желудочковые нарушения ритма (желудочковая экстрасистолия), 1 ребенок имел манифестирующий феномен WPW, 2 пациента — подозрение на некомпактный миокард. Ребенок с дефектом межжелудочковой перегородки также отстранен от тренировочно-соревновательного процесса в связи с наличием гемодинамически значимого порока.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие знаний о распространенности ССЗ среди детей, занимающихся спортом, а также проблема их несвоевременной диагностики и лечения актуальна во всем мире.

В России проводится систематический предсоревновательный скрининг спортсменов, в основе которого лежит опыт европейских стран. Однако вопрос об участии в соревнованиях спортсменов с заболеваниями сердца до сих пор остается дискуссионным. Знания о распространенности и структуре ССЗ в популяции юных спортсменов позволяют оценить риски ВСС и сделать занятия спортом более безопасными. Наше исследование показывает, что из 5 600 обследуемых спортсменов 102 (1,8 %) имели отклонения в ССС. Важно отметить, что никто из данных учащихся не имел жалоб аритмогенного характера (перебоев в работе сердца, болей в области сердца и т. д.), синкопальных состояний, а также отягощенного семейного анамнеза по ВСС. Это подчеркивает значимость объективных методов диагностики для выявления кардиологических заболеваний, таких как ЭКГ покоя и эхокардиография. В большинстве исследовательских работ среди наиболее распространенных заболеваний, ассоциирующихся с высоким риском ВСС у спортсменов моложе 35 лет, ведущее место занимает гипертрофическая кардиомиопатия [9, 10]. По данным нашего регистра, ни у одного из учащихся спортивных школ не было выявлено случаев гипертрофии миокарда.

По данным Национальной Коллегии атлетической ассоциации Соединенных Штатов Америки, в исследовании доктора Хармона у 31 % спортсменов, умерших ВС, при вскрытии не было обнаружено никаких патоморфологических изменений

в сердце, так называемая аутопсия-негативная смерть [11]. Вероятно, в таких случаях имели место фатальные нарушения ритма.

По результатам нашей работы нарушения ритма сердца вносят существенный вклад в структуру сердечно-сосудистой патологии. При этом желудочковые аритмии среди них представлены максимально. Следует отметить, что данная патология сопряжена с риском развития жизнеугрожающих событий. Особенно обращают на себя внимание нарушения ритма, индуцированные ФН. Такие состояния могут быть обусловлены наследственными заболеваниями, например, каналопатиями. Наиболее часто встречающимся из этой группы патологических состояний является синдром удлиненного интервала QT [12]. В нашей работе у всех юных атлетов, по данным поверхностной ЭКГ покоя, пробы с ФН, интервал QT был в пределах нормальных значений. Паттерны других каналопатий (синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия) по данным обследований не были обнаружены.

Еще одним часто диагностируемым заболеванием у спортсменов, с которым ассоциировано развитие желудочковых аритмий, считается аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка [13]. Данная патология также сопряжена с высоким риском ВСС в молодом возрасте [13]. Клинико-инструментальные критерии этого заболевания у наших спортсменов отсутствовали.

Традиционно считается, что для спортсменов вследствие повышения тонуса блуждающего нерва характерна синусовая брадикардия и АВ-блокада 1 степени [14]. У наших учащихся синусовая брадикардия имела умеренный и бессимптомный характер, а АВ-блокады выше 1 степени зарегистрированы не были. Однако, даже если эти состояния протекают бессимптомно, они требуют динамического наблюдения и проведения пробы с дозированной ФН. Существует опасность пропустить такие опасные патологии, как прогрессирующие заболевания проводящей системы сердца, синдром слабости синусового узла.

Безусловно, ведущая роль в оценке структурно-функционального состояния сердца принадлежит эхокардиографии. У спортсменов, по данным нашего исследования, наиболее часто встречались такие структурные аномалии развития, как открытое овальное окно и открытый артериальный проток, гемодинамически незначимые. Особое внимание в работе уделялось атлетам, имеющим двустворчатый аортальный клапан. Несмотря на то что зачастую данный порок протекает бессимптомно и длительное время не вызывает значимых

нарушений в работе сердца, существует риск таких серьезных осложнений, как дисфункция аортального клапана в виде стеноза и/или недостаточности, аневризматическая дилатация и расслоение восходящей части аорты [15]. Также у лиц, имеющих эту аномалию, повышен риск развития бактериального эндокардита. Поэтому двустворчатый аортальный клапан требует динамического наблюдения за эхокардиографическими параметрами сердца, в том числе во время пробы с ФН [16, 17].

Несомненно, кардиоваскулярный скрининг способствует решению наиважнейшего вопроса для спортсмена — допуска к тренировочно-соревновательному процессу. Не всякое отклонение в ССС требует отстранения от дальнейших занятий спортом. Очень важно при оценке состояния функции сердца определить патологию, повышающую риск жизнеугрожающих состояний и ВСС, а также приводящую к инвалидизации спортсмена.

К сожалению, на данный момент наши результаты ограничиваются малой выборкой, малым периодом наблюдения, а также элементом случайности. Кроме того, не учитывался уровень тренированности спортсменов. Бесспорно, наши результаты первичны и не могут быть перенесены на общую популяцию. Для получения более достоверных данных, а также для обеспечения персонализированного подхода, необходимо продолжить ведение электронного регистра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка состояния ССС у юных спортсменов привлекает огромное внимание со стороны как медицинского общества, так и самих атлетов и их родителей. Ранняя диагностика патологии сердца позволяет своевременно решить вопрос о допуске спортсмена к тренировочно-соревновательному процессу, а также принять меры в отношении прогрессирования заболевания и профилактики ВСС. Наше исследование предоставляет клинико-инструментальные сведения о состоянии здоровья юных атлетов, имеющих изменения со стороны сердца. Ведение электронной базы позволяет проанализировать изменения в ССС в результате длительных интенсивных тренировок, а также изучить влияние различных факторов, в том числе и генетических, на функцию сердца. Это в свою очередь позволит оценить риски ВС и спрогнозировать количество действующих атлетов.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 3;42(11):1959–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.03.002.
2. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, et al. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation*. 2011 Aug 9;124(6):672–81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008979.
3. Toresdahl BG, Rao AL, Harmon KG, et al. Incidence of sudden cardiac arrest in high school student athletes on school campus. *Heart Rhythm*. 2014 Jul;11(7):1190–4. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.04.017.
4. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1633–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613562.
5. Sharma S, Merghani A, et al. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1445–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv090.
6. Chandra N, Bastiaenen R, Papadakis M, et al. Sudden cardiac death in young athletes: practical challenges and diagnostic dilemmas. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 12;61(10):1027–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1032.
7. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 3;42(11):1959–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.03.002.
8. Makarov LM, Komolyatova VN, Kiseleva II, Solokhin YuA. Cardiac arrests and sudden death of children in schools. *Pediatrics*. 2018;97(6):180–186. In Russian [Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И. и др. Остановки сердца и внезапная смерть детей в школах. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2018;97(6):180–186].
9. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation*. 2009;119:1085–1092. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617.
10. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, et al. Demographics and epidemiology of sudden deaths in

young competitive athletes: from the United States National Registry. *Am J Med.* 2016;129(11):1170–1177. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.02.031.

11. Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, et al. Pathogenesis of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Apr;7(2):198–204. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001376.

12. Tobert KE, Bos JM, Garmany R, et al. Return-to-Play for Athletes With Long QT Syndrome or Genetic Heart Diseases Predisposing to Sudden Death. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Aug 10;78(6):594–604. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.026.

13. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res.* (2017) 121:784–802. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345.

14. Sharma S, Dresner J, Baggish A. International guidelines for electrocardiographic interpretation in athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1057–1075.

15. Papagiannis J. Sudden death due to aortic pathology. *Cardiol Young.* 2017 Jan;27(S1):S36–S42. DOI: 10.1017/S1047951116002213.

16. Sharykin AS. Bicuspid aortic valve at children: small anomaly or serious heart disease? *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.).* 2016;3:99–102. In Russian [Шарыкин А.С. Двустворчатый аортальный клапан у детей: малая аномалия или серьезный порок сердца? *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.).* 2016;3:99–102].

17. Sharykin AS, Subbotin PA, Pavlov VI, et al. Echocardiographic screening in children and teenagers to be admitted to sports activities. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2016;61(1):71–79. doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-71-79. In Russian [Шарыкин А.С., Субботин П.А., Павлов В.И. и др. Эхокардиографический скрининг детей и подростков при допуске к занятиям спортом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016;61(1):71–79. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-71-79>].

Информация об авторах:

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кофейникова Ольга Александровна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Григорьев Владимир Владимирович, начальник отдела здравоохранения Петроградского района г. Санкт-Петербурга;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Alekseeva Darya Yu., CM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine of the Almazov National Medical Research Centre;

Kofeynikova Olga A., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Grygoriev Vladimir V., Head of the Health Department of the Petrogradsky District of Saint Petersburg;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.127:616.12-008.318

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

**Кофейникова О. А., Алексеева Д. Ю., Костарева А. А.,
Васичкина Е. С.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кофейникова Ольга Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kofeolyaa@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.02.2023
и принята к печати 27.02.2023.

РЕЗЮМЕ

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) — генетически детерминированное заболевание с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Спектр генетических причин данного заболевания достаточно широк и включает мутации как в десмосомных, так и недесмосомных генах. Положительный результат генетического обследования используется в качестве диагностического инструмента у пациентов с АКМП, поэтому его правильная интерпретация — один из ключевых факторов персонифицированного подхода к ведению пациента с данной патологией. В обзоре представлены обобщенные современные представления о генетической природе АКМП.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, генотипирование, десмосома, дети.

Для цитирования: Кофейникова О.А., Алексеева Д.Ю., Костарева А.А., Васичкина Е.С. Современный взгляд на генетические аспекты аритмогенной кардиомиопатии. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):38-45. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-38-45.

MODERN VIEW ON GENETIC ASPECTS OF ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY

Kofeynikova O. A., Alekseeva D. Yu., Kostareva A. A., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kofeynikova Olga A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kofeolyaa@gmail.com

Received 10 February 2023; accepted
27 February 2023.

ABSTRACT

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a genetically determined disease with a high risk of sudden cardiac death (SCD). The spectrum of genetic causes of this disease is quite wide and includes mutations in both desmosomal and non-desmosomal genes. A positive result of a genetic examination is used as a diagnostic tool in patients with ACM, so its correct interpretation is one of the key factors in a personalized approach to managing a patient with this pathology. The review presents generalized modern ideas about the genetic nature of ACM.

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy, children, desmosoma, genotyping, sudden cardiac death.

For citation: Kofeynikova OA, Alekseeva DYU, Kostareva AA, Vasichkina ES. Modern view on genetic aspects of arrhythmogenic cardiomyopathy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):38-45. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-38-45.

Список сокращений: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, БиВ — бивентрикулярная, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность.

ВВЕДЕНИЕ

АКМП — заболевание с фиброзно-жировым замещением миокарда, ведущим симптомом которого является сочетание структурных и электрических аномалий сердца [1–2]. Кроме того, данная патология ассоциирована с крайне высоким риском ВСС [1–3].

Первоначально считалось, что в патогенез вовлечен исключительно ПЖ, однако в последние годы исследования показали возможность поражения и левого желудочка (ЛЖ) [3]. В настоящее время принято выделять не только классическую ПЖ форму, но и бивентрикулярные (БиВ) и ЛЖ фенотипические варианты [3].

Диагностика АКМП основана на многопараметрическом подходе, в основе которого лежат данные об электрокардиографических аномалиях и желудочковых нарушениях ритма, структурных и морфофункциональных изменениях сердца, а также учитываются сведения о семейном анамнезе (наследственности) [3]. Следует подчеркнуть, что, в отличие от других кардиомиопатий, одним из «основных» диагностических признаков АКМП в настоящее время является идентификация у пациента вероятной патогенной/патогенной мутации [4–5]. Однако первые диагностические критерии, предложенные в 1994 году, еще не учитывали молекулярно-генетическую природу заболевания

[6]. Лишь в 2010 году при пересмотре Task Force Criteria 1994, в качестве «большого» критерия было предложено использовать положительный результат генетического обследования [4]. Принимая во внимание поражение не только ПЖ, но и левого, в 2020 году были представлены новые Падуанские критерии, которые на данный момент находятся на этапе валидации [5]. При стратификации пациента согласно как Task Force 2010, так и Падуанским критериям, в зависимости от количества «больших» и «малых» критериев диагноз может быть интерпретирован как «достоверный», «вероятный» и «возможный» [3–5].

Роль генетического обследования особенно велика в сомнительных диагностических случаях. Нередко после положительных результатов генотипирования пациенты переходят из категории «возможного» или «вероятного» диагноза в категорию «достоверного» диагноза АКМП, что безусловно влияет на тактику ведения больного, особенно в отношении профилактики ВСС [3]. Также важно подчеркнуть, что для диагностики неклассических форм заболевания согласно новым Падуанским критериям генетическая верификация диагноза обязательна [5].

Действительно, еще в 1980-х наблюдения за семейными случаями данной патологии позволили предположить ее наследственный характер [7]. На сегодня доказано, что АКМП является генетически детерминированным заболеванием [3, 7]. Однако, несмотря на открытие большой группы генов, вызывающих заболевание, в 10–20 % случаев результат генетического исследования остается отрицательным [3, 9].

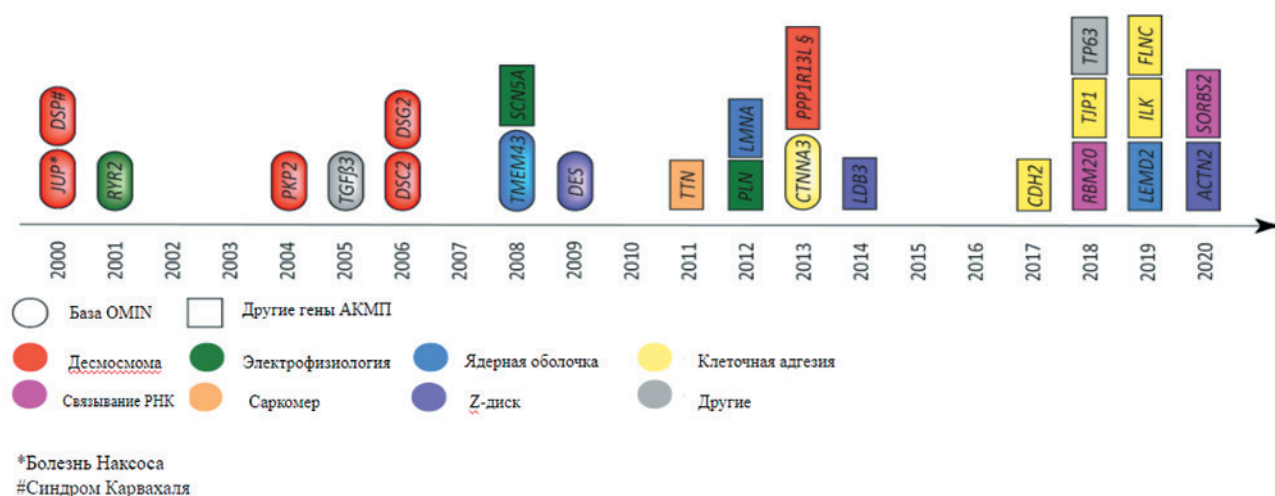


Рис. 1. Гены, ассоциированные с аритмогенной кардиомиопатией, в зависимости от года открытия. Цвета указывают на субклеточное расположение и/или функциональную связь. Адаптировано на русский язык [8]

Безусловно, понимание генетической природы заболевания имеет прямое значение для диагностики и лечения. Так, по данным литературы в 11 % случаев ВСС может возникать как первое проявление заболевания еще до появления структурных изменений, что в свою очередь подчеркивает значимость генетического исследования [9]. Кроме того, неверная интерпретация результата генетического исследования может привести к гипер-/гиподиагностике, упущению правильного диагноза и неправильному семейному скринингу, недооценке риска ВСС и определению неверной тактики ведения пациента [10].

В данном обзоре мы описываем современные представления о генетической природе АКМП.

Генетическая природа АКМП. Как уже было отмечено, большинство пациентов с АКМП имеют семейный анамнез заболевания. Однако неполная пенетрантность и переменная экспрессивность обуславливают широкую вариабельность клинических проявлений патологии даже в пределах одной семьи — от легких фенотипов до тяжелых случаев, включая ВСС [11]. В настоящее время описано около 26 различных генов, ассоциированных с развитием АКМП [8].

АКМП классически считается заболеванием кардиальной десмосомы с преимущественно аутомно-доминантной, реже аутомно-рецессивной формой наследования [12].

Открытие генетических причин АКМП началось с исследования двух рецессивных сердечно-кожных синдромов, названных болезнью Наксоса и синдромом Карвахала [13–14].

Так, в 2000 году впервые была описана у пациентов, рожденных от кровных родственников населения греческого острова Naxos, мутация гена, кодирующего цитоскелетный белок плакоглобин (JUP). Данный синдромальный вариант АКМП с ладонно-подошвенным кератозом и кучерявыми волосами был назван болезнью Наксоса [15]. Другой, аутомно-рецессивный, синдром у пациентов в Эквадоре, имеющих сердечно-кожные проявления, а также нарушение функции как правого, так и левого желудочков, назван синдромом Карвахала [16]. Ученые установили, что его причиной является гомозиготная мутация гена белка десмоплакина (DSP) [16].

Данные открытия положили начало целенаправленному генетическому анализу других десмосомных белков у пациентов с АКМП, что, в свою очередь, привело к идентификации патогенных вариантов во всех известных десмосомных генах (рис.1) [8, 13–14].

На сегодняшний день, согласно данным литературы, по крайней мере у 50 % пациентов с АКМП обнаруживаются патогенные или вероятно патогенные мутации в десмосомных генах [17]. Десмосомы, являясь частью межклеточной структуры, называемой вставочным диском, отвечают за элек-

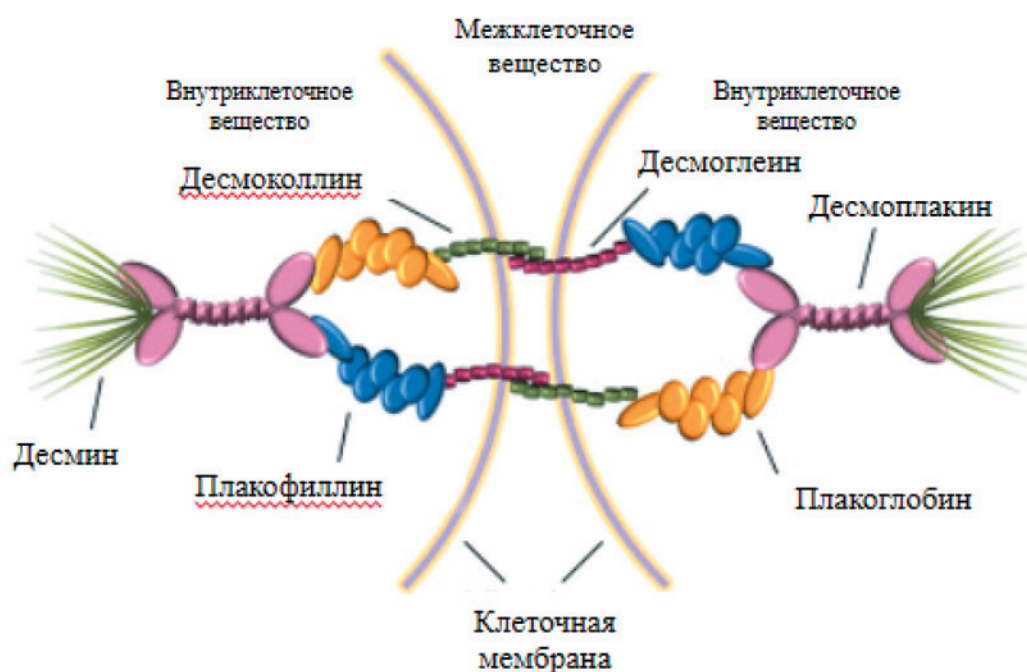


Рис. 2. Строение десмосомы. Адаптировано на русский язык [27]

трические, метаболические и структурные свойства кардиомиоцитов и состоят из трех основных групп белков: трансмембранные белки (кадгерины) десмоколлин-2 (DSC2) и десмоглеин-2 (DSG2), DSP, и линкерные белковые белки JUP и плакофиллин-2 (PKP2), которые являются посредниками между кадгеринами и десмоплакином (рис. 2) [10, 11, 17]. Около трети пациентов с АКМП имеют патогенные варианты в недесмосомных генах, таких как ламинин А/С (LMNA/С), десмин (DES), филамин С (FLNC), трансмембранный белок 43 (TMEM43), рианодинный рецептор-2 (RyR2), фосфоламбан (PLN) и трансформирующий фактор роста-3 (TGF β) [3, 16]. Было показано, что в редких случаях гены, кодирующие адгезивные соединительные белки, такие как α -Т-катенин (CTNNA3) и N-кадгерин (CDH2), также имеют значение для патогенеза АКМП, поскольку они обеспечивают межклеточное взаимодействие кардиомиоцитов, и их измененные функции, с одной стороны, приводят к гибели и замещению кардиомиоцитов фиброзной тканью, а с другой — к изменениям ионных токов и, соответственно, электрическим нарушениям [17].

По данным литературы, в половине случаев — причиной АКМП являются мутации в десмосом-

ных генах, в 20–30 % — недесмосомных, в 10–20 % мутация остается неизвестной [12].

Согласно консенсусному заявлению экспертов Общества сердечного ритма от 2019 года для диагностики АКМП рекомендуется использовать панель, состоящую из 15 генов — шаперон-регулятор-3 (BAG3), DES, DSC2, DSG2, DSP, FLNC, JUP, домен-связывающий LIM-3 (LDB3), LMNA, гомеобоксный белок NKX2-5 (NKX2-5), PKP2, PLN, PHK-связывающий белок RBM20 (RBM20), альфа-субъединицы белка натриевого канала 5 (SCN5A), TMEM43 [12].

Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи в изучении генетического спектра причин АКМП, на сегодняшний день нет четкого представления, какие же из перечисленных генов следует использовать в качестве «основного» критерия для диагностики АКМП.

Так, в недавнем исследовании группа экспертов с использованием полуколичественной модели ClinGen при анализе 26 генов, ассоциированных с АКМП, выяснила, что в настоящее время только 8 генов действительно имеют убедительные (PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP, TMEM43) или умеренные (PLN, DES) доказательства причины развития дан-

Таблица 1. Сводная таблица основных генов, ассоциированных с АКМП.
Адаптировано на русский язык [12, 17, 19, 21, 22]

Ген	Белок	Хромосома, локус	Форма АКМП	Риск ВСС
JUP	Плакоглобин	17q21.2	ПЖ, БиВ	
DSP	Десмоплакин	6p24.3	ЛЖ, БиВ	крайне высокий риск
PKP2	Плакофиллин-2	12p11.21	ПЖ, БиВ	
DSG2	Десмоглеин-2	18q12.1	ПЖ, ЛЖ, БиВ	
DSC2	Десмоколлин-2	18q12.1	ПЖ, БиВ	
DES	Десмин	2q35	ЛЖ, БиВ	
TMEM43	Трансмембранный белок 43	3p25.1	ПЖ, БиВ	крайне высокий риск
PLN	Фосфоламбан	6q22.31	ЛЖ, БиВ	крайне высокий риск

Примечания: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, БиВ — бивентрикулярная.

ного заболевания и окончательно признаны причинными [18]. Вероятно, это обусловлено тем, что мутации в этих генах наиболее часто встречаются у пациентов с АКМП и хорошо охарактеризованы в литературе [12].

Некоторые из генов, не получивших в данном исследовании убедительных доказательств связи с АКМП, представлены в редких клинических случаях и в настоящее время имеют ограниченные данные, но, безусловно, требуют дальнейшего изучения и наблюдения. Они пока не рассматриваются в качестве диагностических критериев АКМП, но, вероятно, вносят существенный вклад в патогенез, оказывая влияние на прогрессирование и электрическую нестабильность заболевания [12, 17, 18]. Другие же гены, не вошедшие в перечень причинных, также ассоциированы с иными заболеваниями сердца, и данные о них также скудны [17, 18].

Кроме того, мутации с неизвестной клинической значимостью также не следует рассматривать как «основные критерии» заболевания, но их потенциальную роль в заболевании не стоит исключать. И, возможно, в будущем реклассификация таких мутаций приведет к пересмотру их патогенности и, соответственно, расширит спектр генетических причин АКМП [12, 17, 18].

Следует отметить, что данные корреляционного анализа между генотип-фенотипическими вариантами АКМП показали, что мутации в десмосомных генах приводят к развитию классической формы АКМП, а в недесмосомных генах — к ЛЖ и БиВ формам [12, 17, 19]. Кроме того, мутации в гене *RKIP2* в большинстве случаев ассоциированы с развитием ПЖ формы АКМП, в то время как мутации в генах *DSP*, *DSG2* и *PLN* чаще наблюдаются у пациентов с БиВ или ЛЖ поражением [12, 17, 19].

Стоит подчеркнуть, что генотипирование важно не только в диагностических, но и в прогностических целях. Действительно, некоторые гены АКМП ассоциированы с более высоким риском ВСС и развитием признаков сердечной недостаточности (СН) [1–3, 12, 17]. Так, в 2015 году Bhonsale с соавторами провел исследование, целью которого было определить влияние генотипа на течение и исход АКМП [20]. Было обнаружено, что носители более чем одной мутации (имеющие дигенные или сложные гетерозиготные мутации) имели худший исход, более ранний дебют заболевания, высокий риск ВСС, быстрое прогрессирование СН, чем носители одной мутации. Также было показано, что мутации в генах *DSP* и *PLN* обуславливают более высокий риск поражения ЛЖ. Другие исследователи доказали связь мутаций в таких генах, как *DSP*, *DES*, *PLN*, *FLNC*,

TMEM43, с худшим прогнозом и высоким риском ВСС (табл. 1) [21–22].

В настоящее время генотип рассматривается в качестве фактора риска ВСС помимо пола, возраста, наличия синкопальных состояний, количества инвертированных зубцов Т, количества желудочковых экстрасистол при суточном мониторинге электрокардиографии, степени нарушения функции обоих желудочков у больных с данным заболеванием [12, 17, 23, 24].

Безусловно, тщательное изучение и понимание генетических особенностей заболевания играет существенную роль в развитии персонализированной медицины и индивидуальной стратификации риска ВСС у пациентов с АКМП.

Перспективным направлением в лечении таких пациентов является генная терапия. Так, в 2021 году была предложена генная заместительная терапия *RKIP2* на основе аденоассоциированных вирусных векторов [25]. В настоящее время препарат успешно апробирован на животных моделях (мыши и приматы), и уже в ближайшем будущем планируются клинические испытания с участием пациентов [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на многопараметрический подход, зачастую верификация клинического диагноза АКМП вызывает трудности диагностики, особенно в детской популяции. Молекулярно-генетическое исследование занимает центральное место как в постановке диагноза, так и стратификации риска ВСС, что в свою очередь играет ключевую роль в определении тактики ведения пациента. Спектр молекулярно-генетических причин АКМП остается областью постоянного развития. Правильная интерпретация результатов генетического исследования — один из ключевых факторов персонализированного подхода к ведению пациента с АКМП. Комплексное и междисциплинарное взаимодействие между клиницистами, врачами-генетиками и пациентами является основой для дальнейшего изучения молекулярно-генетической природы заболевания и успешной реализации преимуществ знаний в этой области.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего об-

разования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017; 376:61–72.
2. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2021 Jul 13;heartjnl-2020-316944.
3. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHR/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2020 Jan;17(1):e155–e205.
4. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *European Heart Journal*, 31, 806–814.
5. Corrado D, Perazzolo, Marra M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020; 319:106–14.
6. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994 Mar;71(3):215–8.
7. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, et al. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J*. 1986 Oct;56(4):321–6.
8. Gerull B, Brodehl A. Genetic Animal Models for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Front. Physiol*. 2020; 11:624.
9. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Jun;8(3):437–46.
10. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3):e003273.
11. Gerull B, Brodehl A. Insights Into Genetics and Pathophysiology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2021 Dec;18(6):378–390.
12. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):e301–e372.
13. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum. Mol. Genet*. 2000; 9, 2761–2766.
14. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos Disease) in families from Greece and Cyprus: genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis / L. Antoniadis, A. Tsatsopoulou, A. Anastasakis [et al.] // *European Heart Journal*. 2006. Vol. 27. Is. 18. P. 2008–2016.
15. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy / M. Norman, N. Simpson, J. Mogensen, et al. // *Circulation*. 2005. Vol. 112. Is. 5. P. 636–642.
16. Cicienia M, Drago F. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Diagnosis, Evolution, Risk Stratification and Pediatric Population — Where Are We? // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022. Vol. 9. №. 4. P. 98.
17. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3):e003273.
18. Bosman LP, Sammani A, James CA, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2018 Jul;15(7):1097–1107.
19. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur. Heart J*. 2015, 36, 847–855.
20. E Verstraelen T, van Lint FHM, Bosman LP, et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers—reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur. Hear. J*. 2021, 42, 2842–2850.
21. Corrado D, Migliore F, Zorzi A. Arrhythmic risk stratification in arrhythmogenic cardiomyopathy: New predictors for left-sided variants? *Eur. Hear. J*. 2021, 42, 2851–2853.
22. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J*. 2022 Aug 21;43(32):3053–3067.

23. Jordà P, Bosman LP, Gasperetti A, et al. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J*. 2022 Aug 21;43(32):3041–3052.

24. Inoue H, Nakamura S, Higo S, et al. Modeling reduced contractility and impaired desmosome assembly due to plakophilin-2 deficiency using isogenic iPS cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Reports*. 2022 Feb 8;17(2):337–351.

25. TN-401:программа PKP2 для генной терапии аритмогенной кардиомиопатии. <https://www.tenayatherapeutics.com/our-programs/>.

26. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Arrhythm*. 2016 Oct;32(5):398–403.

eases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine of the Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

Информация об авторах:

Кофейникова Ольга Александровна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Authors information:

Kofeynikova Olga A., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Darya Yu., CM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Dis-

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 578.834.1:616.8-07-053.71

ПОРАЖЕНИЕ ЦНС, АССОЦИИРОВАННОЕ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Любимова Н. А.¹, Первунина Т. М.¹, Сеель К. А.¹, Костик М. М.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Любимова Наталья Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lyubimova_na@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 28.02.2023
и принята к печати 17.03.2023.

РЕЗЮМЕ

В последнее время увеличилось число сообщений и клинических наблюдений различных иммуноопосредованных заболеваний у детей, возникающих после COVID-19, в том числе с поражением центральной нервной системы. Настоящий обзор кратко освещает современные знания о возникающих неврологических заболеваниях у детей после перенесенной инфекции, вызванной COVID-19, с описанием редкого постковидного явления по типу PANS-синдрома у ребенка, получавшего лечение в нашем центре.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, двигательные нарушения у детей, длительный COVID-19 у детей, тики, COVID-19, PANS-синдром.

Для цитирования: Любимова Н.А., Первунина Т.М., Сеель К.А., Костик М.М. Поражение ЦНС, ассоциированное с новой коронавирусной инфекцией у детей: обзор литературы и описание клинического случая. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):46-56. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-46-56.

A NEW CORONAVIRUS INFECTION ASSOCIATED CNS INVOLVEMENT IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE DESCRIPTION

Lyubimova N. A.¹, Pervunina T. M.¹, Ciel K. A.¹, Kostik M. M.^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyubimova Natalia A.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: lyubimova_na@almazovcentre.ru

Received 28 February 2023; accepted
17 March 2023.

ABSTRACT

Recently, the number of reports and clinical observations of various immune-mediated diseases in children that occur after COVID-19, including those with central nervous system involvement, has increased. This review briefly highlights the current knowledge about neurological diseases in children after COVID-19 with a description of a rare post-covid-19 case of the PANS syndrome in our center.

Key words: autoimmune diseases, COVID-19, COVID-19 in children, long-term, motor disorders in children, tics.

For citation: Lyubimova NA, Pervunina TM, Ciel KA, Kostik MM. A new coronavirus infection associated CNS involvement in children: literature review and clinical case description. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):46-56. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-46-56.

Список сокращений: АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, МРТ — магнитно-резонансная томография, нРИФ — реакция иммунофлюоресценции (непрямая), пМВС — педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, РС — рассеянный склероз, СМЖ — спинномозговая жидкость, ФДР — функциональные двигательные нарушения, ЦНС — центральная нервная система, ACE2 — ангиотензин-1-конвертирующий фермент 2, CANS — острый нейропсихиатрический симптом, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019, DDC — допа-декарбоксилаза, GFAP — глиальный фибриллярный кислый белок, GlyR — рецептор глицина, IgG — иммуноглобулины G, IL-1 — интерлейкин-1, MOG — миелиновые олигодендроцитарные гликопротеины, nFL — нейрофиламент, NMDAR — рецептор N -метил-d-аспартата, PANDAS — аутоиммунное нервно-психическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией, PANS — педиатрический нейропсихиатрический синдром с острым началом, PITAND — педиатрическое инфекционное аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, TNF — фактор некроза опухоли, VGKC — внеклеточные потенциал-зависимые калиевые каналы.

COVID-19 (сокр. от англ.: COronaVirus Disease 2019) — потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). Заболевание может протекать, как в форме острой респираторной вирусной инфекции с легким течением, так и в тяжелой форме [1]. В настоящее время акцент в изучении инфекции стал смещаться в сторону ее долгосрочных осложнений [2]. Имеются многочисленные сообщения о случаях развития у пациентов целого ряда иммуновоспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориатический артрит и диабет 1 типа одновременно с инфекцией SARS-CoV-2 или сразу после нее [3–11].

Некоторые клинические признаки COVID-19 напоминают симптомы аутоиммунных заболеваний, таких как антифосфолипидный синдром, воспалительный артрит, системная красная волчанка и синдром дерматомиозита с анти-MDA5 антителами [12–15].

Большой клинический интерес представляет чрезвычайно широкий и разнообразный спектр нейропсихических нарушений, возникший в эпоху инфекции SARS-CoV-2 как у взрослых, так и у

детей, у которых не отмечалось картины мульти-системного воспалительного синдрома либо тяжелого течения COVID-19.

Патогенетические аспекты поражения нервной системы после заражения SARS-CoV-2 в настоящее время до конца не известны. Обонятельный путь рассматривается как ворота для входа в ЦНС с периферии для ряда семейств вирусов, в том числе для коронавирусов [16]. Обонятельные нервы имеют биполярную нейронную структуру, соединяющую носовой эпителий с областями ЦНС, такими как кора, базальные ганглии и средний мозг, которые могут быть поражены при COVID-19 [17]. Нейроны обонятельных рецепторов и обонятельный эндотелий, по-видимому, являются точкой входа вируса по антероградному везикулярному аксональному пути [18]. Возникновение гипосмии/аносмии у пациентов с COVID-19 подчеркивает этот факт [19, 20].

Гематогенное проникновение SARS-CoV-2, вероятно, происходит через взаимодействие вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), которые присутствуют в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов головного мозга, нарушая ГЭБ и повышая его проницаемость [21]. Накоплено множество данных, свидетельствующих о том, что COVID-19 способствует активации врожденного и/или приобретенного иммунитета, что приводит к поражению тех или иных органов и систем, а также обладает эндотелиотропным эффектом [22]. Идентифицирован широкий спектр аутоантител в плазме пациентов с COVID-19, нацеленных на антигены, связанные с иммунитетом, такие как цитокины и хемокины [23].

В частности, известно, что вирус SARS-CoV-2 преимущественно поражает дыхательные пути, но исследования органоидов головного мозга человека показали, что воздействие SARS-CoV-2 связано с изменением распределения тау-белка от аксонов к телу клетки, гиперфосфорилированием и гибелью нейронов [24, 25]. Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками центральной нервной системы (ЦНС), представляет собой белок цитоскелета, регулирующий развитие нейронов и способствующий сборке и стабильности микротрубочек, которые являются важными для транспорта везикул в ЦНС. Патогенез нейродегенеративных заболеваний — таупатий включает накопление тау-белка в головном мозге и прогрессирующее нарушение работы синапсов, сопровождающаяся различными когнитивными и двигательными синдромами [26]. Косвенные доказательства нейротропизма вируса SARS-CoV-2 и повреждения астроцитов и нейронов связаны с повышением

уровней в сыворотке таких биомаркеров, как глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), который является маркером активации глии [27–29]. Антинейрональная направленность иммуноглобулина G спинномозговой жидкости (IgG) указывает на нарушения аутоиммунитета в патогенезе неврологических проявлений [30]. Является ли неврологическая симптоматика, ассоциированная с COVID-19, следствием прямого действия вируса и/или запускаемым им иммуноопосредованным процессом, остается неизвестным.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ В ЭПОХУ COVID-19: LONG-COVID (ДЛИТЕЛЬНЫЙ COVID)

Большая часть опубликованных исследований длительно существующего COVID сосредоточена на взрослых, информация о детях ограничена. На основании консенсусного мнения пост-COVID-19 изменения определены как состояние, возникающее у людей с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца после инфекции, продолжительностью более 2 месяцев, которое невозможно объяснить альтернативными причинами у взрослых. Аналогичного определения для детей или подростков нет [31]. Диагноз «пост-COVID-19» внесен в классификацию МКБ-10 с сентября 2020 года [31].

Установлено, что у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, отмечаются когнитивные расстройства: снижение памяти, умственной работоспособности по сравнению с исходным уровнем или индивидуальной нормой. Пациенты указывают на быструю утомляемость, бессонницу, изменение вкуса и/или запаха, нарушение терморегуляции, в виде субфебрилитета или фебрилитета, по типу дизавтономии, головную боль, мышечную слабость, миалгии, артралгии, парестезии. Эти симптомы нарушают качество жизни пациентов, требуют дорогостоящего обследования с целью исключения иных причин [32–41].

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Спектр неврологических проявлений, возникающих у детей в эпоху COVID-19, невероятно разнообразен. В проспективном когортном исследовании Великобритании выявлены 52 из 1 334 пациентов детского возраста (3,8 (95 % CI 2,9–5,0)

случая на 100 педиатрических пациентов; средний возраст — 9 лет) с неврологическими проявлениями, связанными с последствиями педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома — пМВС (25 пациентов) или инфекции COVID-19 (27 пациентов). Десять (19 %) детей имели неврологическую симптоматику или нарушения развития до пандемии SARS-CoV2. Иммуноопосредованные поражения ЦНС были установлены у 13 (48 %) пациентов, не имевших пМВС: у пяти — синдром Гийенна-Барре, у четырех — острый диссеминированный энцефаломиелит (у трех из них найдены антитела к миелиновым олигодендроцитарным гликопротеинам — MOG, у трех — другие острые демиелинизирующие синдромы и у одного имел место аутоиммунный лимбический энцефалит). У двух (7 %) пациентов развился острый психоз и у двоих (7 %) зафиксирована хорея. В группе лиц без пМВС только у 11 (44 %) из 25 пациентов обнаружены аномалии при проведении нейровизуализации. Иммуномодулирующие препараты получали 12 пациентов без пМВС. Большинство детей поступали после выздоровления от острого заболевания COVID-19; у восьми (15 %) пациентов, без признаков острого респираторного заболевания, но с неврологическими или психиатрическими симптомами, SARS-CoV-2 обнаружен с помощью ПЦР [42.]

Развитие острого диссеминированного энцефаломиелита, вероятно связанного с COVID-19, описано коллегами из Сан-Паулу у ранее здорового ребенка 9 лет, с нарушениями походки, глазодвигательной функции и речи, правосторонним гемипарезом и положительными серологическими тестами на SARS-CoV-2. У пациента выявлены множественные крупные гиперинтенсивные овалы поражения (T2-ВИ), преимущественно в белом веществе полушарий головного мозга, задней части правой внутренней капсулы, инфратенториальной ямки, особенно в средних ножках мозжечка с усилением накопления гадолиния (T1) [43]. Описана 12-летняя пациентка с обширной миелопатией шейного отдела спинного мозга, с развившимся респираторным дистресс-синдромом с сопутствующей текущей инфекцией COVID-19, подтвержденной ПЦР. Лабораторно в спинномозговой жидкости (СМЖ): SARS-CoV-2 не выявлен. МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника выявила обширную двустороннюю симметричную ограниченную диффузию с вовлечением подкоркового и глубокого белого вещества, фокальное гиперинтенсивное поражение в валике мозолистого тела с ограниченной диффузией и обширную цервикальную миелопатию с вовлечением как белого, так и серого веществ (T2/FLAIR). В динамике

после проведенной терапии метилпреднизолоном по МРТ спинного мозга отмечалось практически полное восстановление [44]. McLendon L. A. с коллегами описали пациентку 17 мес., поступившую в стационар со сглаженностью носогубной складки, ригидностью шеи, парезом правой верхней конечности, двусторонней гиперрефлексией нижних конечностей и атаксией туловища, с положительным ПЦР на SARS-CoV-2. АНА (антинуклеарные антитела), антитела к аквапорино-4 и MOG не выявлены. Лабораторно в СМЖ: минимальный плеоцитоз. МРТ спинного мозга: без патологических изменений. МРТ головного мозга выявила диффузную гиперинтенсивность в корковом и подкорковом белом веществе. Девочке выставлен диагноз «острый диссеминированный энцефалит». Ребенку проведена терапия высокими дозами метилпреднизолона, внутривенным иммуноглобулином, с улучшением неврологического статуса [45]. Kaig H. с коллегами описали ранее здоровую девочку 3 лет с прогрессирующей слабостью в конечностях с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией методом ПЦР. В спинномозговой жидкости: минимальный плеоцитоз. Антитела к аквапорино-4 и MOG отрицательны. МРТ орбит без патологических изменений. МРТ спинного и головного мозга — выявлены признаки поперечного миелита от продолговатого мозга до среднегрудного уровня. Ребенок получил пульс-терапию метилпреднизолоном, ВВИГ в дозе 2 г/кг, плазмаферез. В динамике пациентке инициирована анти-В-клеточная терапия ритуксимабом в связи с упорным сохранением неврологической симптоматики [46]. de Ruijter N. S. и соавторы сообщили о 15-летнем мальчике с подострой потерей зрения и головной болью и МР-признаками двустороннего оптического неврита с положительными результатами ПЦР на SARS-CoV-2, отрицательным тестом на анти-AQP4-IgG в сыворотке, но положительным на антитела к MOG-IgG. Ребенку выставлен диагноз оптиконеуромиелита. Проведено лечение пульс-терапией метилпреднизолоном внутривенно. Через две недели после лечения симптомы практически полностью купировались [47]. Khan A. с коллегами описали похожий случай у 11-летнего ребенка с МР-признаками двустороннего асимметричного неврита зрительного нерва с антителами к MOG и инфекцией COVID-19. При проведении МРТ головного и спинного мозга патологии не выявлено. Ребенку проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в динамике с переводом на пероральный прием с выраженным клиническим улучшением [48]. Коллеги из США описали пять детей с различными демиелинизирующими расстройствами центральной нервной си-

стемы в контексте острой или недавней инфекции COVID-19: 16-летняя девочка с антителами к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG), 8-летний мальчик с острым диссеминированным энцефаломиелитом (ОЭМ), 13-летняя девочка с расстройством спектра оптикомиелита и две девочки 14 и 13 лет с впервые выявленным рассеянным склерозом (РС) [49].

ТИКИ

С момента начала пандемии COVID-19 по данным литературы отмечено заметное увеличение случаев внезапного возникновения тяжелых тиков и тикоподобных приступов у детей [50]. Патфизиология тиковых расстройств включает нарушение функции корково-стриа-таламо-кортикальных цепей с нарушением функции нейротрансмиттеров (дофамин, серотонин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)) [51–53]. Этиология тикоидных расстройств многофакторная и включает в себя, в том числе, и иммуноопосредованный механизм [54]. Взаимосвязь между иммунной и нервной системами создается за счет связывания классических нейротрансмиттеров (серотонин, катехоламины, ацетилхолин), гормонов (окситоцин), цитокинов: интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли (TNF) с рецепторами иммунной, нервной и эндокринной систем. Иммунные клетки способны продуцировать нейропептиды и нейротрансмиттеры, такие как серотонин, ацетилхолин и эндорфины. Изменения в путях синтеза дофамина и серотонина могут быть вовлечены в патофизиологию COVID-19 и обуславливать развитие тиковых гиперкинезов [55–63].

Нарушенная экспрессия ACE2, вызванная SARS-CoV-2, может сопровождаться дисфункцией допа-декарбоксилазы с последующим, потенциально измененным уровнем нейротрансмиттеров у пациентов с COVID-19 [63, 64].

Известно, что детские тики начинаются примерно в возрасте 5–7 лет и проявляются преимущественно моторными тиками, чаще поражая мальчиков в соотношении 4:1. Тики часто уменьшаются в течение одного года и характеризуются внезапными, быстрыми, повторяющимися, неритмичными движениями или вокализацией и являются наиболее распространенными двигательными расстройствами у детей. Некоторые из тиков могут сохраняться и вызывать различные проблемы, такие как социальный и/или физический дискомфорт или эмоциональные нарушения, которые могут мешать повседневной деятельности и успеваемости в школе. Тикоидные расстройства часто

связаны с коморбидными нейропсихиатрическими симптомами, которые могут создавать больше проблем, чем сами тики [65–67]. В последнее время эпидемиология и характеристика тиков изменились. Чаще стали болеть девочки-подростки, а тики характеризоваться внезапным началом, наличием сложных и причудливых моторных и звуковых феноменов [68].

Следует помнить, что тики могут быть первым симптомом иммуноопосредованного поражения ЦНС. Известно, что у детей с системной красной волчанкой единственным клиническим проявлением длительное время может быть психоневрологическая симптоматика: тревожность, когнитивные дисфункции (снижение памяти, внимания, замедленность психомоторных реакций), тики, хорея, нарушение настроения, и обычно подобные проявления протекают в мягкой форме и не отражают степени вовлечения ЦНС в патологический процесс. Описаны случаи дебюта системной красной волчанки у детей с тиков [69, 70].

Наиболее часто острые двигательные расстройства в детском возрасте связаны с несколькими причинами: хореей Сиденгама (одно из основных проявлений острой ревматической лихорадки) [71], детскими аутоиммунными нервно-психическими расстройствами, ассоциированными со стрептококковой инфекцией (PANDAS), которые представляют собой клинические состояния, характеризующиеся внезапным началом обсессивно-компульсивного расстройства и/или тиков, часто сопровождающиеся другими поведенческими симптомами. В том числе к ним относятся педиатрический нейропсихиатрический синдром с острым началом (PANS), острые нейропсихиатрические симптомы у детей (CANS) и педиатрические инфекционные аутоиммунные нейропсихиатрические расстройства (PITAND), являющиеся классическими иммунными заболеваниями базальных ганглиев [72, 73]. Наличие тиков в структуре аутоиммунного энцефалита связано с наличием антител к нескольким мишеням, включая рецептор N-метил-D-аспартата (NMDAR), внеклеточные потенциал-зависимые калиевые каналы (VGKC) и рецептор глицина (GlyR), в том числе у детей. Это важно знать и не игнорировать роль аутоиммунного энцефалита, как причины тиковых расстройств, поскольку эти расстройства часто поддаются лечению иммуномодулирующей терапией.

В литературе имеется мало данных о нервно-психических дисфункциях у детей в контексте COVID-19, которые потенциально могут быть связаны с аномальной иммунной реакцией на инфекцию SARS-CoV-2 [74–81].

Среди взрослых пациентов описаны случаи начала неврологических событий после инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Xiong и соавторы описали впервые возникшие мышечные спазмы, тики и тремор у пациентов, перенесших COVID-19 [82]. Garg и коллеги описали 54-летнего мужчину, у которого появились сгибательные движения головой, начавшиеся через 2 месяца после заражения SARS-CoV-2 [83]. Piscitelli и соавторы описали 39-летнюю женщину с функциональным тремором, развившимся через 7 дней после заражения COVID-19 [84]. Исследователями из Италии в 2022 году описана серия из 5 случаев у детей с различными психоневрологическими проявлениями: мальчик 15 лет с острым психотическим состоянием; мальчик 7 лет со сложными моторными и вокальными тиками; мальчик 5 лет с глазными тиками, ограничением в еде, тревогой, нарушением сна и энурезом; девочка 3 лет с раздражительностью, истерическим поведением и глазными тиками; мальчик 2 лет и 9 месяцев с острым началом повторяющихся и непроизвольных движений лица и миоклонусом верхних конечностей. Данные проявления возникли у исходно здоровых детей через разные промежутки времени от 1 недели до нескольких месяцев после зафиксированной инфекции SARS-CoV-2, идентифицированной методом ПЦР. Вирусная инфекция протекала у данной группы пациентов бессимптомно или в легкой форме. По результатам инструментальных методов обследования (МРТ головного мозга, ЭЭГ) патологии не выявлено. У всех пациентов на фоне проводимой медикаментозной терапии или когнитивно-поведенческой терапии отмечалось улучшение, но частично сохранялись неврологические проявления. Ни одному ребенку не проводились скрининг на наличие аутоантител и иммуносупрессивная терапия [85]. Ravone P. с коллегами из Италии описали два случая развития PANS-синдрома, который начался через 2 недели после положительного мазка из носоглотки на COVID-19. Первый пациент мужского пола рос и развивался по возрасту до 12 лет. Родители стали отмечать, что у ребенка появилась психическая симптоматика, в виде боязни заражения инфекциями и навязчивого желания часто и тщательно мыть руки, а также снижение аппетита. Интересно то, что также отмечалось возникновение мимических моторных тиков. Лабораторно выявлены антитела к базальным ганглиям в титре 1:200. Повторный мазок (ПЦР) на SARS-CoV-2 оказался положительным через 14 дней после первого теста. Второй пациент, мальчик 13 лет, госпитализирован в педиатрическое отделение из-за внезапного появления психических симптомов, таких как компульсивное

расстройство, характеризовавшееся употреблением еды только столовой ложкой и раскладыванием своей обуви параллельно. За 13 дней до поступления в стационар у ребенка зафиксированы: лихорадка, кашель, кожная сыпь, желудочно-кишечные расстройства, положительный ПЦР на SARS-CoV. У ребенка выявлены моторные и вокальные тики, гиперактивность, агрессивность, раздражительность, невнимательность, отсутствие аппетита. При проведении лабораторных анализов крови отклонений не выявлено, за исключением наличия антител к базальным ганглиям в титре 1:100. В обоих случаях инструментально по МРТ и ЭЭГ патологических изменений не выявлено. При проведении когнитивно-поведенческой терапии у обоих пациентов клинического улучшения не достигнуто [86]. Ayşegül Efe описал развившийся PANS-синдром у дизиготных сестер-близнецов через 2 недели после бессимптомно перенесенного COVID-19. У девочек отмечалось острое тяжелое обсессивно-компульсивное расстройство, симптомы тревоги, боязнь темноты, прерывистые зрительные и/или слуховые галлюцинации с одновременным снижением аппетита, а также тремор в руках, слабость проксимальных мышц. Лабораторно: общетерапевтические исследования, инфекционная панель, антитела: к ТПО, тиреоглобулину, эндомиозию, двуспиральной ДНК; анти-ДНК-Каза и антистрептолизин-О, а также панель на аутоиммунные энцефалиты, церулоплазмин, медь отрицательные либо в пределах референсных значений. По МРТ выявлена легкая атрофия червя мозжечка, по ЭЭГ: без эпилептической активности. Обеим сестрам назначены психотропные препараты и антибиотики (амоксиклав-клавуланат). Девочка с более тяжелым течением заболевания получала лечение флуоксетином, рisperидоном, вальпроатом натрия. Вторая сестра лечилась сертралином. Через один месяц после этих вариантов лечения потребовалась инициация терапии ВВИГ из-за сохраняющихся психических и неврологических симптомов. Удивительно, но соматические жалобы, ограниченное потребление пищи, тяжелая тревога с галлюцинациями, депрессия и даже легкие неврологические симптомы значительно уменьшились через 1 неделю после введения ВВИГ [87].

В качестве примера приводим собственное наблюдение: девочка доношенная, полновесная, росла и развивалась по возрасту до 8 лет. Известно, что через 3 недели после перенесенной вирусной инфекции SARS-CoV-2 (подтвержденного ПЦР — мазок из носоглотки) в легкой форме, девочка стала накручивать волосы на палец и жевать пряди волос, расценено как функциональное двигательное нарушение. Через 3 месяца ребенок

повторно перенес новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 (положительный ПЦР — мазок из носоглотки), после чего в течение месяца появились разнообразные навязчивые движения в виде ритмичного вращения головы, миоклонических подергиваний верхнего плечевого пояса, эпизоды длились до 15–30 секунд, проходили самостоятельно. На фоне проводимого лечения антипсихотическими и анксиолитическими препаратами положительного эффекта не достигнуто. В динамике отмечалось учащение и генерализация гиперкинетических атак до длительного хореического гиперкинеза с присоединением миоклоний диафрагмы, сопровождающегося паническим состоянием с учащением дыхания, снижением сатурации SpO₂ до 86 % и АД до 90/40 мм рт. ст., без нарушения сознания. Девочка госпитализирована, при обследовании: АНФ 1:2560 (норма < 1:160), гомогенный тип свечения (AC-1) — иммуноблот отрицательный. Антинейрональные антитела методом нРИФ 1:1600 (норма < 1:100). В динамике через 3 месяца без изменений показателей. Олигоклональный IgG в ликворе и сыворотке крови выявил I тип синтеза. Гипокомплементемии не выявлено. Антитела к бета-2-гликопротеину, кардиолипину IgG и М — отрицательные. Признаков цитолиза, азотемии, параклинической активности не отмечалось. Диагностика паранеопластических энцефалитов (Yo-1, Hu, Ri, CV2, Ma2), антитела к глутаматдекарбоксилазе (ГДК/GAD) островков поджелудочной железы не выявлены. Исследование ликвора: антитела к NMDA-рецептору не выявлены. Цитоз 3/3 (лимфоциты 100 %) — норма, глюкоза 3,4 ммоль/л (норма 2,78–3,89 ммоль/л); белок общий 0,06 г/л (норма 0,16–0,33 г/л). Неоднократно проводился видео-ЭЭГ-мониторинг: эпилептиформная активность не регистрируется, МРТ головного мозга с контрастированием: патологических образований и участков изменения интенсивности МР-сигнала в веществе головного мозга не выявлено. Получала лечение: тиаприд, аминокислоты, внутривенно амиксиклав + клавулановая кислота, пульс-терапия метилпреднизолоном, затем девочка переведена на пероральный прием преднизолона. На фоне проводимой терапии клинические симптомы практически отсутствовали. С момента выписки при каждой попытке снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов отмечалось учащение гиперкинезов (миоклонии верхнего плечевого пояса), коротких вокализмов, навязчивых движений в виде закусывания губ, у девочки появились фобии (страх темноты и ощущение присутствия кого-то «чужого» в комнате). Проведен контроль иммунологической активности, выявляе-

но нарастание титра АНФ. В связи с ухудшением состояния принято решение о проведении курса ВВИГ в иммуносупрессивной дозировке в течение трех месяцев с постепенным снижением дозы преднизолона. В динамике полностью отменена терапия антипсихотическим препаратом, преднизолон с постепенным снижением, продолжена терапия аминокислотами, добавлена микофеноловая кислота, завершён курс ВВИГ. На этом фоне отмечено улучшение состояния, отсутствие генерализованных гиперкинезов, фобий, сохраняются редкие эпизоды навязчивых движений в дистальных отделах верхних конечностей «по типу кручения фонариков», кратковременные, возникающие на негативном эмоциональном фоне, купирующиеся самостоятельно. Иммунологическая динамика: АНФ на Нер-линии: в дебюте 1:1280 => через 3 мес. 1:2560 => через 6 мес. 1:1280 => через 9 мес. 1:640 => через 12 мес. 1:320. Антинейрональные антитела: в дебюте 1:1600 => через 3 мес. 1:1600 => через 6 мес. < 1:100. После завершения терапии иммуноглобулинами девочка начала заниматься с психологом амбулаторно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительный COVID-19 представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения, и нет рекомендаций по его диагностике и лечению у детей. Проблема двигательных нарушений у детей заслуживает более пристального изучения, требующего междисциплинарного подхода и обследования, в том числе иммунологического. Отсутствие патологических изменений на МРТ и ЭЭГ не исключает иммунопатологического характера неврологических проявлений. Требуется более пристальное изучение роли вируса SARS-CoV-2 в спектре патологических состояний ЦНС у детей, что позволит определить правильную диагностическую, терапевтическую тактику и разработку механизмов профилактики, включая вакцинацию.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Song C, Li Z, Li C, et al. SARS-CoV-2: The Monster Causes COVID-19. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12:835750.
2. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang S-I, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A

retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023 Feb;56:101783.

3. Stefano LD, Rossi S, Montecucco C, et al. Transient monoarthritis and psoriatic skin lesions following COVID-19. [published online August 4, 2020]. *Ann Rheum Dis.*

4. Ian Yang Liew, Tze Minn Mak, Lin Cui, et al. A case of reactive arthritis secondary to Coronavirus Disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(6):233–233.

5. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* 2020;6(2):e001350.

6. Novelli L, Motta F, Ceribelli A, et al. A case of psoriatic arthritis triggered by SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology (Oxford).* 2020;60(1):e21–e23.

7. Ying Jie Chee, Shereen Jia Huey Ng, Ester Yeoh, et al. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108166.

8. Talarico R, Stagnaro C, Ferro F, et al. Symmetric peripheral polyarthritis developed during SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(9):e518–e519.

9. Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R, et al. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(1):192–193.

10. Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, et al. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):e101.

11. López-González M-D-C, Jovani V, Merino E, et al. Comparative analysis of synovial inflammation after SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):e91.

12. Novelli L, Motta F, De Santis M, et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 — a systematic review of the literature. *J Autoimmun.* 2020;117:102592.

13. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506.

14. Giannini M, Ohana M, Nespola B, et al. Similarities between COVID-19 and anti-MDA5 syndrome: what can we learn for better care? *Eur Respir J.* 2020;56(3):2001618.

15. Yukai Wang, Guangzhou Du, Guohong Zhang, et al. Similarities and differences between severe COVID-19 pneumonia and anti-MDA-5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung diseases: a challenge for the future. [published online August 5, 2020]. *Ann Rheum Dis.*

16. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW, et al. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe.* 2013 Apr 17;13(4):379–93.

17. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis

in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008 Aug;82(15):7264–75.

18. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA.* 2020 Apr 21;323(15):1499–1500.

19. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251–2261.

20. Coolen T, Lolli V, Sadeghi N, et al. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology.* 2020 Oct 6;95(14):e2016–e2027.

21. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell.* 2020 May 28;181(5):1016–1035.e19.

22. Borczuk AC, Yantiss RK. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. *J Biomed Sci* 29, 87 (2022).

23. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021;595(7866):283–288.

24. Ramani A, Müller L, Ostermann PN, et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *EMBO J.* (2020) 39:e106230.

25. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* (2021) 218:e20202135.

26. Rankovic M, Zweckstetter M. Upregulated levels and pathological aggregation of abnormally phosphorylated Tau-protein in children with neurodevelopmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Mar;98:1–9.

27. Yuan A, Nixon RA. (2021) Neurofilament Proteins as Biomarkers to Monitor Neurological Diseases and the Efficacy of Therapies. *Front. Neurosci.* 15:689938.

28. Hol EM, Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. *Curr Opin Cell Biol.* 2015 Feb;32:121–30.

29. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(12):e1754–e1759.

30. Song E, Bartley CM, Chow RD, et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med.* (2021) 2:100288.

31. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect.*

32. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B, et al. Long COVID and the mental and physical health of children and

young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). *BMJ Open.* (2021) 11:e052838.

33. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, et al. Long COVID in children and adolescents. *World J Pediatr.* (2021) 17:495–9;

34. Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, et al. Pediatric long-COVID: an overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* (2021) 56:2495–502.

35. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, del Valle CA, et al. Long COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *medRxiv.* (2022).

36. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022 Feb;84(2):158–170.

37. Kikkenborg Berg S, Dam Nielsen S, Nygaard U, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): A national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc. Health.*

38. Borch L, Holm M, Knudsen M, et al. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children — A nationwide cohort study. *Eur. J. Pediatr.*

39. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11, 16144 (2021).

40. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 27, 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z> (2021).

41. Izquierdo-Pujol J, Moron-Lopez S, Dalmau J, et al. (2022) Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front. Pediatr.* 10:894204.

42. Ray STJ, Abdel-Mannan O, Sa M, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; published online July 14.

43. Assunção FB, Fragoso DC, Donoso Scoppetta TL, et al. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis-like disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42:0–3.

44. de Miranda Henriques-Souza AM, de Melo AC, de Aguiar Coelho Silva Madeiro B, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in a COVID-19 pediatric patient. *Neuroradiology.* 2021;63:141–145.

45. McLendon LA, Rao CK, Da Hora CC, et al. Post-COVID-19 acute disseminated encephalomyelitis in a 17-month-old. *Pediatrics.* 2021;147:0.

46. Kaur H, Mason JA, Bajracharya M, et al. Transverse myelitis in a child with COVID-19. *Pediatr Neurol.* 2020;112:5–6.

47. de Ruijter NS, Kramer G, Gons RA, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder after presumed coronavirus (COVID-19) infection: a case report. 2020;46:102474.
48. Khan A, Panwala H, Ramadoss D, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody disease in a 11 year old with COVID-19 infection.. Indian J Pediatr. 2021;88:488–489.
49. Khair AM, Nikam R, Husain S, et al. Para and Post-COVID-19 CNS Acute Demyelinating Disorders in Children: A Case Series on Expanding the Spectrum of Clinical and Radiological Characteristics. Cureus. 2022 Mar 22;14(3):e23405.
50. Singer H, Mink J, Gilbert D, et al. Movement Disorders in Childhood, 2nd ed.; Elsevier: London, UK, 2016; pp. 40–55.
51. Augustine F, Singer HS. Merging the Pathophysiology and Pharmacotherapy of Tics. Tremor Other Hyperkinet. Mov. 2019, 8, 595.
52. Nielsen AN, Gratton C, Church JA, et al. Atypical Functional Connectivity in Tourette Syndrome Differs Between Children and Adults. Biol. Psychiatry 2020, 87, 164–173.
53. Yael D, Vinner E, Bar-Gad I. Pathophysiology of tic disorders. Mov. Disord. 2015, 30, 1171–1178.
54. Hoekstra P, Kallenberg C, Korf J, et al. Is Tourette's syndrome an autoimmune disease? Mol Psychiatry 7, 437–445 (2002).
55. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. Nat. Rev. Immunol. 2012;12(9):623–635.
56. Negi N, Das BK. CNS: not an immunoprivileged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ. Int. Rev. Immunol. 2018;37(1):57–68.
57. Verheijden S, Boeckxstaens GE. Neuroimmune interaction and the regulation of intestinal immune homeostasis. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2018;314(1):G75–G80.
58. Hodo TW, et al. Critical neurotransmitters in the neuroimmune network. Front. Immunol. 2020;11:1869.
59. Kipnis J. Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system. Science. 2016;353(6301):766–771.
60. Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. Immunity. 2017;46(6):927–942.
61. Leisman G, Sheldon D. Tics and Emotions. Brain Sci. 2022 Feb 10;12(2):242.
62. Schilke ED, Tremolizzo L, Appollonio I, et al. Tics: neurological disorders determined by a deficit in sensorimotor gating processes. Neurol Sci 43.
63. Nataf S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. J Med Virol. 2020.
64. Antonini A, Leta V, Teo J, et al. Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19. Mov Disord. 2020;35(6):905–908.
65. Snider LA, Seligman LD, Ketchen BR, et al. Tics and problem behaviors in schoolchildren: Prevalence, characterization, and associations. Pediatrics. 2002, 110, 331–336.
66. Knight T, Steeves T, Day L, et al. Prevalence of tic disorders: A systematic review and meta-analysis. Pediatr. Neurol. 2012, 47, 77–90.
67. Stefanoff P, Wolanczyk T, Gawrys A, et al. Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland. Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2008, 17, 171–178.
68. Thomsen BLC, Teodoro T, Edwards MJ. Biomarkers in functional movement disorders: a systematic review. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2020;91: 1261–1269.
69. Yu HH, Lee JH, Wang LC, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. Lupus 2006; 15(10): 651–657.
70. Saloua Mrabet, Hanene Benrhouma, Ichraf Kraoua. Mixed movements disorders as an initial feature of pediatric lupus. Brain and Development, Vol. 37, Issue 9, 2015, P. 904–906.
71. Illán Ramos M, Sagastizabal Cardelús B, García Ron A, et al. Chorea as the presenting feature of acute rheumatic fever in childhood; case reports from a low-prevalence European setting. BMC Infect Dis 21, 322 (2021).
72. Prato A, Gulisano M, Scerbo M, et al. (2021) Diagnostic Approach to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections (PANDAS): A Narrative Review of Literature Data. Front. Pediatr. 9:746639.
73. Kostik IA, Kostik MM. Modern approaches to the diagnosis and treatment of PANS/PANDAS. Issues of modern pediatrics. 2019;18(5):324–338. In Russian [Костик И.А., Костик М.М. Современные подходы к диагностике и лечению PANS/PANDAS. Вопросы современной педиатрии. 2019;18(5):324–338].
74. Shin YW, Lee ST, Shin JW, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. J Neuroimmunol. 2013;265(1–2):75–81.
75. Fearon C, O'Toole O. Autoimmune movement disorders. Semin Neurol. 2018;38(3):316–329.
76. Tajudin T, Heng H, Khoo T, et al. Clinical spectrum of anti-NMDAR encephalitis — a review of a Malaysian series. Dev Med Child Neurol. 2012;54(S4):140.
77. Berkeley RP, Sohoni A. An 11-year-old female with altered mental status, speech changes, and abnormal jerking movements. Acad Emerg Med. 2010;17(7):723–728.

78. Safadie L, Dabbagh O. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis in a young Lebanese girl. *J Child Neurol*. 2013;28(10):1222–1225.
79. Radja GK, Cavanna AE. Treatment of VGKC complex antibody-associated limbic encephalitis: a systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(4):264–271.
80. Mohammad SS, Fung VSC, Grattan-Smith P, et al. Movement disorders in children with anti-NMDAR encephalitis and other autoimmune encephalopathies. *Mov Disord*. 2014;29(12):1539–1542.
81. Tajul A, Heng H, Khoo T, et al. An uncommon cause of acute paediatric movement disorder: a case report of two patients with autoimmune encephalitis. *Mov Disord*. 2011;26(Suppl 2):48.
82. Xiong W, Mu J, Guo J, et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology*. 2020;95:e1479–87.
83. Garg A, Goyal S, Comellas AP. Post-acute COVID-19 functional movement disorder. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021;9:2050313X211039377.
84. Piscitelli D, Perin C, Tremolizzo L, et al. Functional movement disorders in a patient with COVID-19. *Neurol Sci*. 2020;41:2343–4.
85. Savino R, Polito AN, Arcidiacono G, et al. Neuropsychiatric Disorders in Pediatric Long COVID-19: A Case Series. *Brain Sci*. 2022 Apr 19;12(5):514.
86. Pavone P, Ceccarelli M, Marino S, et al. SARS-CoV-2 related paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *Lancet Child Adolesc. Health* 2021, 5, e19–e21.
87. Ayşegül Efe. SARS-CoV-2/COVID-19 associated pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome a case report of female twin adolescents. *Psychiatry Research Case Reports*. Volume 1, Issue 2, December 2022, 100074.

Информация об авторах:

Любимова Наталья Андреевна, к.м.н., врач-ревматолог отделения педиатрии и медицинской реабилитации для детей № 1 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, врач-педиатр ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сеель Кристина Артуровна, врач-невролог амбулаторно-консультативного отделения для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костик Михаил Михайлович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Authors information:

Lyubimova Natalia A., Ph.D. of Medical Sciences, rheumatologist in pediatric department № 1 Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatiana M., MD, PhD, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Pediatrician, Almazov National Medical Research Centre;

Seel Kristina A., Neurologist of the Outpatient Advisory Department for Children of the Almazov National Medical Research Centre;

Kostik Mikhail M., MD, PhD, professor of hospital pediatrics department of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.24-008.4:616.348-007.61

СИНДРОМ ВРОЖДЕННОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИИ. ОПЫТ НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА

Петрова Н. А.¹, Брызжин А. В.¹, Фофанова Д. П.²,
Колбина Н. Ю.¹, Первунина Т. М.¹, Артамонова И. Н.¹,
Бородин А. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное общеобразовательное учреждение лицей № 64 Приморского района Санкт-Петербурга

Контактная информация:

Петрова Наталья Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: natalja5@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2023
и принята к печати 06.03.2023.

РЕЗЮМЕ

В статье приведен краткий обзор этиопатогенетических аспектов синдрома врожденной центральной гиповентиляции с акцентом на генотип-фенотипические корреляции, освещены подходы к респираторной поддержке. На основании данных локального регистра суммирован опыт ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, где реализован систематический мультидисциплинарный подход к лечению и реабилитации детей с синдромом врожденной центральной гиповентиляции, что позволяет получить максимально благоприятные результаты по сохранению неврологического и интеллектуального потенциала и качества жизни.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга, регистр НМИЦ им. В. А. Алмазова, синдром врожденной центральной гиповентиляции, CCHS, *RHOX2B*.

Для цитирования: Петрова Н.А., Брызжин А.В., Фофанова Д.П., Колбина Н.Ю., Первунина Т.М., Артамонова И.Н., Бородин А.В. Синдром врожденной центральной гиповентиляции. Опыт НМИЦ им. В. А. Алмазова. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(2):57-67. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-57-67.

CONGENITAL CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME. EXPERIENCE ALMAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE

Petrova N. A.¹, Bryzzhin A. V.¹, Fofanova D. P.², Kolbina N. Yu.¹, Pervunina T. M.¹, Artamonova I. N.¹, Borodin A. V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² State budgetary educational institution Lyceum No. 64 of the Primorsky district of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Petrova Natalia A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: natalja5@yandex.ru

Received 20 February 2023; accepted
06 March 2022.

ABSTRACT

The article provides a brief review of the etiopathogenetic aspects of congenital central hypoventilation syndrome with an emphasis on genotype-phenotypic correlations, and highlights approaches to ventilatory support. Based on the data of the local register, the experience of Almazov National Medical Research Centre is summarised. A systematic multidisciplinary approach to the treatment and rehabilitation of children with congenital central hypoventilation syndrome that has been implemented provides the most favorable results in preserving neurological and intellectual potential and quality of life.

Key words: Almazov National Medical Research Centre register, CCHS, congenital central hypoventilation syndrome, Hirschsprung's disease, *PHOX2B*.

For citation: Petrova NA, Bryzzhin AV, Fofanova DP, Kolbina NYu, Pervunina TM, Artamonova IN, Borodin AV. Congenital central hypoventilation syndrome. Experience Almazov National Medical Research Centre. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):57-67. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-57-67.

Список сокращений: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, МРТ — магнитно-резонансная томография, НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких, СВЦГВ — синдром врожденной центральной гиповентиляции, СДН — стимулятор диафрагмального нерва, ТСТ — трахеостомическая трубка, CCHS — Congenital Central Hypoventilation Syndrome, LC — locus ceruleus, NPARM — non-polyalanine repeat mutation, NTS — nucleus tractus solitarius, PARM — polyalanine repeat mutation, RTN — retrotrapezoid nucleus.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГВ, Congenital Central Hypoventilation Syndrome, CCHS), или синдром Ундины — генетическое заболевание, характеризующееся альвеолярной гиповентиляцией и нарушением автономной регуляции дыхания. У пациентов отсутствуют вентиляционный ответ и реакция пробуждения при гиперкапнии и гипоксемии, снижено ощущение диспноэ. В большинстве случаев отмечается нормовентиляция во время бодрствования и гиповентиляция во сне, наиболее выраженная в фазу медленного сна [1–3]. Предполагаемая частота заболевания в популяции составляет 1:200 000 [4]. Заболевание вызвано мутацией в гене *RHOX2B* [4]. Имеется корреляция между генотипом (описаны разнообразные патологические варианты в гене *RHOX2B*) и тяжестью гиповентиляции и других проявлений. У 20 % детей с СВЦГВ выявляется болезнь Гиршпрунга. Мультисистемные проявления СВЦГВ требуют мультидисциплинарного подхода.

Своевременная диагностика, адекватная вентиляционная поддержка, систематический мультидисциплинарный контроль и коррекция возникающих нарушений, реабилитационные мероприятия направлены на минимизацию негативных последствий гиповентиляции и гипоксии, выявление жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, контроль других признаков дизавтономии.

Мутация гена RHOX2B и ее влияние на респираторный контроль

Как было доказано в 2003 году, при синдроме СВЦГВ имеется мутация в гене *RHOX2B*, который находится в хромосоме 4p12 [4]. *RHOX2B* — это белок, состоящий из 314 аминокислот с двумя короткими и стабильными полиаланиновыми повторами из 9 и 20 остатков на С-конце. Он кодирует высококонсервативный гомеодоменный транскрипционный фактор, который необходим для развития нейронов респираторного контроля и автономной

нервной системы [5–7]. Большинство (90 %) пациентов с CCHS гетерозиготны по рамочной триплетной дупликации в последовательности, кодирующей 20 аланиновых аминокислот, в экзоне 3, что приводит к полиаланиновым повторным мутациям (polyalanine repeat mutation, PARM), имеющим дополнительные 4–13 аланиновых остатков. Таким образом, нормальный 20-аланиновый тракт расширяется до 24–33 аланиновых повторов с результирующими генотипами 20/24–20/33 [8]. Наиболее распространенными генотипами при CCHS являются 20/25, 20/26 и 20/27 PARMs [8]. Порядка десяти процентов пациентов с CCHS гетерозиготны по non-PARM (NPARM). Эти мутации включают миссенс- и нонсенс-мутации и сдвиг рамки считывания. Большинство NPARM мутаций находятся в экзонах 2 и 3 [8, 9]. Делеции экзона *RHOX2B* или целого гена составляют < 1 % случаев и связаны с различными фенотипами [5, 9].

Ряд физиологических исследований предполагает, что при СВЦГВ аномалия находится в области ствола мозга, участвующей в интеграции сигналов как центральных, так и периферических хеморецепторов. Центральные хеморецепторы обнаружены в срединной линии, retrotrapezoid nucleus (RTN), вентролатеральном квадранте мозгового вещества, в nucleus tractus solitarius (NTS) и в locus ceruleus (LC). Центральные хеморецепторы чувствительны к изменениям pH и pCO₂. Периферические хеморецепторы расположены в каротидных тельцах и чувствительны к изменениям pO₂, а также в меньшей степени pH и pCO₂. Хеморецепторы посылают афферентные сигналы дыхательному центру (центральный генератор паттернов) в области моста и продолговатого мозга, которые затем передают команды дыхательным мышцам. Paton J. Y. и соавторы показали, что у детей с СВЦГВ отсутствуют дыхательные реакции как на гиперкапнию, так и на гипоксию, даже когда они бодрствуют, что свидетельствует о ненормальной функции центральных и периферических хеморецепторов или аномалии в интеграции этих сигналов в дыхательном центре [1]. Marcus C. L. и коллеги протестировали реакции на гипоксические и гиперкапнические стимулы у детей с СВЦГВ и показали, что в тщательно контролируемых условиях у большинства пациентов с СВЦГВ наблюдается реакция возбуждения, хотя и притупленная, на гиперкапнию, что демонстрирует сохранность афферентов центральных хеморецепторов [3]. Gozal D. и соавторы протестировали респираторные реакции на острую гипоксию, гипероксию и гиперкапнию у детей с СВЦГВ, которые могли поддерживать адекватную вентиляцию во время бодрствования,

и обнаружили, что у пациентов с СВЦГВ наблюдается вентиляционная депрессия в ответ на гипоксию во время бодрствования, что подтверждает сохранность функции периферического хеморецептора [10]. Эти исследования указывают на первичную физиологическую аномалию интеграции афферентных сигналов от хеморецепторов, а не на аномалии в самих хеморецепторах.

RHOX2B присутствует во всей периферической и центральной нервной системе. *RHOX2B* экспрессируется цепью нейронов, участвующих в сердечно-сосудистом, дыхательном и пищеварительном контроле, и сохраняется в большинстве структур ствола мозга после рождения, включая чувствительные к гиперкапнии нейроны RTN и нейроны NTS, которые обеспечивают функцию периферических хеморецепторов [6, 7, 11–13]. Исследования подтверждают ключевую роль RTN ствола мозга в контроле дыхания. Считается, что RTN-нейроны функционируют в качестве центральных хеморецепторов, регулирующих альвеолярную вентиляцию, а также в качестве места интеграции возбуждающих афферентных сигналов от периферических хеморецепторов, шва и гипоталамуса, а также от соседних астроцитов, которые модулируют респираторный драйв [14, 15]. У мышей функция *RHOX2B* имеет фундаментальное значение для развития RTN [16]. Мыши с мутацией *RHOX2B*, вызывающей тяжелую форму СВЦГВ, рождаются без нейронов RTN и умирают при рождении от дыхательной недостаточности [17]. Эти мышинные модели СВЦГВ показывают, что отсутствие экспрессии *RHOX2B* и агенезия RTN нейронов являются критическими для контроля дыхания и вегетативной регуляции [14]. Хотя у людей была идентифицирована RTN-подобная структура, в настоящее время нет никаких доказательств ее недостаточности у пациентов с СВЦГВ [18].

RHOX2B необходим для дифференцировки всех норадренергических центров в мозге, включая LC [19]. LC не формируется у гомозиготных *RHOX2B*-дефицитных мышей [19]. Nobuta H. и коллеги (2015 г.) обнаружили нейронные потери в пределах LC в двух летальных неонатальных случаях с подтвержденным *RHOX2B* PARM и NPARM мутациями [20]. Модели на мышах также показали неспособность развития LC и перинатальной респираторной летальности, что указывает на то, что при СВЦГВ развитию нейронов LC препятствует ранняя экспрессия мутантного *RHOX2B* [20]. *RHOX2B* также экспрессируется в NTS, который передает афферентный сигнал от каротидных тел (развитие которых также контролируется с помощью *RHOX2B*) к RTN [11, 13, 14]. Tomycz N. D.

и соавторы (2010 г.) обнаружили у доношенного ребенка с синдромом Хаддада, который умер на 27-й день жизни, гипоплазию LC, задержку созревания аркуатного ядра (предполагаемый гомолог вентральных медуллярных нейронов у животных) и абберантных пучков в NTS [21]. Эти аномалии предполагают, что СВЦГВ возникает в сети сайтов, критических для хеморецепции [21]. Используя функциональную магнитно-резонансную томографию (МРТ), Ogren J. A. и коллеги (2010 г.) выявили сниженные и запаздывающие ответы на маневр Вальсальвы у пациентов с СВЦГВ по сравнению с контрольной группой, предполагая, что вегетативные нарушения при СВЦГВ наиболее вероятно являются результатом поврежденной сети структур мозга, обеспечивающих симпатический и парасимпатический контроль, а не просто изменений в изолированных ядрах ствола мозга [22].

Корреляция генотипа и фенотипа при СВЦГВ

Имеется прямая корреляция между количеством полиаланиновых повторов и тяжестью заболевания: пациенты с генотипами 20/24 и 20/25 обычно нуждаются в респираторной поддержке только на время сна, возможна поздняя манифестация заболевания; наоборот, при генотипах 20/28–20/33 и NPARM пациенты обычно нуждаются в постоянной искусственной вентиляции; пациенты с генотипами 20/26 и 20/27 занимают промежуточное положение, степень зависимости от аппаратной вентиляции варьируется [4, 5, 8, 23, 24]. СВЦГВ также следует рассматривать в случаях внезапного апноэ в любом возрасте, судорог, внезапной смерти [8]. Дети с большим количеством полиаланиновых повторов имеют более низкие показатели психомоторного и когнитивного развития [25, 26].

Кроме того, чем тяжелее мутация, тем больше вероятность других проявлений заболевания: болезнь Гиршпрунга (выявляется у 20 % больных, синдром Хаддада), опухоли нервного гребня (нейробластома, ганглионеврома), нарушения обмена глюкозы (гипогликемия, признаки гиперинсулинизма), а также различные признаки вегетативной дисфункции (термолабильность, аритмии (пациентам с мутациями 20/27 и более полиаланиновых повторов может потребоваться установка кардиостимулятора в связи с развитием атрио-вентрикулярной блокады 1 степени), колебания артериального давления, внезапные эпизоды мышечной гипотонии, различные офтальмологические симптомы) [8, 27–29].

Мутации в гене *RHOX2B* имеют аутосомно-доминантный характер и в большинстве случаев возникают *de novo*, однако в 5–10 % случаев у одного

из родителей выявляют бессимптомный мозаицизм [4, 8]. Описаны случаи выявления мутации у нескольких членов семьи с широким спектром тяжести дыхательных проявлений (Bygarski E. и соавторы обнаружили non-PARM мутацию у 9 членов семьи в четырех поколениях при незначительных клинических проявлениях), что требует дальнейших исследований пенетрантности гена и взаимосвязи генотипа и фенотипа [30–32].

Алгоритм диагностики

Согласно официальному заявлению Американского торакального сообщества (2010 г.) в случае подозрения на СВЦГВ необходимо направить образец крови для скринингового исследования гена *RHOX2B* методом полимеразной цепной реакции [8]. Данная методика позволит выявить мутацию в 95 % случаев СВЦГВ, не требует длительного временного интервала и доступна по стоимости. В случае отрицательного результата при наличии клинической картины СВЦГВ или СВЦГВ с поздним началом, либо желания врача или родителей ребенка полностью исключить это заболевание, необходимо использовать более дорогостоящий метод автоматического секвенирования. Подобный двухступенчатый алгоритм является наиболее экономически обоснованным. Во время ожидания результатов генетического тестирования необходимо провести дообследование с целью исключения других причин гиповентиляции [8]. Оба метода молекулярной диагностики доступны в России, возможно выделение ДНК как из цельной, так и из образцов сухой крови [33]. Для исключения первичных легочных, неврологических, нейромышечных, сердечно-сосудистых и врожденных метаболических заболеваний необходимо провести рентгенографию (возможно, компьютерную томографию) органов грудной клетки, неврологический осмотр с возможной биопсией мышц, эхокардиографию, МРТ и/или компьютерную томографию головного мозга, скрининг на метаболические заболевания. В случае жалоб на запоры должна быть исключена болезнь Гиршпрунга. У пациентов с NPARM или генотипом 20/29–20/33 необходим прицельный поиск опухолей нервного гребня, в особенности нейробластомы. Рекомендуется проведение 72-часового мониторинга электрокардиограммы для выявления возможных аритмий и синусовых пауз для своевременной постановки кардиостимулятора [8].

Терапия

Отсутствуют лекарственные методы терапии центральной гиповентиляции. Препараты, стиму-

лирующие дыхательный центр, неэффективны [8]. Больным требуется вентиляционная поддержка в течение всей жизни.

В настоящее время предложены три стратегии респираторной поддержки при СВЦГВ:

1. Американское торакальное общество считает необходимой вентиляцию через трахеостомическую трубку (ТСТ) в течение по крайней мере первых 6–7 лет жизни. При наличии у пациента сопутствующих врожденных пороков развития (болезнь Гиршпрунга, аномалии центральной нервной системы и др.) и/или других патологических состояний (судорожный синдром и др.) данная методика имеет приоритет, обеспечивая легкий, быстрый и контролируемый доступ к дыхательным путям ребенка, повышая безопасность, уровень и качество жизни всей семьи. В процессе динамического наблюдения у детей, нуждающихся в вентиляции только во время сна, возможен переход к неинвазивной вентиляции с двухуровневым положительным давлением (Bi-Level) и одновременной декапной [8].

2. Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) (некоторые центры в Великобритании, Австралии) может быть применена с первых месяцев жизни при условии необходимости в ней только во время сна по мнению ряда специалистов [34].

3. Имплантация стимулятора диафрагмального нерва [35].

Клинически значимые особенности применяемых методов респираторной терапии суммированы Д. В. Горшковым и соавторами (2019 г.) [36], Trang H. и коллегами (2020 г.) [37].

При проведении искусственной вентиляции легких целью является достижение состояния нормовентиляции, что включает в себя выполнение следующих принципиальных правил:

- достижение нормальных уровней парциального давления кислорода и сатурации в крови пациента — контроль проводится инвазивно или неинвазивно;
- к данной группе пациентов недопустимо применять понятие «пермиссивной» гиперкапнии, парциальное давление углекислого газа в крови всегда должно находиться в границах нормы;
- необходимо учитывать фазы сна и глубину дефицита центральной регуляции дыхания у каждого отдельного пациента при подборе аппаратной частоты дыхания и уровня чувствительности триггера;
- CPAP-терапия не должна использоваться для респираторной поддержки, в отсутствие острого воспалительного процесса в легких дотация кислорода не требуется

Пациентам с круглосуточной потребностью в вентиляции возможна имплантация стимулятора диафрагмального нерва (СДН), что позволяет существенно повысить качество жизни: вести активный образ жизни днем, а тем, кто вентилируется только во время сна и является носителем трахеостомы, дает возможность деканюляции [8, 35, 38].

С диафрагмальным стимулятором ребенок использует свою собственную диафрагму в качестве дыхательного насоса. Система включает в себя следующие четыре компонента: 1) монополярные электроды, которые хирургически имплантированы двусторонне на диафрагмальные нервы; 2) приемники, которые хирургически имплантированы на живот или грудь с двух сторон; 3) антенны, которые размещены над приемниками; 4) внешний переносной передатчик с батарейным питанием, который генерирует электрическую энергию, аналогичную радиочастоте. Электрическая энергия, генерируемая внешним передатчиком, передается через внешние антенны, которые расположены над приемниками. Затем приемники преобразуют энергию в электрические токи, которые затем проводятся к диафрагмальному нерву, стимулируя сокращение диафрагм [8, 35].

Идеальный кандидат для СДН должен иметь нормальную функцию диафрагмы, интактный диафрагмальный нерв, незначительное заболевание легких или его отсутствие и нормальный вес. Пациенты с избыточным весом и ожирением не являются идеальными кандидатами для успешного использования СДН, потому что большое количество жировой ткани увеличивает расстояние между антеннами и приемниками диафрагмальных стимуляторов, что приводит к искажению сигналов для приемника [8, 35, 38].

СДН позволяет деканюлировать стабильных детей старшего возраста с СВЦГВ, которым необходима вентиляционная поддержка только во время сна. Для проведения СДН без трахеостомии пациент с СВЦГВ должен отвечать следующим требованиям: 1) зависимость от вентилятора только во время сна; 2) не требовать дневного сна; 3) иметь стабильное течение болезни с редкими госпитализациями; 4) не требовать полной вентиляционной поддержки во время острых респираторных заболеваний; 5) осознавать, что СДН не является безопасным методом вентиляции и интубации могут быть необходимы при серьезных заболеваниях [38]. Недостатком СДН без трахеостомии является риск обструктивных апноэ во сне, которые могут возникнуть из-за сокращения диафрагмы без сопутствующего сокращения мышц верхних дыхательных путей [8, 35, 39, 40].

Из-за риска утомления диафрагмы рекомендуется использовать СДН не более 14–16 часов в день [8, 35, 41, 42]. Таким образом, во время острого заболевания пациент должен иметь альтернативную форму вентиляционной поддержки с использованием домашнего вентилятора через ТСТ или неинвазивно.

СВЦГВ — заболевание, которое будет сопровождать пациента всю его жизнь вместе с потребностью в респираторной поддержке. Эти дети нуждаются в специализированном мультидисциплинарном подходе с регулярным мониторингом. Из особенностей образа жизни людей с СВЦГВ следует выделить необходимость запрета на использование препаратов, обладающих седативным действием (за исключением проведения анестезии в лечебном учреждении), крайнюю осторожность в употреблении алкоголя, исключение ныряния под воду (пациенты не контролируют задержку дыхания). Необходима вакцинация календарными и внекалендарными вакцинами. По собственным наблюдениям, гиповентиляция усиливается при любых (не только респираторных) заболеваниях, сопровождающихся интоксикацией и лихорадкой.

Хотя во многом состояние пациента и прогноз обусловлены генотипом, тяжесть поражения зависит и от времени, прошедшего до момента постановки правильного диагноза, а также от правильности и своевременности подбора параметров респираторной поддержки. Дети с СВЦГВ при адекватно проводимой респираторной поддержке в большинстве случаев социально интегрированы.

Опыт ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

В локальный регистр СВЦГВ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России на январь 2023 года включены 29 детей. Распределение патогенных вариантов в гене RHOX2B представлено на рисунке 1 и соответствует данным литературы [1].

Мы также отметили связь количества полиаланиновых повторов и тяжести клинических проявлений СВЦГВ. PARM 20/25 выявлена у 4 детей, из них двое не имели критических нарушений дыхания в первые месяцы и были выписаны из родильных домов без диагноза на самостоятельном дыхании (так называемый СВЦГВ с поздним началом), в результате чего поступили в стационары регионов Российской Федерации позднее, на первом году жизни в состоянии тяжелого декомпенсированного дыхательного ацидоза. У брата-близнеца одного из них выявлена такая же мутация, в дальнейшем он умер на фоне инфекционного поражения. Один из этих двух детей развил судорожный синдром



Рис. 1. Распределение патогенных вариантов в гене *PHOX2B* в когорте пациентов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

и получает противосудорожную терапию. Все дети нуждаются в вентиляции только во сне, в меньшей степени в фазу быстрого сна. Троим детям нами начата НИВЛ в режиме ST, один ребенок был трахеостомирован до поступления в наш центр. У всех четырех детей с мутацией 20/25 психомоторное развитие соответствует возрасту. Из нарушений вегетативной регуляции мы выявили косоглазие у двух детей и синусовую брадикардию у одного ребенка.

В нашей группе наблюдается 15 детей с PARM 20/26. Все они требовали ИВЛ с первых дней жизни, к возрасту 3–4 месяцев нуждались в вентиляции только во сне. Десять детей получают НИВЛ с младенчества, два ребенка были деканюлированы и переведены на НИВЛ в более старшем возрасте, два ребенка остаются трахеостомированными, в том числе один в связи с ларингомалацией. Мы отмечали синусовую брадикардию у 10 детей, косоглазие/астигматизм у 4, гастроэзофагальный рефлюкс и запоры у трех детей. Все дети имеют ту или иную степень задержки речи, психомоторное развитие в 14 случаях соответствует возрасту. У одного ребенка на первом году жизни диагностирован синдром Веста, контроль над судорогами непостоянный, имеется грубая задержка психомоторного развития. В литературе отсутствуют данные об ассоциации СВЦГВ и синдрома Веста. Мы предполагаем различную этиологию этих состояний у нашего пациента.

Пять детей имеют PARM 20/27. Они получают искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) во сне через ТСТ (попытки перевода на НИВЛ до поста-

новки ТСТ в возрасте 4 месяцев у одного из детей были безуспешными). Три ребенка имеют задержку психомоторного развития, однако разграничить вклад в ее формирование самого синдрома и перенесенной гипоксии вследствие неоптимального ведения в первые месяцы жизни затруднительно. Все дети имеют офтальмологическую симптоматику, трое — судороги в анамнезе, склонность к брадикардии. Одна девочка продемонстрировала нарушение обмена глюкозы в виде гипогликемии в возрасте 1 года 4 месяцев (клинический пример 1). У двух детей диагностирована болезнь Гиршпрунга, проведено этапное хирургическое лечение.

Один ребенок имеет мутацию 20/28, поступил к нам впервые в возрасте 1 года 9 месяцев. Ребенок нуждается в ИВЛ с рождения, диагноз был заподозрен достаточно рано, проводилась адекватная респираторная поддержка, сейчас ИВЛ проводится через трахеостому во время сна, прооперирован на первом месяце жизни по поводу болезни Гиршпрунга. Получает противосудорожную терапию, имеет задержку психомоторного развития, сходящееся косоглазие.

В нашем регистре два ребенка с редкими вариантами — 20/33 (ночная ИВЛ, болезнь Гиршпрунга, оптимальное развитие к полутора годам) и 20/39. Также под нашим наблюдением ребенок с NPARM впервые выявленным вариантом в 3 экзоне *PHOX2B* с минимальными проявлениями ночной гиповентиляции и отсутствием других симптомов.

Таким образом, точная и своевременная молекулярно-генетическая диагностика определяет

не только прогноз заболевания, но и подходы к проведению вспомогательной вентиляции, частоту и объем дальнейших диагностических процедур.

Мы приводим два случая СВЦГВ, в первом диагноз был установлен в возрасте 7,5 месяцев, во втором — на 4-й день жизни.

Клинический пример 1

Девочка А., от третьей беременности (1 — девочка, пролапс митрального клапана, синдром WPW, оперативное лечение; 2 — мальчик, здоров), протекавшей на фоне анемии с 36 недель, многоводия, отеков беременной, миомы матки, гипотиреоза. На момент родов маме 37 лет. Роды срочные на 38 неделе путем операции кесарева сечения. Масса тела при рождении 3 210 г, длина 51 см, оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. С рождения состояние ребенка тяжелое, находилась на неинвазивной вентиляции, через 2 часа интубация с переводом на ИВЛ в связи нарастанием дыхательной недостаточности. Наблюдалась неврологом с диагнозом «перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы». В связи с необходимостью в постоянной ИВЛ в возрасте 4 месяцев установлена ТСТ. Дважды перенесла двустороннюю пневмонию (в 1 месяц и в 6 месяцев). Колонизирована полирезистентной внутрибольничной флорой. В возрасте 7,5 месяцев заподозрен СВЦГВ, диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом: выявлена мутация в гене RHOX2B: PARM 20/27. С 10 месяцев наблюдается в нашем Центре. Проведен подбор параметров респираторной поддержки, мать обучена работе с аппаратом ИВЛ, увлажнителем, медицинским аспиратором, пульсоксиметром, обучена уходу за трахеостомической канюлей, санации, установке назо-гастрального зонда, реанимационным мероприятиям. Проведенные мероприятия позволили отказаться от проведения ИВЛ во время бодрствования, справиться с инфекционным процессом, ребенок впервые покинул отделение реанимации, впервые в жизни была отменена антибактериальная и инфузионная терапия. С 11,5 месяцев жизни ребенок находился дома. В дальнейшем девочка неоднократно госпитализировалась в Центр для коррекции параметров вентиляции и проведения курсов реабилитации. В 1 год 3 месяца и 1 год 4 месяца — три эпизода тонико-клонических судорог, на электроэнцефалограмме отсутствовали признаки эпилепсии, выявлена гипогликемия до 2,0 ммоль/л. При регулярном мониторинговании уровня гликемии выявлены колебания от 2,0 до 9,14 ммоль/л, при этом основная часть времени нормогликемия. На фоне соблюдения диеты и избегания голодных пауз в дальнейшем подобные эпизоды

не повторялись. Уровень С-пептида при гликемии 3,0 снижен, уровень инсулина в нижнем референсе, что свидетельствует об отсутствии гиперинсулинемического генеза. Постпрандиальное повышение гликемии предиктирует риск сахарного диабета. Генез нарушений обусловлен эпизодами неадекватной секреции инсулина. На фоне задержки диагностики и подбора терапии, длительного пребывания в отделении реанимации с отсутствием возможности нахождения родителей у ребенка развилось гипоксическое поражение головного мозга и задержка психомоторного развития: в 11 месяцев не сидела, в 1 год 4 месяца — садилась и вставала с поддержкой, в 1 год 10 месяцев — ходила с поддержкой. В настоящее время ходит самостоятельно, играет игрушками, но предпочитает однотипные, нарушена социализация — на незнакомых людей негативная реакция. Продолжена респираторная поддержка во время сна: ИВЛ через трахеостомическую трубку. В возрасте пяти лет имплантирован стимулятор диафрагмальных нервов.

Клинический пример 2

Девочка В., от второй беременности (1 беременность — мальчик 7 лет, здоров), протекала на фоне ангины, отеков в III триместре. Роды 2 срочные путем операции кесарева сечения, масса тела при рождении 3 720 г, длина 55 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. С первого дня жизни в связи со снижением сатурации потребовалась дотация кислорода, со второго дня — ИВЛ. Диагноз СВЦГВ заподозрен на 4-й день жизни, подтвержден молекулярно-генетически — выявлена мутация в гене RHOX2B — PARM 20/25. В 1,5 месяца доставлена в клинику Центра. В возрасте 1 месяц 20 дней — экстубирована. В дальнейшем респираторная поддержка в режиме ST во сне через назальную маску с подобранными параметрами, мать обучена работе с аппаратом, ребенок выписан домой в возрасте 2 месяца 1 неделя. В настоящее время продолжена неинвазивная респираторная поддержка на время сна в режиме P-SIMV, девочка активна, контактна, психомоторное развитие соответствует возрасту.

В процессе работы сформировались основные тактические направления при оказании помощи детям с синдромами, сопровождающимися центральной гиповентиляцией:

1. Своевременная диагностика путем поиска мутаций в гене RHOX2B при подозрении на СВЦГВ;
2. Мультидисциплинарная клиническая работа с пациентом при формировании тактики лечения, реабилитации и абилитации;
3. Выбор оптимального режима и параметров вспомогательной вентиляции в зависимости

от типа мутации, возраста, степени гиповентиляции, стабильности дыхательных путей, с учетом желаний и возможностей конкретной семьи, социальных условий проживания, доступности экстренной медицинской помощи;

4. Обучение членов семьи проведению вентиляции, уходу за трахеостомой, мониторингу состояния, навыкам оказания первичной реанимационной помощи, разъяснение особенностей социализации детей, необходимости вакцинации, ограничений, связанных с приемом некоторых медикаментов;

5. Регулярные (каждые 6–12 месяцев) полисомнографические обследования, эхокардиография, холтеровское мониторирование, ультразвуковые исследования органов брюшной полости, КТ органов забрюшинного пространства, заднего средостения, осмотры офтальмолога, оториноларинголога, исследования катехоламинов в моче, оценка психомоторного и интеллектуального развития;

6. Непосредственно медицинские реабилитационные мероприятия проводятся в ходе регулярных плановых госпитализаций наряду с диагностическими и включают в себя массаж, лечебную гимнастику, разрешенные виды физиотерапевтического лечения, занятия в бассейне, занятия с логопедом, в том числе комплексы для стимуляции орофациальной зоны при нарушениях сосания и/или глотания в результате длительной интубации трахеи и стояния назогастрального зонда;

7. Определение возможности и выполнение деканюляции с переводом на неинвазивную вентиляцию;

8. Определение показаний и имплантация стимулятора диафрагмального нерва;

9. Проведение образовательных мероприятий для медицинских работников и семей, публикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России реализован систематический мультидисциплинарный подход к лечению и реабилитации детей с синдромом врожденной центральной гиповентиляции, что позволяет получить максимально благоприятные результаты по сохранению неврологического и интеллектуального потенциала и качества жизни.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, Keens TG. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in awake children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Aug;140(2):368–72.
2. Shea SA, Andres LP, Shannon DC, et al. Respiratory sensations in subjects who lack a ventilatory response to CO₂. *Respir Physiol.* 1993 Aug;93(2):203–19.
3. Marcus CL, Bautista DB, Amihyia A, et al. Hypercapnic arousal responses in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics.* 1991 Nov;88(5):993–8.
4. Trang H, Dehan M, Beaufils F, et al. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest.* 2005 Jan;127(1):72–9.
5. Bishara J, Keens TG, Perez IA. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: clinical implications. *Appl Clin Genet.* 2018;11:135–44.
6. Pattyn A, Morin X, Cremer H, et al. Expression and interactions of the two closely related homeobox genes Phox2a and Phox2b during neurogenesis. *Dev Camb Engl.* 1997 Oct;124(20):4065–75.
7. Pattyn A, Morin X, Cremer H, et al. The homeobox gene Phox2b is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. *Nature.* 1999 May 27;399(6734):366–70.
8. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 15;181(6):626–44.
9. Zhou A, Rand CM, Hockney SM, et al. Paired-like homeobox gene (PHOX2B) nonpolyalanine repeat expansion mutations (NPARMs): genotype–phenotype correlation in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). *Genet Med.* 2021 Sep 1;23(9):1656–63.
10. Gozal D, Marcus CL, Shoseyov D, Keens TG. Peripheral chemoreceptor function in children with the congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1993 Jan;74(1):379–87.
11. Stornetta RL, Moreira TS, Takakura AC, et al. Expression of Phox2b by brainstem neurons involved in chemosensory integration in the adult rat. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2006 Oct 4;26(40):10305–14.
12. Takakura AC, Barna BF, Cruz JC, et al. Phox2b-expressing retrotrapezoid neurons and the integration of central and peripheral chemosensory control of breathing in conscious rats. *Exp Physiol.* 2014 Mar;99(3):571–85.
13. Dager S, Pattyn A, Lofaso F, et al. Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors

and afferent visceral pathways. *Dev Camb Engl*. 2003 Dec;130(26):6635–42.

14. Moreira TS, Takakura AC, Czeisler C, Otero JJ. Respiratory and autonomic dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome. *J Neurophysiol*. 2016 Aug 1;116(2):742–52.

15. Guyenet PG, Stornetta RL, Abbott SBG, et al. The retrotrapezoid nucleus and breathing. *Adv Exp Med Biol*. 2012;758:115–22.

16. Dubreuil V, Barhanin J, Goridis C, Brunet JF. Breathing with *phox2b*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009 Sep 12;364(1529):2477–83.

17. Dubreuil V, Ramanantsoa N, Trochet D, et al. A human mutation in *Phox2b* causes lack of CO2 chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jan 22;105(3):1067–72.

18. Rudzinski E, Kapur RP. PHOX2B immunolocalization of the candidate human retrotrapezoid nucleus. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2010;13(4):291–9.

19. Pattyn A, Goridis C, Brunet JF. Specification of the central noradrenergic phenotype by the homeobox gene *Phox2b*. *Mol Cell Neurosci*. 2000 Mar;15(3):235–43.

20. Nobuta H, Cilio MR, Danhaive O, et al. Dysregulation of locus coeruleus development in congenital central hypoventilation syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2015 Aug;130(2):171–83.

21. Tomycz ND, Haynes RL, Schmidt EF, et al. Novel neuropathologic findings in the Haddad syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010 Feb;119(2):261–9.

22. Ogren JA, Macey PM, Kumar R, et al. Central autonomic regulation in congenital central hypoventilation syndrome. *Neuroscience*. 2010 Jun 2;167(4):1249–56.

23. Loghmanee D, Rand C, Zhou L, et al. Paired-Like Homeobox Gene 2B (PHOX2B) and Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS): Genotype/Phenotype Correlation in Cohort of 347 Cases. In: D109 SLEEP DISORDERED BREATHING: DEVELOPMENTAL ASPECTS, FROM BENCH TO BEDSIDE [Internet]. American Thoracic Society; 2009 [cited 2023 Feb 13]. p. A6341. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Available from: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1_MeetingAbstracts.A6341

24. Trang H, Samuels M, Ceccherini I, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep 21;15(1):252.

25. Charnay AJ, Antisdell-Lomaglio JE, Zelko FA, et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Aged Children. *Chest*. 2016 Mar;149(3):809–15.

26. Macdonald KT, Mosquera RA, Yadav A, et al. Neurocognitive functioning in individuals with congenital central hypoventilation syndrome. *BMC Pediatr*. 2020 May 6;20(1):194.

27. Haddad GG, Mazza NM, Defendini R, et al. Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine (Baltimore)*. 1978 Nov;57(6):517–26.

28. Marics G, Amiel J, Vatai B, et al. Autonomic dysfunction of glucose homeostasis in congenital central hypoventilation syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2013 Apr;102(4):e178–180.

29. Sandoval RL, Zaconeta CM, Margotto PR, et al. Congenital central hypoventilation syndrome associated with Hirschsprung's Disease: case report and literature review. *Rev Paul Pediatr Orgao Of Soc Pediatr Sao Paulo*. 2016 Sep;34(3):374–8.

30. Bygarski E, Paterson M, Lemire EG. Extreme intra-familial variability of congenital central hypoventilation syndrome: a case series. *J Med Case Reports*. 2013 Apr 26;7:117.

31. Trivedi A, Waters K, Suresh S, Nair R. Congenital central hypoventilation syndrome: four families. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2011 Dec;15(4):785–9.

32. Kasi AS, Jurgensen TJ, Yen S, et al. Three-Generation Family With Congenital Central Hypoventilation Syndrome and Novel PHOX2B Gene Non-Polyalanine Repeat Mutation. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2017 Jul 15;13(7):925–7.

33. Zabnenkova VV, Galeeva NM, Chukhrova AL, Polyakov AV. Congenital central hypoventilation syndrome: clinical features, molecular genetic causes, DNA diagnostics. *Medical Genetics*. 2017;16(3):46–52. In Russian [Забненкова В.В., Галеева Н.М., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Синдром врожденной центральной гиповентиляции: клинические особенности, молекулярно-генетические причины, ДНК-диагностика. *Медицинская Генетика*. 2017;16(3):46–52].

34. Ramesh P, Boit P, Samuels M. Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Nov;93(6):F400–403.

35. Chen ML, Tablizo MA, Kun S, Keens TG. Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices*. 2005 Sep;2(5):577–85.

36. Gorshkov DV, Novoseltsev DV, Pritsan MA, et al. Non-invasive APV in a child with the syndrome of central alveolar hypoventilation. *Russ J Pediatr Surg Anesth Intensive Care*. 2019 Dec 22;9(4):78–87. In Russian [Горшков Д.В., Новосельцев Д.В., Прицан М.А. и др. Неинвазивная ИВЛ у ребенка с синдромом центральной альвеолярной гиповентиляции. *Russ J Pediatr*

Surg Анестезия Интенсивная терапия. 22 декабря 2019 г.; 9 (4): 78–87].

37. Trang H, Samuels M, Ceccherini I, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Sep 21;15(1):252.

38. Diep B, Wang A, Kun S, et al. Diaphragm Pacing without Tracheostomy in Congenital Central Hypoventilation Syndrome Patients. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2015;89(6):534–8.

39. Wang A, Kun S, Diep B, et al. Obstructive Sleep Apnea in Patients With Congenital Central Hypoventilation Syndrome Ventilated by Diaphragm Pacing Without Tracheostomy. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2018 Feb 15;14(2):261–4.

40. Valika T, Chin AC, Thompson DM, et al. Airway Obstruction during Sleep due to Diaphragm Pacing Precludes Decannulation in Young Children with CCHS. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2019;98(3):263–7.

41. Kasi AS, Perez IA, Kun SS, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnostic and management challenges. *Pediatr Health Med Ther.* 2016;7:99–107.

42. Maloney MA, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Expert Rev Respir Med.* 2018 Apr;12(4):283–92.

Информация об авторах:

Петрова Наталья Александровна, к.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Брызжин Александр Владимирович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации для детей Клиники материнства и детства Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фофанова Дарья Павловна, ученица 10 класса ГБОУ лицей № 64 Приморского района Санкт-Петербурга;

Колбина Наталья Юрьевна, заведующий отделением педиатрии и медицинской реабилитации для детей № 1 Клиники материнства и детства Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Артамонова Ирина Никитична, м.н.с. НИЛ физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бородин Александр Вячеславович, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

Authors information:

Petrova Natalia A., MD, PhD, Head of the Research Laboratory of Physiology and Diseases of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Bryzhin Alexander V., MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Children, Clinic of Motherhood and Childhood, University Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Fofanova Daria P., student of the 10th grade, Lyceum No. 64 of the Primorsky district of St. Petersburg;

Kolbina Natalya Yu., MD, Head of the Department of Pediatrics and Rehabilitation for Children No. 1 of the Clinic for Motherhood and Childhood, University Health Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., MD, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Perinatology and Pediatric Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Artamonova Irina N., junior researcher, Neonatal research laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Borodin Alexander V., junior researcher, scientific laboratory for unknown, rare and genetically determined diseases, World Class Research Centre for Personalized Medicine.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.12-008.46-053.71

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЕДЕНИЯ ЭЛЕКТРОННОГО РЕГИСТРА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Фетисова С. Г., Алексеева Д. Ю., Абдуллаев А. Н., Костарева А. А.,
Вершинина Т. Л., Васичкина Е. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Фетисова Светлана Григорьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: elemax2009@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.02.2023
и принята к печати 14.03.2023.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Проблема ведения детей с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) остается актуальной в связи с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Регистры пациентов с ГКМП способствуют лучшему пониманию течения заболевания и его исходов. **Цель исследования:** изучение структуры КМП с гипертрофическим фенотипом, а также выявление клинических, молекулярно-генетических особенностей течения ГКМП и исхода у детей на основании анамнестических, клинико-инструментальных данных электронной базы. **Материалы и методы.** В настоящее время в базу данных включена полная информация о 80 детях от 0 до 18 лет включительно с гипертрофическим фенотипом КМП. Исследование выполнено на базе отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. База данных содержит анамнез заболевания и семейный анамнез, результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования, результаты молекулярно-генетического исследования. Регистр динамически обновляется. **Результаты.** Средний возраст дебюта ГКМП составил 1,75 [0,02; 10,00] лет. Мальчиков было больше, чем девочек — 54 (67,5 %). Основными жалобами были снижение толерантности к физическим нагрузкам у 35 (43,8 %) детей и одышка у 30 (37,5 %) детей. У всех пациентов наблюдались признаки сердечной недостаточности (СН): 53 (66,3 %) имели признаки 2 функционального класса СН, 26 (32,5 %) — 1 функционального класса и 1 (1,2 %) — 3 функционального класса. Желудочковые нарушения ритма регистрировались у 23 (29 %) детей, неустойчивая желудочковая тахикардия у 2 (2,5 %) детей. Фиброз миокарда левого желудочка по результатам МРТ сердца обнаружен у 60,7 %. Летальный исход был зарегистрирован в 5 % (n = 4) случаев, в среднем на 241 ± 117 сутки жизни. У всех умерших обнаружены фенотипы ГКМП. **Заключение.** Ведение электронной

базы данных пациентов с ГКМП позволит лучше понять влияние факторов, в том числе генетических, на течение, исходы и прогноз заболевания в педиатрической популяции.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть (ВСС), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), дети, регистр, сердечная недостаточность (CH), фенокопии.

Для цитирования: Фетисова С.Г., Алексеева Д.Ю., Абдуллаев А.Н., Костарева А.А., Вершинина Т.Л., Васичкина Е.С. Первые результаты ведения электронного регистра у пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(2):68-76. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-68-76.

FIRST RESULTS OF MAINTENANCE OF REGISTER IN ELECTRONIC FORM IN PEDIATRIC PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Fetisova S. G., Alekseeva D. Yu., Abdullaev A. N., Kostareva A. A., Vershinina T. L., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Fetisova Svetlana G.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: elemax2009@mail.ru

Received 28 February 2023; accepted
14 March 2023.

ABSTRACT

Background. The problem of managing children with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) remains relevant due to the high risk of sudden cardiac death (SCD). Registers of patients with HCM contribute to a better understanding of the course of the disease and its outcomes. **Objective.** To study the structure of CMP with a hypertrophic phenotype, as well as to identify clinical, molecular and genetic features of the course of HCM and outcome in children based on anamnestic, clinical and instrumental data from an electronic database. **Design and method/** Currently, the database includes complete information on 80 children from 0 to 18 years of age inclusive with a hypertrophic phenotype of CMP. The study was performed on the basis of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of the V.A. Almazov” of the Ministry of Health of Russia. The database contains the history of the disease and family history, the results of clinical and laboratory-instrumental examination, the results of molecular genetic research. The register is dynamically updated. **Results.** The mean age of onset of HCM was 1.75 [0.02; 10.00] years. There were more boys than girls — 54 (67.5 %). The main complaints were decreased exercise tolerance in 35 (43.8 %) children and shortness of breath

in 30 (37.5%) children. All children had signs of heart failure (HF): 53 (66.3 %) had signs of functional class 2 HF, 26 (32.5 %) — functional class 1 and 1 (1.2 %) — functional class 3. Ventricular arrhythmias were recorded in 23 (29 %) children, unstable ventricular tachycardia in 2 (2.5 %) children. Myocardial fibrosis of the left ventricle according to the results of MRI of the heart was found in 60.7 %. A lethal outcome was registered in 5 % (n = 4) of cases on average at 241 ± 117 days of life. All the deceased had phenocopies of HCM. **Conclusion.** Maintaining an electronic database of patients with HCM will allow a better understanding of the influence of factors, including genetic ones, on the course, outcomes, and prognosis of the disease in the pediatric population.

Key words: children, heart failure (HF), hypertrophic cardiomyopathy (HCM), phenocopies, registry, sudden cardiac death (SCD).

For citation: Fetisova SG, Alekseeva DYU, Abdullaev AN, Kostareva AA, Vershinina TL, Vasilyukina ES. First results of maintenance of register in electronic form in pediatric patients with hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):68-76. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-68-76.

Список сокращений: АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, СМЭКГ — суточный мониторинг ЭКГ, СН — сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

ГКМП является наиболее распространенной формой кардиомиопатии (КМП) у детей и основной причиной ВСС. Частота встречаемости в разных возрастных группах варьирует от 1:500 до 1:200 [1]. Ежегодная заболеваемость ГКМП у детей составляет от 0,24 до 0,47 на 100 000 человек [2–4].

В отличие от взрослых, гипертрофия миокарда у детей ассоциирована с большой гетерогенной группой заболеваний. Помимо мутаций в саркомерных генах, вклад которых в развитие ГКМП у взрослых наиболее существенен, ГКМП в педиатрической популяции характеризуется высокой распространенностью несаркомерных причин, включая наследственные нарушения метаболизма, нервно-мышечные и митохондриальные заболевания, на которые во всем мире приходится до 35 % случаев гипертрофии миокарда у детей [5]. Что же касается мутаций в саркомерных ге-

нах, наиболее часто при ГКМП идентифицируют мутации в генах MYBPC3 и MYH7, кодирующих миозин-связывающий белок С и белок тяжелой цепи β -миозина, на их долю у взрослых и у детей с дебютом старше 2 лет приходится около половины случаев ГКМП [1, 3].

ВСС и прогрессирующая застойная сердечная недостаточность (СН) являются основными причинами смерти в детском возрасте. У детей с ГКМП наблюдается более высокая смертность по сравнению со взрослой популяцией больных. Так, на первом году жизни умирает 10 % больных с ГКМП, смертность от всех причин у детей с ГКМП может достигать 7 % в год [1, 6–10]. Особенно высокая летальность наблюдается у детей с фенокопиями ГКМП, что приводит к снижению их представленности с 30 % в педиатрической популяции до 10 % у взрослых. Дети с врожденными нарушениями обмена веществ и синдромальными пороками развития имеют значительно худший прогноз в отношении развития СН, чем пациенты с причинными мутациями в саркомерных белках [3]. До 40 % детей с дебютом ГКМП до 1 года погибают в первые несколько лет жизни, что, вероятно, связано с поздней диагностикой и несвоевременным началом терапии [11]. Кроме того, стратификация риска ВСС при ГКМП в педиатрической популяции имеет ряд ограничений, в частности, отсутствует инструмент для расчета риска ВСС у детей как на первом году жизни, так и с синдромальными формами ГКМП.

Следует отметить, что в последние 2–3 года в зарубежной литературе представлены результаты анализа данных регистров у детей с ГКМП [12–15]. К сожалению, в отечественной литературе мы не встретили информации о ведении подобных регистров в педиатрической популяции. Безусловно, создание и ведение базы данных детей с ГКМП позволит исследовать как клинические, так и молекулярно-генетические особенности течения заболевания, что позволит усовершенствовать алгоритм обследования, лечения и профилактику ВСС у таких пациентов.

В связи с вышесказанным, целью нашего исследования было изучение структуры КМП с гипертрофическим фенотипом, а также выявление клинических, молекулярно-генетических особенностей течения ГКМП и исхода у детей на основании анамнестических, клинико-инструментальных данных электронной базы.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Создать электронную базу данных и систематизировать сведения о пациентах детского возраста с ГКМП, прошедших обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.
2. Проанализировать клинические, анамнестические данные и результаты лабораторно-инструментальных методов исследования у детей с ГКМП в возрасте от 0 до 18 лет.
3. Изучить клинические особенности, варианты течения и исходы ГКМП у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали дети от 0 до 18 лет включительно с гипертрофическим фенотипом КМП. Исследование выполнено на базе отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Одобрение локального этического комитета медицинского учреждения и подписание пациентами информированного согласия являлись обязательными условиями для участия в программе.

В настоящее время в электронный регистр включена полная информация о 80 детях с гипертрофическим фенотипом КМП, которые проходили обследование с 2011 года по ноябрь 2022 года. На основании результатов их углубленного медицинского обследования была создана электронная база данных, содержащая следующие сведения: краткий акушерский анамнез матери, история родов и беременности, сведения о жалобах, краткий семейный анамнез, особенности периода новоро-

жденности, перенесенные заболевания, обстоятельства выявления ГКМП, данные физикального осмотра, результаты лабораторных исследований (биохимический анализ крови, в том числе генетический), а также данные углубленного кардиологического обследования: ЭКГ, суточного мониторинга ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), нагрузочные пробы, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. База данных регулярно пополняется. Выполнена статистическая обработка данных при помощи пакетов программ Microsoft Excel 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Созданная нами электронная база данных была зарегистрирована в Роспатенте, и получено свидетельство № 2021621296 от 18 июня 2021 года.

В настоящее время в базу внесены сведения о 80 детях с фенотипом ГКМП от 0 до 18 лет, среднего возраста 11,9 [2,4; 14,6], среди них 54 (67,5 %) мальчика.

Анализ данных электронного регистра показал, что средний возраст дебюта ГКМП у детей составил 1,75 [0,02; 10,00] года. Дебют ГКМП в течение 1 года жизни был выявлен у 19 (23,8 %) детей, пренатально диагноз установлен у 4 (5 %) детей. Следует отметить, что 2 (2,5 %) детей родились от матерей с гестационным сахарным диабетом, который, как известно, ассоциирован с врожденной гипертрофией миокарда [16]. По данным нашего регистра эти дети имели врожденную гипертрофию ЛЖ, которая сохраняется по настоящий момент наблюдения, что позволяет исключить транзиторный характер гипертрофии миокарда и требует дальнейшего генетического исследования.

По данным анамнеза жизни семейные формы ГКМП были диагностированы у 14 (17,5 %) детей. Случаи ВСС среди родственников были обнаружены у 12 (15 %) пациентов, при этом 5 (6,3 %) из них регистрировались среди семейных форм ГКМП.

Родились недоношенными 12 (15,0 %) детей, при этом у 5 (6,3 %) из них признаки ГКМП отмечены в перинатальном периоде. Кесарево сечение было проведено 25 (31,3 %) женщинам: у 6 матерей в связи с наличием фоновой патологии (3 (3,75 %) — сердечно-сосудистые заболевания (ГКМП, кардиосклероз), у 1 женщины (1,25 %) был сахарный диабет 1 типа с осложнениями, у 1 — коагулопатия, у 1 пациентки диагностирован вирусный гепатит С), в 8,75 % случаев в связи с осложненным течением беременности (3 (3,75 %) слабость родовой деятельности, 2 (2,5 %) раннее излитие околоплодных вод, 1 случай отслойки плаценты, 1 случай поперечного положения плода).

Основными жалобами, с которыми пациенты и их родители первично обратились к детскому кардиологу, были снижение толерантности к физическим нагрузкам — у 35 (43,8 %) детей, одышка — у 30 (37,5 %) детей, боли в области сердца — у 12 (15 %) детей, эпизоды учащенного сердцебиения — 9 (11,3 %), пресинкопе, в том числе во время физических нагрузок, — у 8 (10 %). Следует отметить, что ни один ребенок/родитель не предъявлял жалобы на синкопальные состояния. Асимптомное течение ГКМП наблюдалось у 20 (25 %) детей.

По данным осмотра у 10 (12,5 %) детей с ранним дебютом ГКМП были выявлены недостаточные весовые прибавки. При первичном обследовании 53 (66,3 %) ребенка имели признаки 2 функционального класса СН, у 26 (32,5 %) — 1 функционального класса и 1 (1,2 %) — 3 функционального класса.

По данным лабораторного исследования среднее значение уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ($n = 27$, 33,8 %) составило 1 494,5 пг/мл [455; 4297], уровень тропонина I — 0,0145 нг/мл [0,002; 0,050675].

По результатам поверхностной ЭКГ и СМЭКГ нарушения ритма и проводимости регистрировались у 45 (56,3 %) детей. При этом одиночная желудочковая экстрасистолия была обнаружена у 23 (29 %) детей, парная желудочковая экстрасистолия — у 5 (6,25 %), пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, в том числе полиморфной — у 2 (2,5 %) детей. Предсердная эктопическая активность в виде экстрасистолии обнаружена у 29 (36,3 %) детей. Сочетание предсердной и желудочковой экстрасистолии у 12 (15 %) детей.

По результатам ЭхоКГ средняя фракция выброса по Тейхольцу составила 74 % [67; 81], снижение фракции выброса менее 55 % по Тейхольцу было выявлено у 3 (3,8 %) пациентов. Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу в среднем была 16,0 мм [11,7; 23,0] (в среднем 5,59 [4,2; 13,7] по Z-score), толщина свободной стенки ЛЖ в среднем составила 11,0 мм [8,8; 13,9] (в среднем 3,18 [1,5; 10,4] по Z-score). Среднее значение пикового градиента выходного отдела ЛЖ в покое составило 19,2 мм рт. ст. [12,4; 74,9]. Обструкция выходного отдела ЛЖ наблюдалась у 24 (30,0 %) детей. Повышение давления в легочной артерии свыше 30 мм рт. ст. было выявлено у 4 (5 %) детей. Нарушение функции клапанного аппарата в виде митральной недостаточности 2 и более степени наблюдалось у 5 (6,3 %) детей. Патологии других клапанов выявлено не было.

По результатам МРТ сердца с контрастированием, которое было проведено у 28 (35,0 %) детей, у 17

(60,7 %) были выявлены участки фиброза миокарда ЛЖ. Гипертрофия правого желудочка (абсолютная толщина стенки правого желудочка > 5 мм [1, 17, 18]) была выявлена у 6 (21 %) пациентов.

Всем детям провели молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения с применением целевой панели обогащения на приборе Illumina MiSeq, по результатам которого у детей первого года была выявлена большая представленность фенотипов, что составило 57 % ($n = 14$) среди детей с дебютом заболевания на первом году жизни. При этом в группе фенотипов преобладали расопатии в 15 % ($n = 12$) случаев. У 9 (11,3 %) пациентов старше года обнаружены мутации, кодирующие саркомерные белки (у 5 детей MYH7, 4 ребенка имели мутацию в гене MYBPC3). Анализы оставшихся пациентов находятся в работе.

Подавляющее большинство детей с ГКМП, а именно 64 (80 %) ребенка, получали бета-адреноблокаторы в связи с наличием выраженной гипертрофии миокарда, признаков диастолической дисфункции ЛЖ, а также с целью профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [19, 20]. В терапии СН использовались антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) у 18 (22,6 %) детей, петлевые диуретики у 3 (3,8 %) детей. Комбинация АМР и петлевых диуретиков была назначена 2 (2,5 %) пациентам. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента использовались у 5 (6,3 %) детей. Антиаритмическая терапия была назначена 3 (3,8 %) детям, 2 (2,5 %) ребенка получали амиодарон и 1 (1,3 %) ребенок — пропафенон. У 1 (1,3 %) пациента проводилась терапия блокаторами кальциевых каналов (верапамил).

В связи с выраженной обструкцией выходного отдела ЛЖ было проведено 6 (7,5 %) операций по иссечению гипертрофированных мышц выходного отдела ЛЖ по Морроу, средний возраст оперативного лечения составил $9,2 \pm 3,9$ года. У 5 (6,3 %) детей миоэктомия была выполнена в связи с выраженными признаками обструкции выходного отдела ЛЖ, так среднее значение пикового градиента на выводном отделе ЛЖ составляло 127,5 [98,8; 130,0] мм рт. ст. Следует отметить, что одному ребенку миоэктомия была проведена дважды в возрасте 2 и 7 лет. В одном случае была выполнена миоэктомия выходного отдела правого желудочка (пиковый градиент на выходном отделе правого желудочка составил 22 мм рт. ст.). Согласно критерию Shimizu и коллег [21], обструкцией выходного отдела правого желудочка является увеличение пикового градиента более 16 мм рт. ст. в покое [1].

Следует отметить, что по результатам наблюдения летальный исход был у 4 (5 %) детей, в среднем на 241 ± 117 сутки жизни. При этом у всех 4 детей были выявлены фенокопии ГКМП: у 3 — расопатии, у 1 — врожденные нарушения обмена веществ (болезнь Помпе). Основной причиной смерти была тяжелая сердечная недостаточность, рефрактерная к проводимой медикаментозной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГКМП представляет гетерогенную группу заболеваний у детей [12]. Так, по результатам нашего исследования у детей первого года более чем в половине случаев обнаружены фенокопии ГКМП. Согласно Chan и соавторам, большая доля фенокопий ГКМП среди детей с ранним дебютом заболевания была отмечена во всех регистрах по ГКМП. Дифференциальная диагностика фенокопий ГКМП от изолированной формы заболевания является трудной задачей, поскольку внесердечные проявления синдромальной или метаболической, нервно-мышечной и митохондриальной патологии могут дебютировать не с раннего возраста, а в отсроченном периоде [11]. Следует отметить, что по нашим данным у пациентов с дебютом ГКМП до года преобладали расопатии, что согласуется с литературными данными [5].

Для ГКМП характерны 3 возрастных пика фе нотипического дебюта, два из них приходятся на периоды активного роста детей — первый год жизни, а также подростковый период, третий период приходится на возраст старше 50 лет [14]. Первичный анализ наших данных показал, что средний возраст дебюта составил 1,75 [0,02; 10,00] года, при этом практически у четверти детей он пришелся на первый год жизни. Согласно литературным данным основными клиническими проявлениями при ГКМП являются жалобы на одышку, снижение толерантности к ФН, разнообразные болевые ощущения в грудной клетке кардиалгического и/или стенокардитического характера, нарушения ритма сердца (перебои, учащенное сердцебиение), головокружение, пресинкопальные и синкопальные состояния [1]. Результаты нашего исследования не противоречат литературным данным. Так, практически в половине случаев отмечались жалобы на снижение толерантности к физическим нагрузкам (43,8 %) и одышку (37,5 %).

Течение ГКМП в детском возрасте ассоциировано с клинически значимым проявлением признаков СН: симптомы недостаточности кровообращения 2 функционального класса и выше, сопровождающиеся повышенным уровнем NT-proBNP. При

этом более склонны к развитию СН при сохранной систолической функции ЛЖ дети первых двух лет жизни, а также пациенты с метаболическими формами фенокопий ГКМП, болезнью Данона, Помпе и др. [1]. По результатам нашего исследования у всех детей (100 %) имелись признаки СН. При этом у большинства (66,3 %) были симптомы недостаточности кровообращения 2 функционального класса. Кроме того, у всех пациентов, которым проводилось определение уровня NT-proBNP, он был повышенным.

Своевременная оценка функционального класса СН позволяет назначить или скорректировать терапию хронической СН, а также проводить динамический отбор детей для трансплантации сердца или установки вспомогательных устройств кровообращения, таких как мост к пересадке сердца [22]. В нашем исследовании не было ни одного пациента, перенесшего трансплантацию или ожидающего ее.

Безусловно, самым грозным осложнением ГКМП является ВСС, и нередко она становится первым и единственным проявлением заболевания [23].

Желудочковые тахикардии являются одной из наиболее частых причин ВСС у больных с ГКМП. Существенный вклад в патогенез фатальных нарушений ритма сердца вносит развивающаяся при ГКМП ишемия миокарда и его электрическая нестабильность [1]. Наличие пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии является достоверным фактором риска ВСС у детей и взрослых [24, 25]. Данный признак встречается во всех калькуляторах оценки риска ВСС как у детей, так и у взрослых с ГКМП [24, 25]. По данным нашего исследования желудочковые нарушения ритма были зарегистрированы у трети детей, однако неустойчивая желудочковая тахикардия, в том числе полиморфная, была выявлена лишь в 2,5 % случаев.

Летальность у детей с фенокопиями ГКМП, а также с дебютом заболевания на первом году жизни является относительно высокой и сопоставима с показателями смертности у детей с врожденными пороками сердца [5]. В нашем исследовании летальные исходы были зарегистрированы в 5 % случаев и только у детей на первом году жизни с фенокопиями ГКМП.

Неблагоприятные исходы и высокий риск ВСС при ГКМП ассоциированы с мутациями в генах FLNC5 (филамин-С), PLN5 (фосфоламбан), SCN5A (альфа-субъединица 5 потенциал-зависимого канала натрия), TMEM435 (трансмембранный белок), LMNA (ламин А/С), RMB20 (РНК-связывающий мотивирующий протеин 20), десмина; десмосомальными мутациями: DSP (десмоплакин), LBD3

(LIM-связывающий домен 3), BAG3 (BCL2 связанный атаноген), NKX2-5 (NK2 гомеобокс 5), KCNQ1, KCNH2 (калиевый потенциал-зависимый канал), TRPM4 (временный рецепторный потенциал мелластатина 4), альфа-актинина; патогенными митохондриальными мутациями [26]. Следует отметить, что на данный момент большинство молекулярно-генетических исследований пациентов, включенных в регистр, находятся в работе. Тем не менее, проведение генетического исследования и выявление аритмогенных мутаций позволит расширить алгоритм оценки факторов риска неблагоприятных событий в каждом конкретном случае заболевания.

Длительное изучение факторов риска ВСС у детей с ГКМП привело к созданию калькулятора расчета возможного риска внезапной смерти — HCM Risk-Kids Model, используемого у детей от 1 до 16 лет [24]. Данный калькулятор был внесен в рекомендации по стратификации риска ВСС для принятия решения об имплантации кардиовертера-дефибриллятора в Европейские клинические руководства [27], став тем самым валидированным инструментом стратификации риска ВСС. Однако его применение ограничено. Так, он не может быть использован у детей с фенокопиями ГКМП.

Следует отметить, что в нашем регистре есть все необходимые данные для проведения оценки возможного риска ВСС с помощью калькулятора HCM Risk-Kids Model [24], что позволит принять решение об имплантации кардиовертера-дефибриллятора в наиболее ранние сроки, в качестве первичной профилактики внезапной смерти у детей с ГКМП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование предоставляет клинично-инструментальные сведения о пациентах детского возраста с ГКМП и ее фенокопиями. Ведение электронной базы данных позволит лучше понимать влияние факторов, в том числе генетических, на течение, исходы и прогноз заболевания в педиатрической популяции. Динамическое наблюдение за детьми с ГКМП сделает возможным усовершенствование алгоритма диагностики заболевания, оценки риска ВСС и ее профилактики. Это позволит своевременно начать лечение таких пациентов, разработать новые методы терапии и улучшить прогноз.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo, Associatsiya serdechno-sosudistyh hirurgov Rossii. Gipertroficheskaya kardiomiopatiya. 2020. In Russian [Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Гипертрофическая кардиомиопатия. 2020].
2. Alexander PMA, Nugent AW, Daubeney PEF, et al. National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Long-term outcomes of hypertrophic cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study. *Circulation*. 2018;138(1):29–36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028895.
3. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. *American journal of epidemiology*. 1997;146(5):385–393. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009291.
4. Jefferies JL, Chang AC, Rossano JW, et al. Chapter 19 — Hypertrophic Cardiomyopathy. In: *Heart failure in the child and Young Adult: From bench to bedside*. Amsterdam: Academic Press; 2017.
5. Stegeman R, Paauw ND, de Graaf R, et al. The etiology of cardiac hypertrophy in infants. *Sci Rep*. 2021 May 19;11(1):10626. DOI: 10.1038/s41598-021-90128-3.
6. Nakano SJ, Menon SC. Risk stratification in pediatric hypertrophic cardiomyopathy: Insights for bridging the evidence gap? *Prog Pediatr Cardiol*. 2018;49:31–37. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2018.03.001
7. Norrish G, Ding T, Field E, et al. A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2019 Oct 1;21(10):1559–1565. DOI: 10.1093/europace/euz118.
8. Norrish G, Field E, Mcleod K, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J*. 2019;40(12):986–993. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy798.
9. Norrish G, Kaski JP. Risk stratification in childhood hypertrophic cardiomyopathy, *Global Cardiology Science and Practice* 2018;24. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2018.24>
10. Norrish G, Jager J, Field E, et al. Yield of Clinical Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in Child First-Degree Relatives. *Circulation*. 2019 Jul 16;140(3):184–192. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038846.
11. Pieroni M, Ciabatti M, Saletti E, et al. Beyond Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy: How to Diagnose and Manage Phenocopies. *Curr Cardiol Rep* (2022).

12. Chan W, Yang S, Wang J, et al. Clinical characteristics and survival of children with hypertrophic cardiomyopathy in China: A multicentre retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022;49:101466. Published 2022 May 27. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101466.
13. Norrish G, Kolt G, Cervi E, et al. Clinical presentation and long-term outcomes of infantile hypertrophic cardiomyopathy: a European multicentre study. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):5057–5067. DOI: 10.1002/ehf2.13573.
14. arston NA, Han L, Olivotto I, et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2021;42(20):1988–1996. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab148.
15. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and LifetimeBurdenofDiseaseinHypertrophicCardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387–1398. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
16. odazzi AC, Ippolito R, Novara C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in infant newborns of diabetic mother: a heterogeneous condition, the importance of anamnesis, physical examination and follow-up. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):197. Published 2021 Sep 30. DOI: 10.1186/s13052-021-01145-x.
17. Mittal SR. Isolated right ventricular hypertrophic obstructive cardiomyopathy / Mittal SR. // *J Assoc Phys India*. 2010;58:49–50.
18. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685–788. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
19. Östman-Smith I. Beta-Blockers in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathies. *Rev Recent Clin Trials*. 2014;9(2):82–5. DOI: 10.2174/1574887109666140908125158. PMID: 25198737; PMCID: PMC4443781.
20. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):e633]. *Circulation*. 2020;142(25):e558–e631. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000937.
21. Shimizu M, Kawai H, Yokota Y, Yokoyama M. Echocardiographic assessment of right ventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2003;67(10):855–860. DOI: 10.1253/circj.67.855.
22. Ashkanase J, et al. Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy: Survival and Prognostic Indicators in the Current Era. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Volume 38, Issue 4, S465.
23. Monda E, Rubino M, Lioncino M, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Non-sarcomeric Causes. *Front Pediatr*. 2021;9:632293. Published 2021 Feb 25. DOI: 10.3389/fped.2021.632293.
24. Norrish G, Ding T, Field E, et al. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol*. 2019;4(9):918–927. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.
25. Dong Y, Yang W, Chen C, et al. Validation of the 2020 AHA/ACC Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Chinese Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:691653. Published 2021 Aug 17. DOI: 10.3389/fcvm.2021.691653.
26. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301–e372. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.05.0072861.
27. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. DOI:10.1093/eurheartj/ehac262.

Информация об авторах:

Фетисова Светлана Григорьевна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Абдуллаев Александр Низаминович, врач — детский кардиолог, слушатель цикла профессиональной переподготовки «детская кардиология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации Детского лечебно-реабилитационного комплекса, врач — детский кардиолог высшей категории;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Fetisova Svetlana G., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Darya Yu., CM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine of the Almazov National Medical Research Centre;

Abdullaev Alexander N., pediatric cardiologist, student of the cycle of professional retraining “children’s cardiology” of the Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vershinina Tatyana L., Head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre, pediatric cardiologist of the highest category;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК [612.171.7+616.61]-053.71

ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ВЕДЕНИИ ДЕТЕЙ С КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ (СОЧЕТАННЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И ПОЧЕК)

Первунина Т. М.^{1, 2}, Васичкина Е. С.¹, Эрман М. В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Первунина Татьяна Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail:ptm.pervunina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 07.02.2023
и принята к печати 21.02.2023.

РЕЗЮМЕ

Персонализированная медицина сегодняшнего дня представляет интегральную модель выбора диагностических, лечебных средств и профилактических мероприятий оптимальных для конкретного индивидуума с учетом его генетических, физиологических, биохимических, психосоциальных и других особенностей.

Наличие особых взаимоотношений сердечно-сосудистой системы и почек подтверждается значимой разницей в смертности при пороках и в популяции. Возможность внутриутробной диагностики пороков ставит задачи особого подхода к ведению таких пациентов, что может обеспечить персонализированный подход.

В статье представлен опыт персонализированного подхода к ведению детей с кардиоренальным синдромом (сочетанные врожденные пороки сердца и почек).

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, олигоневрозия, персонализированный подход, постнатальное наблюдение, пренатальная диагностика, фетальное программирование.

Для цитирования: Первунина Т.М., Васичкина Е.С., Эрман М.В. Персонализированный подход в ведении детей с кардиоренальным синдромом (сочетанные врожденные пороки сердца и почек). Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):77-81. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-77-81.

PERSONALIZED APPROACH IN THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CARDIORENAL SYNDROME (COMBINED CONGENITAL HEART AND KIDNEY DEFECTS)

Pervunina T. M.^{1, 2}, Vasichkina E. S.¹, Erman M. V.²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Pervunina Tatyana M.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: ptm.pervunina@yandex.ru

Received 07 February 2023; accepted
21 February 2023.

ABSTRACT

Today's personalized medicine represents an integral model for the selection of diagnostic, therapeutic agents and preventive measures that are optimal for a particular individual, taking into account his genetic, physiological, biochemical, psychosocial and other characteristics.

The presence of a special relationship between the cardiovascular system and the kidneys are confirmed by a significant difference in mortality from malformations and in the population. The possibility of prenatal diagnosis of malformations sets the task of a special approach to the management of such patients, which can provide a personalized approach.

The article presents the experience of a personalized approach to the management of children with cardiorenal syndrome (combined congenital heart and kidney defects).

Key words: cardiorenal syndrome, fetal programming, oligonephronia, personalized approach, postnatal care, prenatal diagnosis.

For citation: Pervunina TM, Vasichkina ES, Erman MV. Personalized approach in the management of children with cardiorenal syndrome (combined congenital heart and kidney defects). Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):77-81. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-77-81.

Первым о персонифицированном подходе в медицине высказался Гиппократ: «Гораздо важнее знать, какой человек имеет заболевание, чем, какая болезнь у человека...». Профессор М. Я. Мудров еще в XVIII веке писал: «Каждый больной по различию сложения своего требует особого лечения. Болезнь одна и та же. Лечить надо не болезнь, а больного».

Термин «personalized medicine» — «персонифицированная медицина» впервые ввел в обиход Jain R. R. в опубликованной в 1998 году монографии «Personalized Medicine» [1]. Цель персонализированной медицины, по мнению лауреата Нобелевской премии: найти подходящее лечение, в том числе и лекарства для конкретного больного, и в некоторых случаях даже разработать схему лечения больного в соответствии с его генотипом.

В начале XXI столетия все больший интерес стали вызывать так называемые пациент-ориентированные диагностика и лечение — personalized medicine [2, 3].

Преимуществами персонифицированной медицины для пациентов являются: эффективные и специфические терапевтические воздействия, снижение риска нежелательных эффектов; отсутствие потерь времени из-за ошибок вследствие применения неэффективных лекарств; снижение стоимости лечения; своевременное подключение схем реабилитации и профилактической медицины [4]. М. А. Пальцев подчеркивает, что в персонифицированной медицине выделяются три аспекта: персонифицированная профилактика, персонифицированная диагностика, персонифицированное лечение [5]. Добавляют к этому оценку риска развития заболевания, детекцию (раннее выявление заболевания на молекулярном уровне), управление заболеванием (активный мониторинг ответа на лечение и прогрессирование заболевания) [6]. По представлению Hamburg M., персонализированные лекарственные препараты в кардиоренальной области достигают 21 % и находятся на втором месте, уступая только онкологии [7]. Brook Byers в «The Personalized Medicine Coalition (PMC)» подчеркивает: «Персонализированная медицина — это наш шанс революционизировать медицинскую помощь, но это будет требовать коллективных усилий новаторов, предпринимателей, регулирующих органов, плательщиков и политиков» [8].

Между сердечно-сосудистой и мочевыделительной системами существует сложная система взаимоотношений — кардиоренальный континуум. Сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет нарушение функции каждого органа, повышая летальность при поражении той или другой систем [9, 10]. Воздействие неблагоприятных

факторов во внутриутробном периоде может способствовать тому, что эффекты программирования приводят к достоверному снижению числа нефронов (олигоневрии), различным изменениям в экспрессии сердечной функции и генов, многие из которых сохраняются в детском и зрелом возрасте и проявляются как феномен фетального программирования в структурных и функциональных изменениях с клиническими признаками поражения почек и сердечно-сосудистой системы [11–13]. Наличие особых взаимоотношений сердечно-сосудистой системы и почек подтверждается значимой разницей в смертности при пороках и в популяции. Возможность внутриутробной диагностики пороков ставит задачи особого подхода к ведению таких пациентов, что может обеспечить персонифицированный подход.

Нами разработан персонифицированный подход к ведению детей с кардиоренальным синдромом (сочетанные врожденные пороки сердца и почек).

Пrenатальная диагностика

Для диагностики врожденных пороков развития методом пренатальной эхографии необходима хорошо организованная система скринингового обследования беременных, взаимодействие специалистов различных уровней обследования.

Пrenатальная визуализация, сердце [14]

Обследование сердца проводится оптимально между 20 и 22 неделями гестации, хотя некоторые аномалии могут быть выявлены в конце I и начале II триместров беременности [15].

Особое внимание при УЗИ обращают на:

- местоположение плода и общие аспекты развития;
- камеры предсердий;
- камеры желудочков;
- атриовентрикулярные перегородки и клапаны.

Пrenатальная консультация на 18–22 неделе гестации:

- Диагностика порока сердца (изолированный; синдромальный).
- Прогностические предикторы:

Беременность (недоношенность, показания для родоразрешения — стимуляция родов или роды в перинатальном центре).

Прогнозируется для ребенка выживаемость (сердечный исход), постнатальная терапия.

Пrenатальная визуализация, почки [17]

Почки: визуализируются на УЗИ с 12–15 недели гестации.

Мочевой пузырь: визуализируется на УЗИ с 13–15 недели гестации.

Кортико-медуллярная дифференцировка — визуализируется на УЗИ с 20–25 недели беременности.

20 неделя гестации: > 90 % амниотической жидкости — фетальная моча.

УЗИ для выявления врожденных пороков плода (включая пороки почек) во II триместре беременности, на 18–22 неделе гестации.

По мнению многих специалистов, первое скрининговое исследование сердца и почек плода целесообразно проводить на 10–14 неделе беременности в условиях территориальных женских консультаций, последующие — на 20–24 и 30–34 неделях.

При подозрении на врожденные пороки развития сердца и почек экспертная диагностика (II уровень) должна проводиться в условиях перинатальных центров, и при подтверждении наличия порока показано генетическое обследование для исключения хромосомной патологии и синдромов.

Пренатальная диагностика дает шанс на успех лечения, позволяя осуществить подготовку к родоразрешению и раннему неонатальному периоду, тем более что методы вмешательства на сердце постоянно совершенствуются [18].

Пренатальная консультация на 18–22 неделе гестации:

- Диагностика порока почек (односторонний или двусторонний; синдромальный).

- Прогностические предикторы:

Беременность (недоношенность, показания для родоразрешения — стимуляция родов или роды в перинатальном центре).

Эксперт прогнозирует для ребенка выживаемость (сердечный исход), постнатальная терапия.

Проведение пренатального консилиума в составе: акушер-гинеколог, педиатр, кардиолог/кардиохирург, нефролог/уролог, генетик.

Решение консилиума:

- сроки и место родоразрешения;
- этапность оказания специализированной или высокотехнологичной медицинской помощи с учетом анатомии пороков и вероятным риском дестабилизации.

Персонализированное постнатальное наблюдение и лечение ребенка с кардиоренальным синдромом (сочетанные врожденные пороки сердца и почек)

I этап:

- Острый адаптационный период новорожденного, оценка гемодинамической стабильности, лабораторных и инструментальных критериев нарушения функции почек и сердца.

- Медико-генетическое консультирование с проведением генетического обследования.

- Кардиолог: ЭхоКГ, ЭКГ, КТ грудной клетки; верификация ВПС; прогноз. Консультативное заключение кардиолога с определением сроков оперативного лечения.

- Нефролог/уролог.

УЗИ, КТ, МРТ, рентгеноурологическое обследование.

Консультативное заключение нефролога/уролога с определением сроков оперативного лечения.

II этап:

Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей.

Детское кардиохирургическое отделение.

Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей.

Педиатрическое отделение.

III этап:

Персонализированное наблюдение ребенка в поликлинике.

Участковый педиатр:

- рост, индекс массы тела;
- АД;
- анализ мочи (протеинурия, микроальбуминурия);
- креатинин сыворотки в 4–5 лет.

При стойком АД выше 95 перцентиля, микроальбуминурии/протеинурии, высоком сывороточном креатинине, отрицательной динамике при УЗИ почек направление к нефрологу.

Кардиолог/кардиохирург: лечение, обследование, реабилитация, сроки этапов оперативного лечения.

Нефролог/уролог: лечение, обследование, реабилитация, сроки оперативного лечения.

Невролог: лечение, обследование, реабилитация.

Специалисты: лечение, обследование, реабилитация.

Генетическое наблюдение семьи.

Программа реабилитации, включение в программу обеспечения медикаментами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек позволяет раньше типировать врожденные пороки развития и начинать хирургическую коррекцию; осуществлять квалифицированное кардиологическое и нефрологическое наблюдение и проводить кардиопротекцию и нефропротекцию. Все эти мероприятия способствуют более благоприятному течению заболевания (уменьшение прогрессирования сердечной недостаточности и хронической болезни почек) и существенному снижению младенческой смертности.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jain RR. Personalized Medicine / Decision Resources Inc. Waltham, MA, USA, 1998.
2. Abrahams E. The History of Personalized Medicine / E. Abrahams, M. Silver // Integrative Neuroscience and Personalized Medicine / eds. E. Gordon, S. Koslow. New York: Oxford University Press. 2010. Ch. 1. P. 3–16.
3. Tezak Z, Kondratovich MV, Mansfield E. US FDA and personalized medicine: *in vitro* diagnostic regulatory perspective // Personalized Medicine. 2010;7(5):517–530.
4. Курцер М. Революция — это персонифицированная медицина // РБК. 2014. № 12–1.
5. Пальцев М.А. Персонифицированная медицина // Наука в России. 2011. № 1. С. 12–17.
6. Source: The Age of Personalized Medicine. «What is Personalized Medicine?» [Электронный документ]. — Режим доступа: http://ageofpersonalizedmedicine.org/objects/pdfs/Age_PM_factsheet.pdf.
7. Hamburg M. Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development. U.S. Department of Health and Human Services. 2013.
8. THE CASE FOR PERSONALIZED MEDICINE. 4th edition. Washington, 2014. p. 4.
9. Hadjiphilippou S. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding / S. Hadjiphilippou, S. P. Kon // J. R. Soc. Med. 2016. Vol. 109, N 1. P. 12–17.
10. Наточин Ю.В. Особенности физиологии почек у детей / Ю. В. Наточин // Детская нефрология: руководство для врачей / Под ред. М. С. Игнатовой. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: МИА, 2011. Гл. 3. С. 42–64.
11. Alexander BT. Fetal Programming and Cardiovascular Pathology / B. T. Alexander, J.H. Dasinger, S. Intapad // Compr. Physiol. 2015. Vol. 2, N 5. P. 997–1025.
12. Koleganova N. Renal, cardiovascular and metabolic effects of fetal programming / N. Koleganova, K. Benz, G. Piecha, et al. // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27, N 8. P. 3003–3007.
13. Dötsch J. Fetal programming and renal function / J. Dötsch, C. Plank, K. Amam // Pediatr Nephrol. 2012. Vol. 27, N 4. P. 513–520.
14. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart / J. S. Carvalho, L. D. Allan, R. Chaoui, et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 41, N 3. P. 348–359.

15. Carvalho J. S. Fetal heart scanning in the first trimester / J.S. Carvalho // Prenat Diagn. 2004. Vol. 24. P. 1060–1067.

16. Leibovitch L. Short-term outcome among term singleton infants with intrapartum.

17. Oligohydramnios / L. Leibovitch, J. Kuint, E. Rosenfeld, et al. // Acta Paediatr. 2012. Vol. 101, N 7. P. 727–730.

18. Gardiner H. The case for fetal cardiac intervention / H. Gardiner // Heart. 2009. Vol. 95. P. 1648–1652.

Информация об авторах:

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Эрман Михаил Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского факультета СПбГУ.

Authors information:

Pervunina Tatyana M., MD, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., MD, Head of the Scientific Research Center for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Erman Mikhail V., professor, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 613.2.03:618.2

НУТРИЦИОЛОГИЯ И ОБРАЗ ЖИЗНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Новикова Н. Ю.¹, Цибизова В. И.², Первунина Т. М.², Малушко А. В.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Цибизова Валентина Ивановна,
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздрава России,
Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург,
Россия, 195067.
E-mail: tsibizova.v@gmail.com

Статья поступила в редакцию 21.02.2023
и принята к печати 07.03.2023.

РЕЗЮМЕ

Проблема питания во время беременности актуальна во всем мире. А актуальна она из-за глобализации, которая привнесла фаст-фуд, сладости и неправильное питание. В результате такого питания голод утоляется, а насыщения организма необходимыми нутриентами не происходит, нет никакой пользы. В итоге количество приемов пищи и их объемы увеличиваются, что приводит к порочному кругу. Мама набирает в весе, а плод страдает еще больше: получая сигнал о недостаточном поступлении питательных веществ, он активирует гены запасаения этих нутриентов и страдает ожирением после рождения. Поэтому, начиная с ранних сроков беременности, необходимо проводить оценку пищевого поведения беременной и давать рекомендации по его коррекции. Необходимость и важность нутритивной поддержки гестации, адекватной подготовки к беременности неоспорима.

Ключевые слова: беременность, дефицит нутриентов, нутритивный статус беременных, нутритивная эпигенетика, образ жизни семьи, питание, фетальное программирование.

Для цитирования: Новикова Н.Ю., Цибизова В.И., Первунина Т.М., Малушко А.В. Нутрициология и образ жизни при беременности. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):82-92. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-82-92.

NUTRITIONOLOGY AND LIFESTYLE DURING PREGNANCY

Novikova N. Yu.¹, Tsibizova V. I.¹, Pervunina T. M.², Malushko A. V.³

¹ Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tsibizova Valentina I.,
Mechnikov North-Western State Medical
University,
Piskarevskiy Prospect, 47, Saint Petersburg,
Russia, 195067.
E-mail: tsibizova.v@gmail.com

Received 21 February 2023; accepted
07 March 2023.

ABSTRACT

The problem of nutrition during pregnancy is relevant all over the world because of globalization. Globalization has brought fast food, sweets and improper nutrition. As a result of such nutrition, hunger is quenched, and saturation of the body with the necessary nutrients does not occur. As a result, the number of meals and their volumes increase, which leads to a vicious circle. Mom gains weight, and the fetus suffers even more: receiving a signal about insufficient intake of nutrients, it activates the genes for storing these nutrients and becomes obese after birth. Therefore, starting from the early stages of pregnancy, it is necessary to evaluate the eating behavior of a pregnant woman and make recommendations for its correction. The necessity and importance of nutritional support for gestation, adequate preparation for pregnancy is undeniable.

Key words: family lifestyle, fetal programming, nutrition, nutritional deficiency, nutritional epigenetics, nutritional status of pregnant women, pregnancy.

For citation: Novikova NYu, Tsibizova VI, Pervunina TM, Malushko AV. Nutritionology and lifestyle during pregnancy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):82-92. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-82-92.

Список сокращений: АФК — активные формы кислорода, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЖДА — железодефицитная анемия, ИМТ — индекс массы тела, НЯК — неспецифический язвенный колит, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ФПН — фетоплацентарная недостаточность, ДНА — докозагексаеновая кислота, ЕРА — эйкозапентаеновая кислота, TLR — Toll-подобные рецепторы.

ВВЕДЕНИЕ

Важность организации питания женщин во время беременности и лактации не вызывает сомнений и доказана многочисленными клиническими исследованиями [1, 3]. Пищевое поведение женщины во время беременности оказывает значимое влияние на акушерские и перинатальные исходы. Нарушение количественного и качественного состава питания ассоциировано с повышенным риском осложнений гестации, включающих грубые структурные врожденные дефекты, ЖДА, токсикозы, нарушение сосудистого тонуса (артериальная гипертензия или гипотония), невынашивание беременности, внутриутробная гипоксия и гипотрофия плода, недоношенность, преэклампсия, при которых риск преждевременных родов составляет 65,6 % [2, 3, 7]. Эти осложнения возникают из-за чрезмерного потребления продуктов, богатых жирами и простыми углеводами и малого количества овощей и фруктов с недостаточной витаминно-минеральной поддержкой. Среди беременных сформировано неправильное отношение к питанию во время беременности и лактации. Поэтому необходимо проводить работу, направленную на осознание ими необходимости правильного питания [1].

КЛЮЧЕВЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЗДОРОВОЙ ДИЕТЫ

Для того чтобы беременность протекала спокойно, с максимальной минимизацией осложнений, нужно иметь индекс массы тела (ИМТ) в пределах нормальных значений, набранный во время беременности вес не должен превышать пороговых для исходного ИМТ значений; необходимо полное исключение алкоголя, табака, токсинов и употребление соответствующих нутриентов.

ЗАТРАТЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Во время беременности уровень метаболизма у матери увеличивается на 15–20 %, энергозатраты — на 17–20 %, объем крови — на 50 %, потре-

ность в железе, фолатах увеличивается на 50 %, йоде — на 47 %, витамине В6 — на 46 %, цинке — на 38 % и витамине В1 — на 27 %. При этом количество гемоглобина, альбуминов и других белковых фракций и водорастворимых витаминов уменьшается, а количество жирорастворимых витаминов, триглицеридов, холестерина и свободных жирных кислот увеличивается.

Рассмотрим нутритивные факторы риска во время беременности и группы, кому нужна дополнительная нутритивная поддержка:

- значительное увеличение массы тела до беременности;
- избыточный набор веса во время беременности;
- физиологические, социальные, культурные, религиозные или экономические факторы, ограничивающие адекватное питание;
- патология беременности в анамнезе, включающая рождение недоношенного плода и патология настоящей беременности;
- молодые беременные;
- хронические заболевания (сахарный диабет, фенилкетонурия, гипотиреоз, гипертиреоз, болезни крови);
- многоплодная беременность;
- лабораторные показатели вне референсных значений (низкий гемоглобин, глюкозурия, гипогликемия, альбуминурия, кетонурия);
- расстройства пищевого поведения;
- пищевые аллергии или непереносимости;
- недостаточный отдых, хронический стресс.

ЭПИГЕНЕТИКА

Эпигенетические процессы начинаются до рождения, продолжаются в течение всей жизни и влияют на взрослый организм.

Развитие и функционирование организма зависят не только от информации, наследуемой генетически, но и от эпигенетических факторов. По гипотезе Баркера Д. (2002 г.), в период внутриутробного развития происходит программирование плода на эпигенетическом уровне, активируются специфические гены и геномные пути, которые контролируют его развитие и предрасположенность к заболеваниям в будущем. Эти эпигенетические механизмы реализуются за счет прямого воздействия на количество клеток, изменения функции стволовых клеток и изменения регуляторных гормональных осей: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и оси инсулиноподобного фактора роста [3, 5, 12].

Один из ключевых эпигенетических факторов, влияющих на развитие плода — характер питания

женщины во время беременности и лактации. Питание определяет скорость роста, накопления жира в организме, работу ферментных систем и метаболизм в целом. Программируется риск развития ожирения, хронического воспаления, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа, неинфекционных заболеваний. Нарушение нутритивного статуса и стресс могут влиять на гормональный обмен матери и плода: на обмен глюкокортикоидов, катехоламинов, инсулина, гормона роста. В основе метаболического программирования лежат несколько механизмов, наибольшее значение из которых имеет метилирование ДНК из-за прямой связи с пищевым рационом. Питание на любой стадии онтогенеза может влиять на развитие заболеваний путем изменения экспрессии генов (без повреждения самой генной последовательности) с краткосрочными или отдаленными последствиями для организма. Повреждения в эпигенетической регуляции генов могут приводить к глубоким изменениям в фенотипе.

Известно, что для развития и здоровья ребенка особо важна первая тысяча дней (от зачатия до 2 лет).

Микронутриентный дефицит в питании беременной способен изменить внутриутробное развитие плода и его метаболизм. Количество пищевых веществ, поступающих к плоду, отражает их запасы в организме матери, качественные и количественные стороны ее питания [11]. Дефицит макро- и микроэлементов у матери во время гестации сказывается на фетальном программировании и играет важную роль в имплантации и морфогенезе, нейрогенезе и формировании сердечно-сосудистой системы плода, влияет на процессы старения организма [5, 12].

ВИДЫ ДИЕТ

Существует несколько видов диет.

Средиземноморская считается самой полезной. Для нее характерно большое потребление овощей, растительной пищи и растительных масел, что снижает риск преэклампсии, аномалии роста плода и преждевременных родов.

Западная же, напротив, считается вредной ввиду высокого потребления обработанного мяса, сладких напитков и соленых закусок, что повышает риск вышеуказанных осложнений.

Существует связь между высоким содержанием жиров в питании матери и избыточным весом ребенка при рождении [4], а самыми частыми осложнениями беременности при таком питании оказались угроза прерывания беременности, ран-

ний токсикоз беременных, кровотечения в первой и второй половине беременности, анемия беременных, ФПН, преэклампсия, маловодие [3, 13].

Рацион некоторых этнических и культурных групп (например, строгие вегетарианские или веганские диеты) или сообществ с ограниченным доступом к недорогим продуктам питания животного происхождения может приводить к дефициту питательных микроэлементов и неблагоприятным исходам беременности [7, 8]. Вегетарианская диета может привести к дефициту витамина В12 и железа, а также к рождению маловесных младенцев, увеличению веса во время беременности, гестационному диабету, гипертензивным расстройствам во время беременности и анемии [14]. Веганская диета — причина дефицита ДНА, цинка и железа и, как следствие, риска преэклампсии и нарушения развития головного мозга. Однако добавление в рацион недостающих нутриентов обеспечивает хороший питательный статус во время беременности [15].

Оценка уровня питания и уровня гиповитаминозов обязательно должны быть частью сбора анамнеза и обследования при каждом обычном посещении врача начиная с подросткового возраста и на протяжении всей репродуктивной жизни [7].

ДИЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Некоторые потребности в питании во время беременности сложно удовлетворить лишь с помощью диеты. В таком случае необходимо употребление пищевых добавок [15].

При составлении рациона следует учитывать климатические условия проживания женщины, особенности обмена веществ у коренных жителей. В рационе увеличивается содержание жира (38–40 % всей калорийности, предпочтительны ненасыщенные жиры) при одинаковом содержании белков и углеводов. Режим питания дробный, 5–6 раз в день, небольшими порциями с учетом переносимости продуктов питания.

Полноценное питание будущей мамы определяется следующими показателями: достаточная энергетическая ценность пищи; сбалансированность рациона по белкам, углеводам, жирам; обеспеченность витаминами, минеральными веществами и другими микронутриентами.

Стоит избегать острых приправ и пряностей, они могут придавать привкус молоку [9]. Для продукции 600–900 мл молока в сутки женщине необходимо получить дополнительно около 500 ккал и дополнительно около 1 000 мл жидкости [7, 9].

Во время беременности рацион питания матери должен обеспечивать достаточный запас энергии

для удовлетворения ее обычных потребностей, а также потребностей растущего плода: для синтеза новых тканей (плода, плаценты и амниотической жидкости) и роста существующих тканей (матки, молочной железы и жировой ткани матери). Потребление энергии колеблется от 7 710 до 9 260 кДж/сут. Снижение калорийности не рекомендуется, и суточная норма калорий подбирается индивидуально на основе ИМТ до беременности и целевых показателей увеличения веса во время беременности [15], а именно: при ИМТ $< 18,5 \text{ кг/м}^2$ — 12,5–18 кг; при ИМТ $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ — 11,5–16 кг; при ИМТ $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ — 7–11,5 кг; при ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ — 5–9 кг [13].

Среди населения, страдающего от недоедания, рекомендуется сбалансированное потребление энергии и белка для предотвращения рождения недоношенных детей, преждевременных родов и мертворождений [15].

Во время беременности потребление энергии возрастает примерно на 85 ккал в день в I триместре, 285 ккал в день во II триместре и 475 ккал в день в III триместре. В III триместре уровень физической активности обычно снижается, поэтому потребление пищи не должно увеличиваться более чем на 10 % по сравнению с потребностями до беременности [10]. Хотя во II и III триместрах беременности пищевые дефициты не приводят к явным аномалиям внутриутробного развития, может нарушаться формирование структуры и функции органов и систем (сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной), что способно вызвать различные патологии: синдром задержки роста плода, гипоксии, гипотрофии у родившегося ребенка [7].

Женщинам с недостаточным весом может не хватать ряда важных микронутриентов, поэтому их рацион следует тщательно оценивать и при необходимости дополнять. Женщины с избыточным весом или ожирением могут иметь неполноценный рацион с высокой энергетической ценностью, но низким содержанием микронутриентов [8].

Среди беременных часто наблюдаются нарушения углеводного обмена, железодефицитная анемия (более 30 % беременных), дефицит микронутриентов, в отдельных регионах отмечено высокое содержание насыщенных жирных кислот и недостаточное потребление полноценного белка [11].

Белок играет как структурную (кератин, коллаген), так и функциональную (ферменты, транспорт белка, гормоны) роли. Основными источниками белка являются растительные продукты (бобовые, злаки и орехи) и продукты животного происхождения (мясо и молочные продукты). Уровень белка

должен находиться в пределах 25 % от общей энергии [15]. Рацион с низким содержанием белка связан с повышением риска возникновения нарушения толерантности к глюкозе и дисфункции β -клеток поджелудочной железы, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, гипертензии и костной патологии в зрелом возрасте у ребенка. Белковая недостаточность является причиной формирования у плода метаболического фенотипа с признаками кардиометаболических заболеваний, включающих гипертензию, избыточную массу тела, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и сосудистую дисфункцию [12]. В рационах беременных удельный вес мясopодуkтов представлен колбасными изделиями, мясными копченостями и консервами. Также отмечено недостаточное потребление молока и кисломолочных продуктов и редкое потребление рыбы. По мнению беременных, рыба и блюда из нее вызывают отвращение в I триместре [3]. Но употребление рыбы во время беременности защищает от атопии, в то время как диета с высоким содержанием мяса способствует повышению артериального давления у взрослых и гиперсекреции кортизола [10].

Недостаток белка приводит к рождению недоношенных детей, уменьшению массы сердца, увеличению частоты сердечных сокращений и повышению систолического артериального давления. Животный белок более высокого качества, чем растительный, поэтому мясо должно быть основным источником белка, но смешивание различных видов овощей значительно повышает качество растительного белка [13].

Незаменимые жирные кислоты включают линолевую, альфа-линолевую кислоты и их длинноцепочечные производные: арахидоновую кислоту (AA), эйкозапентаеновую кислоту (EPA) и докозагексаеновую кислоту (DHA). Пищевые источники включают жирную рыбу (скумбрия или лосось), добавки с рыбьим жиром (в основном омега-3). DHA влияет на развитие мозга и сетчатки плода, EPA может снижать синтез тромбоксана A₂ из арахидоновой кислоты, потенциально снижая риск преэклампсии [15]. Омега-3 ПНЖК аккумулируются в центральной нервной системе плода с 30-й недели внутриутробного развития до 3-го месяца жизни новорожденного и оказывают влияние на формирование головного мозга, органов зрения. DHA составляет 50 % всех жирных кислот в мембранах наружного сегмента палочек сетчатки, что важно для фотохимической активности зрительного пигмента палочек родопсина, а также влияет на умственное развитие детей. Дефицит DHA нарушает экспрессию генов, ответственных за синтез белков,

участвующих в синаптогенезе [11]. Концентрация ДНА в сыворотке крови матери была связана с развитием и пластичностью нейронов, передачей сигналов, опосредованных рецепторами, текучестью мембран и образованием вторичных мессенджеров. Этот тип жирных кислот также влияет на модуляцию воспаления, воздействуя на Toll-подобные рецепторы (TLR). ДНА также играет роль предшественника противовоспалительного липидного медиатора RvD, который предотвращает образование продуктов провоспалительной арахидоновой кислоты [13]. Потребление ДНА при беременности и лактации позволяет сохранить ее высокий уровень в грудном молоке для снижения частоты IgE-ассоциированной аллергии и тяжести аллергических проявлений [11].

Фолиевая кислота является одним из ключевых факторов эпигенетической регуляции, участвуя в метилировании ДНК плода. Дефицит фолата, витамина B12 и других доноров метильных групп влияет на степень метилирования и создает предрасположенность к инсулинорезистентности во взрослом возрасте. Отсутствие в рационе B12 (рибофлавина) приводило к таким аномалиям развития плода, как гидроцефалия, расщепление твердого неба, деформация конечностей, врожденные пороки сердца. Фолиевая кислота предотвращает дефекты нервной трубки. Высокая потребность в фолиевой кислоте до и во время беременности, как правило, не может быть обеспечена даже хорошо сбалансированной диетой [11]. Рекомендуемая доза добавки составляет 400–800 мкг за 2 месяца до зачатия и в I триместре, применение может быть продолжено и после 12-й недели гестации [13]. Женщинам с хроническими заболеваниями (ожирением, сахарным диабетом) или с отягощенным семейным анамнезом (пороки развития нервной трубки у плода) могут потребоваться большие дозы фолиевой кислоты [4].

Дефицит железа среди женщин репродуктивного возраста чрезвычайно распространен: анемией страдают 20–25 % женщин в возрасте 15–49 лет. Во время беременности это ухудшает оксигенацию тканей матери и плода, нарушает образование нейромедиаторов и миелинизацию нервных волокон, что будет влиять на способность к звуковосприятию и обучению у детей, оказывать негативное влияние на когнитивные функции и социальное взаимодействие ребенка. Железодефицитная анемия в III триместре беременности ассоциирована с плохими показателями моторного развития детей в возрасте 6 месяцев [11]. Недостаточное потребление железа связано с сердечно-сосудистым риском, ожирением, гипертонией для детей во взрослом возрасте [13].

Рыба и моллюски, фрукты, овощи, молоко, яйца и мясо являются основным источником йода [13]. Поскольку большая часть неокортикальной пролиферации происходит на ранних сроках беременности, дефицит йода увеличивает риск задержки нервного развития у ребенка, повышает риск самопроизвольного аборта, влечет более высокую смертность, врожденные дефекты и повреждения головного мозга [8, 13].

Магний участвует в энергетическом, пластическом и электролитном обменах, регулирует процесс воспроизведения нуклеиновых кислот. Дефицит магния повышает риск инсулинорезистентности и увеличивает ожирение у потомства.

Zn — важный кофактор ферментов, которые участвуют в синтезе фолиевой кислоты и репликации нуклеиновых кислот. Он входит в состав и обеспечивает структурную поддержку металлопротеинов. Цинк занимает ключевую роль в эмбриогенезе, внутриутробном развитии плода и секреции молока. Дефицит данного микроэлемента во время беременности приводит к задержке роста плода [2].

Низкий уровень витамина D в пренатальный период и у новорожденных может повысить восприимчивость к шизофрении, диабету 1 типа и рассеянному склерозу.

Группы риска по дефициту витамина D: вегетарианцы, веганы, представители экваториальной расы или те, кто имеют ограниченное воздействие солнца (холодный климат, проживание в северных широтах, ношение солнцезащитной одежды).

Дефицит витамина D у матери замедляет созревание клубочков плода, что объясняет роль данного витамина в фетальном программировании и плацентарном развитии.

Экспрессия генов, кодирующая плацентарные передатчики кальция при эпигенетической модификации посредством 1,25(OH)₂D, объясняет связь содержания витамина D в организме матери и накопление минералов в костях у новорожденных [13]. Таким образом витамин D регулирует кальциевый и фосфорный обмен и принимает участие в процессах остеогенеза, профилируя развитие рахита у плода и новорожденного. Также он играет роль иммуномодулятора, формируя иммунологическую толерантность при оплодотворении, регулирует ключевые целевые гены, связанные с правильной имплантацией, и поддерживает гестацию посредством влияния на метаболизм кальция в миометрии. Дефицит витамина D во время беременности связывают с развитием преэклампсии, гестационного диабета и задержки роста плода, преждевременных родов, рождения маловесных

младенцев [11, 12]. Однако, когда добавки витамина D сочетались с добавками кальция, риск преждевременных родов увеличивался [21].

Витамин А обеспечивает правильное функционирование зрительной и иммунной систем. Его дефицит приводит к куриной слепоте у матери и повышенному риску материнской смертности, а также сопряжен с плохими исходами беременности, включая преждевременные роды, задержку внутриутробного развития и рождение маловесных младенцев [8].

Кальциевый дефицит — это не только нарушение минерального обмена, костного метаболизма, формирование остеопенического синдрома у матери и плода, но и фактор риска развития артериальной гипертензии и преэклампсии у беременных из-за стимуляции секреции паратгормона или ренина: в результате увеличивается количество внутриклеточного кальция в гладкомышечной оболочке сосудов и возникает вазоконстрикция. Адекватное обеспечение кальцием способствует нормализации артериального давления, снижает риск развития преэклампсии и угрозы прерывания беременности [11].

Кофеин, являясь компонентом многих популярных продуктов (чая и кофе), широко потребляется беременными женщинами. Вызванное кофеином увеличение концентрации катехоламинов (адреналина, дофамина и серотонина) нарушает плацентарный кровоток и затрудняет трансплацентарный транспорт питательных веществ к плоду. Кофеин и его метаболиты легко проникают через плацентарный барьер, а выведение кофеина задерживается из-за незрелости печени плода [20]. Высокое потребление кофеина во время лактации приводит к повышенному содержанию в молоке метилксантинов, которые могут вызывать возбуждение ребенка [9].

Влияние кофеина на течение беременности и развитие плода во многом зависит от количества, в котором он употребляется матерью, и, предположительно, также от скорости его метаболизма в организме женщины. Недавние рекомендации Европейского органа по безопасности пищевых продуктов (EFSA) и Американского института медицины ограничили количество кофеина до 200 мг/день. Высокое потребление кофеина может привести к выкидышу, преждевременным родам и рождению недоношенного плода, но, несмотря на обширные исследования, доказательства остаются неубедительными [21, 22].

Хотя точный механизм антиоксидантного действия какао не был согласован, результаты исследований показывают, что присутствие напитка в рационе может значительно улучшить систему

окислительной защиты, благодаря оптимизации сосудистой функции, профилактике эндотелиальной дисфункции и снижению показателей резистентности к инсулину. Достаточно 30 мг 70 % какао ежедневно [6].

Дефицит витамина Е может приводить к нарушениям постимплантационного развития эмбриона вплоть до гибели. У родившихся детей отмечали аномалии головного мозга, глаз и костей скелета [7].

АНТИОКСИДАНТЫ

Во время беременности происходит усиление энергетического обмена, активация процессов тканевого дыхания. Избыточная нагрузка на компоненты митохондриальной дыхательной цепи, изменения гемодинамики и оксигенации тканей индуцируют процессы образования активных форм кислорода (АФК). Развитие окислительного стресса приводит к таким осложнениям беременности, как нарушение эмбриогенеза, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, самопроизвольный аборт, идиопатическая повторная потеря беременности, синдром задержки роста плода, гестационный сахарный диабет, врожденные пороки развития плода, железодефицитная анемия [17, 19].

Хотя некоторый окислительный стресс неизбежен во время беременности, необходим баланс между выработкой окислителей и антиоксидантов. Развивающийся плод испытывает высокие энергетические потребности из-за гиперактивного метаболизма плаценты. Супероксидные анионы, продуцируемые митохондриями плаценты, являются основным источником АФК и перекисного окисления липидов в плаценте [19].

Факторами, ответственными за перепроизводство АФК, являются ультрафиолетовое излучение, курение сигарет, алкоголь, нестероидные противовоспалительные препараты, ишемическое повреждение, хронические инфекции и воспалительные заболевания.

АФК образуются в процессе окислительной реакции дыхательной цепи митохондрий и системы ферментов цитохрома P450 (CYP) как побочные продукты нормального клеточного метаболизма. Выработка АФК опосредуется ксенорецепторами арильного углеводородного рецептора (AhR), рецептора беременной X (PXR) и конститутивного рецептора андростана (CAR). В условиях стресса клетки вырабатывают многочисленные АФК: супероксидный анион, перекись водорода и гидроксильный радикал. АФК протонируются с образова-

нием пергидроксильного радикала, который играет роль в перекисном окислении липидов и дестабилизации мембран. Если происходит истощение антиоксидантных систем, то нарушается окислительно-восстановительный гомеостаз, что приводит к окислительному стрессу и опосредованному АФК повреждению ДНК, мембран митохондрий и белков, воспалительным реакциям и повреждениям, связанным с канцерогенезом, диабетом, нейродегенерацией и старением, болезнью Крона и НЯК. Апоптотический ответ, индуцированный трансформирующим фактором роста β в фетальных гепатоцитах, опосредуется АФК. АФК также являются индуктором некроза и активатором аутофагии и играют решающую роль в качестве сигнальных молекул на протяжении всего пути гибели клеток. Существуют системы для нейтрализации АФК — антиоксидантные системы, которые состоят из ферментативных антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза (SOD) — фермент первой линии системы антиоксидантной защиты, защищающий организм беременной и плода от токсического действия супероксидного радикала, наиболее агрессивного представителя АФК; каталаза (CAT) — обезвреживание перекиси водорода; глутатионпероксидаза (GPxs); тиоредоксин (Trx), а также неферментативных антиоксидантов. Ферментативные антиоксиданты могут прямо или косвенно катализировать АФК для защиты клеток. Неферментативные антиоксиданты могут нейтрализовать окислительный стресс путем стимулирования антиоксидантного фермента или прямой обработки окислительной цепной реакции. Все они играют жизненно важную роль и в профилактике окислительного стресса.

Беременные женщины могут быть под угрозой окислительного повреждения, если диета не составляет адекватное количество антиоксидантов.

Откуда взять антиоксиданты?

В виде добавок: витамины А, С, Е; цистеин, глутатион, метионин; биофлавоноиды, селен, цинк, липоевая кислота.

Из еды: зеленые и желтые овощи и фрукты: виноград, ягоды, морковь; травы: куркума, чай, шпинат; чеснок, какао, красное мясо, почки, печень.

Антиоксиданты — эндогенные соединения: α -токоферол (витамин Е), кислота аскорбиновая (витамин С), ретинол (витамин А), β -каротин (провитамин А), убихинон (убинон).

Из жирорастворимых витаминов наибольшим антиоксидантным действием обладают токоферол, ретинол и его провитамин каротин и другие каротинсодержащие лекарственные средства и БАД. Из препаратов водорастворимых витаминов наи-

больший антиоксидантный потенциал отмечается у аскорбиновой кислоты, никотиновой кислоты и никотиамида, цианокобаламина. Токоферола ацетат участвует в процессах тканевого дыхания, синтезе гема, белков, обладает антиоксидантным антирадикальным эффектом. Аскорбиновая кислота является компонентом окислительно-восстановительных реакций и влияет на синтез гема благодаря участию в процессах всасывания железа. Коэнзим витамина В12 (цианокобаламин) оказывает анаболическим действием, активирует обмен углеводов и белков. Коэнзим витамина В1 (кокарбоксилаза) оказывает регулирующее действие на обменные процессы в организме — углеводный, жировой обмен и, прежде всего, на окислительное декарбоксилирование кетокислот (пировиноградной, α -кетоглутаровой и т. д.). Коэнзим витамина В6 (пиридоксаль5-фосфат) является коферментом энзимов, которые участвуют в обмене аминокислот (процессы декарбоксилирования, переаминирования и т. д.), принимает участие в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот.

Витамин А, или ретинол — это каротиноид, вырабатываемый в печени и образующийся в результате распада β -каротина. Он напрямую связывает пероксильные радикалы, прежде чем они распространяют перекисное окисление на липиды. Витамин С эффективен для удаления анионного супероксидного радикала, перекиси водорода, гидроксильного радикала, синглетного кислорода и реакционноспособного оксида азота. Витамин Е действует как кофактор для ферментов глутатионпероксидазы, а его присутствие во всех клеточных мембранах позволяет предположить, что он может защищать липиды от окисления. β -каротин действует совместно с витамином Е.

Наиболее важными минералами, которые обладают антиоксидантной функцией, являются селен и цинк. Они являются компонентами антиоксидантных ферментов. Цинк — это ингибитор NADPH-оксидаз, которые катализируют образование синглетного кислородного радикала из кислорода с использованием NADPH в качестве донора электронов. Цинк также является компонентом супероксиддисмутазы, которая является важным антиоксидантным ферментом, превращающим радикал синглетного кислорода в перекись водорода. Цинк индуцирует выработку металлотионеина, который является поглотителем гидроксильного радикала. Цинк также действует как эффективное противовоспалительное и антиоксидантное средство, которое ингибирует активацию NF- κ B, индуцированную TNF- α .

Антиоксидантная активность флавоноидов зависит от расположения функциональных групп на основе структуры. Как конфигурация, так и общее количество гидроксильных групп существенно влияют на механизм антиоксидантной активности. Гидроксильная конфигурация В-кольца является наиболее значимым фактором поглощения АФК.

Каротиноиды представляют собой группу природных пигментов, которые синтезируются растениями. Их антиоксидантное свойство заключается в том, что возбуждающие каротиноиды рассеивают вновь приобретенную энергию посредством серии вращательных и вибрационных взаимодействий с растворителем, возвращаясь таким образом в невозбужденное состояние и позволяя им гасить более радикальные виды. Эти вещества есть в яблоках, абрикосах, цитрусовых, бобовых, гречишных, томатах, моркови. Необходимое суточное потребление 30–50 мг [16].

Антиоксиданты применяются в комплексной терапии гестоза с целью интра- и антенатальной защиты плода.

Применение антиоксидантной терапии унитомом в сочетании с аскорбиновой кислотой и витамином Е позволяет за счет активации антиоксидантных систем предупреждать стрессовые повреждения в организме беременной женщины. Витамины оказывают положительное влияние на состояние фетоплацентарного комплекса за счет снижения активности ПОЛ и нормализации коагуляционных свойств крови, они улучшают адаптационные реакции в системе мать–плацента–плод и перинатальные исходы [18].

ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА

Физическая активность может не предотвратить гестационный диабет, но она может помочь справиться с ним и достичь низкого уровня глюкозы на 24–28 неделе в тесте толерантности к глюкозе и с меньшей вероятностью потребуются инсулин.

Упражнения поощряются во время беременности из-за многочисленных клинических преимуществ для матери и ребенка, таких как:

- профилактика гестационного диабета;
- снижение риска преждевременных родов и преэклампсии;
- снижение риска перинатальной депрессии;
- снижение риска кардиометаболических расстройств у плода и во взрослой жизни.

Упражнения во время беременности, по-видимому, полезны при беременности, осложненной гипертонией. Однако интенсивность рекомендуемых упражнений остается неясной [22].

Физическая активность во время беременности связана с минимальными рисками и приносит пользу большинству женщин, хотя могут потребоваться некоторые изменения в режиме упражнений из-за нормальных анатомических и физиологических изменений и потребностей плода. Физическая нагрузка допустима только при отсутствии акушерских или медицинских осложнений или противопоказаний. Физические упражнения могут снизить риск следующих осложнений:

- чрезмерное увеличение веса во время беременности;
- гестационный сахарный диабет;
- гестационные гипертензивные расстройства;
- преждевременные роды;
- кесарево сечение;
- недоношенный плод [23].

Безопасные виды физической нагрузки: ходьба, езда на стационарном велосипеде, аэробные упражнения, танцы, нагрузка с сопротивлением (с использованием небольших весов или эластичных лент), растяжка, плавание, аквааэробика. Достаточно 30–40 минут ежедневно или 3–4 раза в неделю.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пропаганда здорового образа жизни является краеугольным камнем в профилактике расстройств и неблагоприятных последствий как у небеременных, так и у беременных женщин. В связи с этим можно тезисно выделить следующие правила:

- обеспечение надлежащего питания и здорового образа жизни до беременности;
- дефицит питательных микроэлементов нужно распознавать и корректировать с помощью разнообразного рациона питания, потребления обогащенных продуктов и, при необходимости, добавок;
- избегать курения, употребления алкоголя или использования рекреационных наркотиков до зачатия и во время беременности;
- во время беременности каждый день делать не менее 30 минут умеренные упражнения. На более поздних сроках беременности избегать экстремальной физической нагрузки и тяжелой работы;
- в течение II и III триместра — увеличить потребление энергии в рационе примерно на 340–450 ккал в день;
- сократить воздействие ртути, мышьяка, свинца и кадмия, которые могут поступать через продукты питания и воду;
- исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 месяцев жизни ребенка;
- важные компоненты включают макроэлементы (углеводы, волокна, белки, жиры) и микро-

элементы (железо, фолат, витамин B12, витамин D, кальций, йод);

- потребности в энергии во время беременности требуют скромного увеличения на 200 ккал/день в III триместре;
- диета с высоким содержанием клетчатки и низким гликемическим индексом помогает гомеостазу глюкозы у женщин с диабетом;
- полиненасыщенные жирные кислоты могут благотворно увеличить продолжительность беременности и снизить риск преждевременных родов;
- повышенная уязвимость к дефициту железа возникает в III триместре, и для подготовки к внутриутробной кровопотере требуются богатые запасы;
- роль добавок витаминов С и Е в снижении фетоплацентарной недостаточности требует дальнейших исследований;
- добавки кальция снижают развитие гипертонических расстройств беременности;
- дефицит витамина D связан с рождением недоношенного плода, преждевременными родами, гестационным сахарным диабетом и преэклампсией;
- появляются потенциальные преимущества добавок йода;
- ожирение и чрезмерное увеличение веса при беременности связаны с неблагоприятными исходами для матери и плода [21].

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Анализ фактического питания женщин в период беременности и лактации в современных условиях в Российской Федерации / М. В. Гмошинская, Е. А. Пырьева, Н. А. Красавина и др. // Актуальные вопросы педиатрии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 08 апреля 2017 года. Пермь: Книжный формат, 2017. С. 43–47. EDN YTQZQT.
2. Прохорова О.В. Питание и дефицит цинка при беременности: обзор литературы / О. В. Прохорова, А. А. Олина // Научные результаты биомедицинских исследований. 2020. Т. 6. № 4. С. 546–560. DOI 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-10. EDN BSQOYV.
3. Корчагина Е.В. Анализ образа жизни, питания и социально-гигиенических факторов в развитии нарушений беременности / Е. В. Корчагина // Школа Науки. 2019. № 13(24). С. 10–14. EDN MRDOHQ.
4. Подилякина Ю.С. Значение прегравидарной подготовки в формировании здорового поколения / Ю. С. Подилякина, Д. Б. Кулов, Ж. Т. Амирбекова // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020. № 2. С. 15–18. EDN CIDMEL.
5. Состояние нутритивного статуса женщины как одного из механизмов фетального программирования / С. В. Орлова, В. М. Коденцова, Е. А. Никитина и др. // Медицинский алфавит. 2020. № 26. С. 6–11. DOI 10.33667/2078-5631-2020-26-6-11. EDN GAPOBG.
6. Di Renzo GC, Brillo E, Romanelli M, et al. Potential effects of chocolate on human pregnancy: a randomized controlled trial, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012;25: 10,1860–1867. DOI: 10.3109/14767058.2012.683085.
7. Рахимова З.К. Микронутриенты в питании беременных и женщин, кормящих грудным молоком / З. К. Рахимова, Н. Р. Сапарбаева, З. А. Дусчанова // Новый день в медицине. 2020. № 2(30). С. 202–205. EDN LVTPSB.
8. Громова О.А. Обзор рекомендаций Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) по питанию в подростковом, прегравидарном и послеродовом периодах «Питание прежде всего» / О. А. Громова // Медицинский алфавит. 2021. № 8. С. 14–24. DOI 10.33667/2078-5631-2021-8-14-24. EDN PJZMPI.
9. Потребность женщины в микро- и макронутриентах и их влияние на течение беременности / Н. М. Подзолкова, И. Н. Захарова, Т. Э. Боровик и др. // Фарматека. 2016. № 3(316). С. 39–46. EDN VUDVSV.
10. Образ жизни и пищевые пристрастия современных беременных женщин по данным анонимного опроса / Е. А. Турганова, Е. А. Марченко, Л. Д. Сорокина, А. Н. Завьялова // Медицина: теория и практика. 2021. Т. 6. № 3. С. 18–27. EDN GJNB DL.
11. Питание и нутритивная поддержка во время беременности / Е. И. Кравцова, И. И. Куценко, И. О. Боровиков, С. К. Батмен // РМЖ. Мать и дитя. 2020. Т. 3. № 4. С. 233–241. DOI 10.32364/2618-8430-2020-3-4-233-241. EDN QJCOZK.
12. Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации / О. Л. Лукьянова, Т. Э. Боровик, А. К. Батурин и др. // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15. № 6. С. 625–630. DOI 10.15690/vsp.v15i6.1661. EDN XEHOOR.
13. Danielewicz H, Myszczyzyn G, Dębińska A, et al. Diet in pregnancy-more than food. Eur J Педиатр. 2017 Декабрь; 176(12):1573–1579. DOI: 10.1007/s00431-017-3026-5. Epub 2017. 3 ноября. PMID: 29101450; PMCID: PMC5682869.
14. Yisahak SF, Hinkle SN, Mumford SL, et al. Vegetarian diets during pregnancy, and maternal and neonatal outcomes. Int J Epidemiol. 2021 Mar 3;50(1):165–178. DOI: 10.1093/ije/dyaa200. PMID: 33232446; PMCID: PMC7938506.

15. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*. 2019 Feb 20;11(2):443. DOI: 10.3390/nu11020443. PMID: 30791647; PMCID: PMC6413112.

16. He L, He T, Farrar S, et al. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(2):532–553. DOI: 10.1159/000485089. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29145191.

17. Состояние системы антиоксидантной защиты и цитокиновый профиль крови в различные сроки физиологически протекающей беременности / И. И. Павлюченко, О. С. Безрукова, В. Я. Зобенко и др. // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020. Т. 10. № 2. С. 40–47. DOI 10.37279/2224-6444-2020-10-2-40-47. EDN QDDBER.

18. Кек А.В. Использование антиоксидантов и антигипоксантов витаминной природы в акушерстве и гинекологии / А. В. Кек, Т. А. Лобаева // Медицинский алфавит. 2017. Т. 4. № 37(334). С. 47–49. EDN QIZQVN.

19. Hussain T, Murtaza G, Metwally E, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Balance in Pregnancy. *Mediators Inflamm*. 2021 Sep 27;2021:9962860. DOI: 10.1155/2021/9962860. PMID: 34616234; PMCID: PMC8490076.

20. Wierzejska R, Jarosz M, Wojda B. Caffeine Intake During Pregnancy and Neonatal Anthropometric Parameters. *Nutrients*. 2019 Apr 9;11(4):806. DOI: 10.3390/nu11040806. PMID: 30970673; PMCID: PMC6520888.

21. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Oct;131 Suppl 4:S213–53. DOI: 10.1016/S0020-7292(15)30034-5. PMID: 26433230.

22. Chawla S, Anim-Nyame N. Advice on exercise for pregnant women with hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Mar;128(3):275–9. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.09.024. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25480390.

23. ACOG Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6):e135–e142. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001214. PMID: 26595585.

Информация об авторах:

Новикова Наталья Юрьевна, студент 6 курса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Цибизова Валентина Ивановна, к.м.н., врач акушер-гинеколог НИИ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии, врач отделения функциональной ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малушко Антон Викторович, врач акушер-гинеколог, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ ЛОКБ.

Authors information:

Novikova Natalya Yu., 6th year Student, Mechnikov North-Western State Medical University;

Tsibizova Valentina I., MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatiana M., MD, Dr Sci Med, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Malushko Anton V., MD, Obstetrician-Gynecologist, State budgetary health care institution Leningrad Regional Clinical Hospital.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 618.33:575

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Кучукова О. И.^{1, 2}, Цибизова В. И.², Первунина Т. М.²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская поликлиника № 63», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кучукова Ольга Игоревна,
ГБУЗ «Городская поликлиника № 63»,
Приозерское шоссе, 18, к. 1,
Санкт-Петербург, Россия, 194362.
E-mail: zolotova995@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.02.2023
и принята к печати 27.02.2023.

РЕЗЮМЕ

Маловесность к гестационному сроку и задержка развития плода (ЗРП) — ведущие причины перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время установлено, что ЗРП — позднее проявление нарушения инвазии и роста плаценты. Доказано, что изменение концентрации материнских маркерных белков при проведении биохимического скрининга в 11⁺⁰–13⁺⁶ недель гестации помогает выделить группу беременных с высоким риском аномального кариотипа. Отмечено, что отклонения в концентрации маркерных сывороточных белков у хромосомно и морфологически нормальных плодов ведут к акушерским осложнениям, таким как выкидыш, ЗРП, маловесность к сроку гестации, преэклампсия, преждевременные роды. Данный обзор имеет прогностическую ценность для выявления беременных женщин с высокими рисками по развитию ЗРП на основании результатов комбинированного первого скрининга с оценкой материнских маркерных сывороточных белков.

Ключевые слова: ассоциированный с беременностью протеин А (РАРР-А), задержка развития плода, маркерные сывороточные белки.

Для цитирования: Кучукова О.И., Цибизова В.И., Первунина Т.М. Биохимические маркеры первого триместра в прогнозировании акушерских осложнений. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(2):93-97. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-93-97.

BIOCHEMICAL MARKERS OF THE FIRST TRIMESTER SCREENING IN PREDICTING OBSTETRIC COMPLICATIONS

Kuchukova O. I.^{1,2}, Tsibizova V. I.², Pervunina T. M.²

¹ City Polyclinic 63, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kuchukova Olga I.,
City Polyclinic 63,
Priozerskoe highway, 18/1,
Saint Petersburg, Russia, 194362.
E-mail: Zolotova995@yandex.ru

Received 15 February 2023; accepted
27 February 2023.

ABSTRACT

Small for gestational age and fetal growth restriction (FGR) are the leading causes of perinatal morbidity and mortality. It has been established that FGR may be a late manifestation of impaired invasion and growth of the placenta. It has been proven that a change in the maternal biochemical marker's concentration during first-trimester screening at 11⁺⁰–13⁺⁶ weeks of gestation helps to identify pregnant women with a high risk of abnormal karyotype. The deviations in the maternal marker's concentration in chromosomally and morphologically normal fetuses are associated with various obstetric complications, such as miscarriage, FGR, pre-eclampsia, and preterm birth. This review has predictive value in identifying pregnant women at high risk of developing FGR based on the results of a combined first screening.

Key words: fetal growth restriction, maternal marker's, PAPP-A.

For citation: Kuchukova OI, Tsibizova VI, Pervunina TM. Biochemical markers of the first trimester screening in predicting obstetric complications. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):93-97. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-93-97.

Нарушения внутриутробного роста и развития плода в настоящее время являются одной из актуальных проблем в акушерстве и ультразвуковой диагностике. Значимость данной патологии определяется высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности как среди доношенных, так и среди недоношенных детей.

Репродуктивные потери и затраты на постнатальное лечение детей с задержками развития причиняют значительный социальный и экономический ущерб.

Комбинированный скрининг первого триместра направлен на выявление плодов с хромосомными аномалиями, пороками развития, а также женщин высокой группы риска по преэклампсии и внутриутробной задержке развития плода. Скрининг включает в себя проведение ультразвукового исследования и биохимического анализа крови в установленные сроки (11⁺⁰–13⁺⁶ недель беременности) с определением в крови материнских маркерных сывороточных белков — ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А) и свободной субъединицы b-фракции хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ).

Результаты материнских маркеров первого скрининга выражают не в абсолютных числах, а в МоМ (англ. multiples of median — значение, кратное медиане, то есть показатель того, насколько индивидуальный результат теста отклоняется от медианы). Референсными значениями для медиан являются показатели от 0,5 до 2,0 МоМ [1].

РАРР-А относится к металлопротеиназам, содержащим в своей структуре цинк [2]. РАРР-А в минимальных концентрациях присутствует в крови у мужчин и небеременных женщин. Во время беременности он в больших количествах вырабатывается клетками соединительной ткани в наружном слое плаценты и в децидуальной оболочке и выявляется в материнском кровотоке в виде высокомолекулярной белковой фракции. Фермент РАРР-А способен отщеплять от инсулиноподобного фактора роста белковые фрагменты и повышать его биологическую активность, опосредуя инвазию трофобласта в децидуальную оболочку, а также регулировать транспорт глюкозы и аминокислот в ворсинах хориона, благодаря чему обеспечивается полноценный рост и развитие плаценты [2, 3].

РАРР-А в сыворотке крови матери определяется в первые дни после имплантации. При этом его уровень прогрессивно повышается с гестационным возрастом, удваиваясь каждые 3–4 дня в течение первых 12 недель беременности. Концентрация РАРР-А достигает максимального уровня к концу третьего триместра беременности [4].

Снижение концентрации РАРР-А при биохимическом скрининге характерно для синдромов Дауна, Эдвардса, Патау, Корнелии де Ланге, выкидыша, аномальной функции плаценты, преждевременных родов, маловесности к гестационному сроку, ЗРП, преэклампсии [2].

β-ХГЧ — гликопротеин, продуцируемый хорионом [2]. β-ХГЧ связывается с рецепторами лютеинизирующего гормона, обуславливая биологический эффект: он оказывает воздействие на синтез прогестерона, имплантацию эмбриона, дифференцировку цитотрофобласта, рост матки, ангиогенез, развитие органов плода, обладает иммуносупрессивными свойствами [5].

Повышение β-ХГЧ в сыворотке крови выше верхней границы нормы при биохимическом скрининге характерно для таких состояний, как сахарный диабет или неправильно установленный срок беременности, трисомия 21, резус-конфликт, многоплодие, преэклампсия, трофобластическая болезнь. Снижение β-ХГЧ характерно для трисомий по 13 и 18 хромосомам у плода, эктопической беременности, угрозы прерывания беременности, неразвивающейся беременности, ЗРП [2].

Н. А. Черепанова с коллегами отметили, что снижение концентрации РАРР-А и повышение или снижение свободной β-ХГЧ в крови женщины в 10–14 недель беременности с вероятностью 63–72 % сигнализируют о наличии хромосомной патологии у плода [6].

Крайне низкое содержание маркерных сывороточных белков РАРР-А и β-ХГЧ отмечается при внематочной беременности [7].

Т. А. Заманская и соавторы установили, что физиологическому течению беременности свойственны односторонние изменения данных материнских сывороточных маркеров: низким концентрациям РАРР-А соответствуют низкие уровни β-ХГЧ, высокие уровни РАРР-А сопровождаются повышением содержания β-ХГЧ. Разносторонние изменения РАРР-А и β-ХГЧ позволяют прогнозировать осложненное течение беременности [8].

Отмечено, что отклонения от средних величин (медиан) маркерных сывороточных белков, при неизменном кариотипе у плода, в значительном проценте случаев ассоциированы с различными акушерскими осложнениями или с нарушениями развития, не связанными с хромосомными аномалиями [9].

Ю. А. Николаева с коллегами привели данные о том, что повышенный уровень РАРР-А достоверно чаще встречался у женщин с наличием патологии сердечно-сосудистой системы, чем в норме, а также у женщин, имевших скрытые инфекции [9].

Наиболее неблагоприятным является сочетание сниженного PAPP-A и повышенного уровня β -ХГЧ. Именно при таком сочетании маркерных сывороточных белков в первом триместре, когда проводится стандартный комбинированный скрининг для выявления женщин групп высокого риска по хромосомной патологии у плода, вероятность последующей ЗРП особенно велика [9].

В проведенном исследовании А. Н. Маркеловой и соавторов у всех пациенток с повышенным содержанием β -ХГЧ, по данным доплерометрии в сроки 28–32 недели беременности, были выявлены нарушения кровотока в системе мать–плацента–плод [2]. В свою очередь, стойкие нарушения маточно-плацентарного кровообращения негативно сказываются на росте и развитии плода и в итоге приводят к задержке его развития.

А. Н. Маркелова и соавторы установили, что у пациенток, имевших снижение концентрации PAPP-A в первом триместре, риск развития ЗРП увеличивается в 2,2 раза по сравнению с популяционным [2]. Исследование Salvig J. D. и коллег подтверждает, что значения PAPP-A ниже 0,30 МоМ связаны с почти в два раза большим риском снижения скорости роста плода ниже 10-го перцентиля, чем более высокие значения PAPP-A. Также авторы опубликовали данные о том, что более низкие уровни PAPP-A связаны не только с низкой массой тела при рождении в доношенный срок, но и с медленным ростом плода до 20-й недели гестации [10].

Интересные выводы были сделаны после анализа данных Varret и соавторов. Риск рождения ребенка с низкой массой тела при рождении возрастал в 4,1 раза при значениях МоМ PAPP-A < 0,3, риск преждевременных родов — в 2,9 раза, риск прерывания беременности — в 5 раз [11]. Петерсон с коллегами в 2008 году опубликовали результаты своего исследования, демонстрирующие положительную корреляцию между значениями PAPP-A и массой тела при рождении. Значения PAPP-A < 10-го, 5-го и 1-го перцентилей повышали вероятность рождения ребенка с низкой массой тела в 2,0, 2,4 и 9,3 раза соответственно, в то время как значения PAPP-A > 90-го перцентиля увеличивали вероятность рождения ребенка с массой тела при рождении > 4 500 г в 2,9 раза [12]. Данные Fox N. S. и коллег подтверждают, что высокие значения PAPP-A ($\geq 3,0$ МоМ) связаны со скоростью роста плода выше 90-го перцентиля [13].

Наибольшее значение имеет сочетание снижения PAPP-A с патологическими показателями доплерометрии в маточных артериях в сроки 11⁺₀–13⁺₆ недель беременности, что повышает диагно-

стическую значимость прогнозирования развития преэклампсии и ЗРП в 3–4 раза [6].

Lin и коллеги показали, что уровни PAPP-A повышаются при преэклампсии, а более поздние исследования установили, что изменения были наиболее заметными при тяжелых стадиях преэклампсии, а повышение PAPP-A предшествовало появлению гипертензии и альбуминурии [14].

Подтверждено, что сывороточные уровни PAPP-A у матерей с сахарным диабетом ниже в первом триместре, что необходимо учитывать при интерпретации результатов биохимического пренатального скрининга [15].

Доказано, что курение отрицательно влияет на внутриутробный рост плода во время беременности и способствует низкой массе тела при рождении, а PAPP-A в первом триместре беременности у курящих женщин ниже, чем у некурящих [16, 17]. Данный аспект необходимо учитывать при оценке полученных данных скрининга первого триместра. Однако, по мнению других авторов, существует небольшая статистически значимая связь между курением и скоростью роста плода [10].

ВЫВОД

Таким образом, в соответствии с проанализированным материалом, мы делаем вывод, что изменение концентрации маркерных сывороточных белков может иметь прогностическую ценность для раннего выявления плодов с задержкой развития и низкой массой тела при рождении. Клиническая польза изменения концентраций биохимических маркеров у хромосомно и морфологически нормальных плодов требует дальнейших исследований. В будущем дополнительные данные о роли PAPP-A и β -ХГЧ помогут улучшить понимание функции данных белков в первые недели беременности и усовершенствовать программы перинатальной помощи беременным женщинам.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Цибизова В.И. и др. Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть I: сравнительный анализ сывороточных белков PAPP-A и β -ХГЧ при беременности, наступившей спонтанно или в результате экстракорпорально-

го оплодотворения // Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. Т. 14. № 1. С. 25–33.

2. Маркелова А.Н., Мурадян М.М., Павленко К.И. Оценка возможности использования показателей биохимического скрининга с целью диагностики развития осложнений беременности // VII Международная научная конференция «Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2019)»: сборник статей. Пенза: Изд-во ПГУ. 2019. С. 309–13.

3. Рябова Е.С. Уровень PAPP-A в I триместре и исход беременности у первородящих / Е. С. Рябова, Л. М. Бадалова // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 4. С. 131–136.

4. Медведев М.В. Обмен опытом. Прогноз и предупреждение преэклампсии и замедления роста плода в 11–14 недель беременности: анализ 1001 наблюдения / М. В. Медведев, Н. А. Алтынник, П. В. Князев // Пренатальная диагностика. 2018. Т. 17, № 3. С. 261–266.

5. Laurence A. hCG, the wonder of today's science // Reprod. Biol. Endocrinol. 2012. Vol. 10. e24.

6. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин / Н. А. Черепанова, Р. С. Замалева, Л. И. Мальцева и др. // Практическая медицина. Акушерство и гинекология. 2016. № 1 (93). С. 63–67.

7. Тиллаева Ш.З. Биохимические методы пренатальной скрининг-диагностики / Ш. З. Тиллаева, Д. Боймуродова // Мировая наука. 2019. № 11(32). С. 319–321.

8. Заманская Т.А., Евсеева З.П., Евсеев А.В. Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. М., 2009. № 3. С. 14–18.

9. Николаева Ю.А., Кашеева Т.К., Баранов В.С. Значение маркерных сывороточных белков для прогноза патологии течения беременности и состояния новорожденного // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. 61. № 3. С. 94–103.

10. Salvig JD, et al. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20 // Prenatal diagnosis. 2010. Vol. 30. № 6. P. 503–508.

11. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. Prenatal Diagnosis. 2008; 28(1): 28–35.

12. Diagnostic validity of a marker model of first trimester in pregnancy in prediction of birth weight / S. Vujovic, A. Šćepanovic, M. Terzic, M. Djurovic. 2022. Vol. 79, No. 2. P. 107–114.

13. Fox NS, Shalom D, Chasen ST. Second-trimester fetal growth as a predictor of poor obstetric and

neonatal outcome in patients with low first-trimester serum pregnancy-associated plasma protein-A and a euploid fetus. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2009; 33(1): 34–38.

14. Lin T-M, Halbert SP, Kiefer D, et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1974; 118(2): 223–236. (Chard T, et al. Other Placental Proteins // Placental Function Tests. 1982. С. 70–82).

15. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects // Bratislavske lekarske listy. 2002. Vol. 103. № 6. P. 194–205.

16. Pakniat H. Relationship between low PAPP-A levels and preterm delivery / H. Pakniat, K. Elmizadeh, N. Senobari. 2019. Vol. 29, No. 175. P. 57–64.

17. Влияние курения табака на течение беременности и перинатальные исходы: анализ результатов регистра беременных БЕРЕГ / Р. И. Стрюк, Э. Э. Локшина, О. В. Крикунова и др. // Лечебное дело. 2022. № 2. С. 79–84. DOI 10.24412/2071-5315-2022-12810.

Информация об авторах:

Кучукова Ольга Игоревна, врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская поликлиника № 63»; младший научный сотрудник НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цибизова Валентина Ивановна, врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Kuchukova Olga I., Ultrasonologist, MD, City Polyclinic 63; Eldest scientific worker of Scientific Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Tsibizova Valentina I., Doctor, Departments of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatiana M., PhD, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.127-053.71:796.071

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У СПОРТСМЕНА, ПРОТЕКАВШАЯ ПОД МАСКОЙ СПОРТИВНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ. РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Леонтьева И. В., Пресова В. В.

Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева», Москва, Россия

Контактная информация:

Леонтьева Ирина Викторовна,
НИКИ педиатрии им. акад.
Ю. Е. Вельтищева,
РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
ул. Талдомская, 2, Москва, Россия, 125412.
E-mail: lirina2006@mail.ru

Статья поступила в редакцию 06.03.2023
и принята к печати 20.03.2023.

РЕЗЮМЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — тяжелое заболевание сердца, характеризующееся высокими показателями внезапной смертности, особенно у лиц молодого возраста. Оптимизация тактики лечения детей с ГКМП с целью улучшения прогноза остается одной из актуальных задач кардиологии. Представлено клиническое наблюдение юноши 15 лет с умеренной гипертрофией миокарда и асимптоматичным течением ГКМП, в связи с чем заболевание длительно не диагностировалось. Мальчик занимался профессиональным спортом, в ходе соревнования он внезапно потерял сознание, возникла клиническая смерть. Только своевременные реанимационные мероприятия позволили сохранить жизнь пациенту. Была проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора в качестве вторичной профилактики ВСС (1 класс показаний). Подчеркивается важность своевременного обследования асимптоматичных спортсменов с гипертрофией миокарда для дифференциальной диагностики между ГКМП и ремоделированием миокарда на фоне интенсивных физических нагрузок («сердце атлета»). Показана важность решения вопроса о недопустимости интенсивных физических нагрузок даже при асимптоматичном течении ГКМП. Установлено, что интенсивные спортивные нагрузки выступают триггером остановки сердца у пациентов с ГКМП. Ретроспективный расчет риска ВСС на основании HCM risc-SDD calculator (калькулятора риска ВСС при ГКМП) показал 3,19 %, что соответствовало низкому риску. Подчеркивается возможность ВСС у пациентов с ГКМП даже при расчетном низком риске, что требует дальнейших исследований по поиску предикторов неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, вторичная профилактика внезапной сердечной смерти, гипертрофическая кардиомиопатия, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, спортивное ремоделирование.

Для цитирования: Леонтьева И.В., Пресова В.В. Гипертрофическая кардиомиопатия у спортсмена, протекавшая под маской спортивного ремоделирования. Вторичная профилактика внезапной сердечной смерти. Разбор клинического случая. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):98-106. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-98-106.

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN AN ATHLETE, OCCURRING UNDER THE MASK OF SPORTS REMODELING. SECONDARY PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH. ANALYSIS OF A CLINICAL CASE

Leontyeva I. V., Presova V. V.

Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishchev, Moscow, Russia

Corresponding author:

Leontyeva Irina V.,
Scientific Research Clinical Institute of
Pediatrics named after Academician
Yu. E. Veltishchev, N. I. Pirogov RNIMU,
Taldomskaya str., 2, Moscow, Russia, 125412.
E-mail: lirina2006@mail.ru

Received 06 March 2023; accepted
20 March 2023.

ABSTRACT

HCMP is a severe heart disease characterized by high rates of sudden mortality, especially in young people. Optimization of the tactics of treatment of children with HCMP in order to improve the prognosis remains one of the urgent tasks of cardiology. A clinical case of a 15-year-old boy with moderate myocardial hypertrophy and an asymptomatic course of HCMP is presented, in connection with which the disease was not diagnosed for a long time. The boy was engaged in professional sports, during the competition he suddenly lost consciousness, clinical death occurred. Only timely resuscitation measures allowed to save the patient's life. Implantation of a cardioverter defibrillator was performed as a secondary prevention of SCD (class 1 indications). The importance of timely examination of asymptomatic athletes with myocardial hypertrophy for differential diagnosis between HCMP and myocardial remodeling against the background of intense physical exertion ("athlete's heart") is emphasized. The importance of solving the issue of the inadmissibility of intense physical exertion, even with an asymptomatic course of HCMP, is shown. It should be remembered that it has been established

that intense sports loads act as a trigger for cardiac arrest in patients with HCM. Retrospective calculation of SCD risk based on HCM risk-SDD calculator/The BCC risk calculator at HCM showed 3.19 %, which corresponded to a low risk. The possibility of SCD in patients with HCM is emphasized, even with an estimated low risk, which requires further research to find predictors of an unfavorable outcome.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, implantation of a cardioverter defibrillator, secondary prevention of sudden cardiac death, sports remodeling, sudden cardiac death.

For citation: Leontyeva IV, Presova VV. Hypertrophic cardiomyopathy in an athlete, occurring under the mask of sports remodeling. Secondary prevention of sudden cardiac death. Analysis of a clinical case. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):98-106. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-98-106.

Список сокращений: АД — артериальное давление, ВА диссоциация — вентрикулоатриальная диссоциация, ВВФСУ — время восстановления функции синусового узла, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТПЖ — выходной тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КВВФСУ — скорректированное время восстановления синусового узла, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ТВ — точка Венкебаха, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭКГ — электрокардиография, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭРП АВ — эффективный рефрактерный период атрио-вентрикулярного узла, ЭРП ПЖ — эффективный рефрактерный период правого желудочка, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда, с частым развитием градиента обструкции в выходном тракте левого желудочка, реже правого, не связанное с повышением нагрузки давле-

нием при врожденных пороках сердца, артериальной и легочной гипертензии [1, 2]. На долю ГКМП приходится 42 % случаев среди других форм кардиомиопатий у детей [3–5]. Распространенность ГКМП среди взрослых по данным эхокардиографического скрининга колеблется в пределах 0,02–0,23 %, при этом во всех исследованиях установлена более высокая частота заболевания среди лиц молодого возраста до 25 лет. ГКМП чаще выявляется у мужчин по сравнению с женщинами [1, 2]. У детей эпидемиологические популяционные исследования с использованием эхокардиографии не проводились. Представленность ГКМП, диагностированной на основании клинических проявлений, в популяции детей составляет 2,9 на 100 000 [5]. Ежегодная частота новых случаев заболевания колеблется от 3 до 5 на 1 000 000 детского населения в год [3, 5].

ГКМП относится к наиболее коварной форме кардиомиопатий, так как в течение долгого времени может протекать бессимптомно, что приводит к запоздалой диагностике, и внезапная сердечная смерть (ВСС) в ряде случаев становится ее первым и последним проявлением [1–4, 6]. По данным исследований, проведенных среди взрослых больных с ГКМП, частота случаев ВСС варьирует от 1,8 до 18 %. При этом показатели смертности среди мужчин гораздо выше, чем у женщин [1]. Ежегодные показатели смертности среди детей с ГКМП в исследованиях 10–20 летней давности достигали 7 % [6], что было сопоставимо с показателями ВСС среди взрослых пациентов с выраженными

клиническими проявлениями заболевания — 6 % [1]. Вместе с тем, согласно последним исследованиям, внедрение в клиническую практику имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов с целью первичной и вторичной профилактики ВСС при ГКМП позволило снизить ежегодную частоту ВСС до 1 % [7]. Частота ВСС при ГКМП наиболее высока среди детей и лиц молодого возраста (до 30 лет) по сравнению с более старшими пациентами [1, 2, 7]. По данным крупного когортного исследования, включившего 4 591 пациента с ГКМП в возрасте от 20 до 70 лет, было установлено, что смертность у пациентов молодого возраста с ГКМП (20–29 лет) была более чем в 4 раза выше в сравнении с общей популяцией [8].

При асимптомном течении ГКМП заболевание длительное время может остаться недиагностированным. При этом нередко подростки занимаются спортом, достигая высоких результатов, неудивительно, что ГКМП является самой частой причиной ВСС среди молодых спортсменов [9]. По данным крупного метаанализа 34 исследований, посвященных проблеме ВСС, в котором проведен анализ 5 060 наблюдений лиц, внезапно умерших в возрасте моложе 35 лет (из них 2 890 спортсменов и 2 170 не спортсменов), было продемонстрировано, что за последние 10 лет ГКМП стала наиболее распространенной причиной ВСС у молодых спортсменов [10].

Учитывая высокий риск развития аритмогенной ВСС при ГКМП, основной стратегией профилактики летальности является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Профилактика ВСС с помощью имплантации ИКД подразделяется на первичную в группах высокого риска по ВСС и вторичную у пациентов, перенесших остановку сердца [1, 2, 7]. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ГКМП, абсолютным показанием для имплантации ИКД является наличие предотвращенной (абортированной) сердечной смерти или спонтанной постоянной желудочковой тахикардии, класс рекомендаций I [1]. Если у пациента стратифицирован средний риск возникновения ВСС (два и более факторов риска), то имплантация ИКД показана, при этом класс рекомендаций II A. При наличии одного фактора риска ВСС у больного с ГКМП показания к имплантации ИКД должны тщательно взвешиваться, учитывая риск и пользу от вмешательства. Класс рекомендаций II B [1]. Стратификация риска проводится на основании оценки наличия у пациента основных и дополнительных факторов риска. К основным (главным) факторам риска ВСС относятся: 1) прерванный эпизод остановки сердца (фибрил-

ляция желудочков) и/или постоянная мономорфная желудочковая тахикардия; 2) случаи ВСС от ГКМП в семейном анамнезе; 3) синкопе неустановленной причины; 4) экстремальная гипертрофия стенок левого желудочка (толщина стенки ≥ 30 мм); 5) непостоянная желудочковая тахикардия по данным 24-часового суточного ЭКГ мониторинга; 6) неадекватный ответ артериального давления (АД) на физическую нагрузку (снижение АД). Вероятными факторами риска являются: фибрилляция предсердий, ишемия миокарда, обструкция выводного тракта левого желудочка, интенсивная физическая нагрузка, генетические мутации высокого риска, молодой возраст пациентов, увеличение левого предсердия [1]. К группе низкого риска по ВСС относятся пациенты, не имеющие факторов риска. В руководстве по диагностике и лечению ГКМП Европейского общества кардиологов представлена специальная математическая модель для количественной оценки риска внезапной сердечной смерти. При этом классифицируется низкий (менее 4 %), средний (от 4 до 6 %) и высокий риск (более 6 %) развития ВСС. При высоком риске ВСС имплантация ИКД обязательна, при среднем — возможна, при низком — не показана [1]. Существенным ограничением является возможность ее использования только для пациентов старше 16 лет. Вместе с тем, даже при отсутствии больших факторов риска у пациентов с ГКМП может возникнуть ВСС. Так, по данным Maon B. [7], у 20 % больных с ГКМП и ВСС не было больших факторов риска, соответственно, предварительно стратифицировался низкий риск.

Продолжается дискуссия о возможности переноса этих рекомендаций на детей с ГКМП [3, 7]. До недавнего времени для оценки прогноза у детей использовались хорошо описанные факторы риска ВСС взрослых пациентов. Однако в последнее десятилетие пришли к выводу, что необходима трансформация используемых факторов риска в педиатрической популяции для оценки 5-летнего риска ВСС. И, наконец, в 2019 году была разработана модель прогнозирования риска ВСС при ГКМП у детей (HCM Risk-Kids) на основании данных 1 024 пациентов до 16 лет с ГКМП. В качестве предикторов рассматривались возраст на момент постановки диагноза, документированная неустойчивая желудочковая тахикардия, синкопе неясной этиологии, толщина МЖП (Z-фактор), конечно-диастолический размер задней стенки левого желудочка (Z-фактор), размер ЛП (Z-фактор), пиковый градиент давления выходного тракта левого желудочка. У детей, в отличие от взрослых, семейный анамнез ВСС и неадекватная реакция АД на физи-

ческую нагрузку не оказывали значимого влияния на прогноз [11]. Валидация данной модели была проведена в международном многоцентровом когортном исследовании в 2020 году (PRIMaCY) (было включено 572 пациента до 18 лет). В отличие от взрослых градиент выходного тракта левого желудочка имел отрицательную корреляцию с ВСС, семейный анамнез по ВСС не имел клинического значения и не был отнесен к факторам риска ВСС. Предсказательная ценность данной модели была высока, составив 76 % [12, 13].

Причины ГКМП гетерогенны, особенно в детском возрасте. В 50 % случаев заболевание ассоциировано с мутациями в генах *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2* и *MYL3*, кодирующих саркомерные белки миокарда. Наиболее часто ГКМП возникает при мутациях в генах *MYBPC3* и *MYH7*, кодирующих миозин-связывающий белок С и тяжелую цепь β -миозина соответственно [1, 14–19]. В 10 % случаев ГКМП у детей заболевание развивается на фоне метаболических нарушений, возникающих в результате мутаций генов белков несаркомерного комплекса, следствием чего является отложение продуктов метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов. К таким заболеваниям относятся болезнь Данаона, Помпе, Кори, Фабри, амилоидоз [1, 14–16, 19]. В детском возрасте гораздо чаще по сравнению со взрослыми встречается ГКМП (до 7 %), ассоциированная с синдромальными формами, в основе которых лежат мутации в генах, кодирующих белки Рас-митоген активированной протеинкиназы (Ras/mitogen activated protein kinase, MAPK) [14–16].

Установлено, что пациенты с ГКМП и саркомерными мутациями были более подвержены ВСС. Убедительно продемонстрировано, что генетические факторы влияют на частоту нарушений ритма и проведения при ГКМП. Так, по данным крупного метаанализа, включающего 7 675 пациентов с ГКМП, нарушение проводящей системы сердца, частота возникновения желудочковых аритмий была выше у пациентов с мутациями в гене *MYH7* по сравнению с *MYBPC3* [20].

Мы хотим представить клиническое наблюдение юноши 15 лет с асимптоматичным течением ГКМП, в связи с чем заболевание длительно не диагностировалось. Мальчик занимался профессиональным спортом, в ходе соревнования он внезапно потерял сознание, возникла клиническая смерть. Только своевременные реанимационные мероприятия позволили сохранить жизнь пациенту. Была проведена имплантация кардиовертера-дефибрилятора в качестве вторичной профилактики ВСС.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Семейный анамнез отягощен — у отца ГКМП с благоприятным течением, терапии не получает. В прошлом занимался спортом, имеет первый взрослый разряд.

Анамнез заболевания

Ребенок с 6 лет начал заниматься спортом — волейболом. Впервые осмотрен кардиологом, и выполнена ЭхоКГ в возрасте 7 лет — возрастная норма. В дальнейшем регулярно проходил медицинские осмотры для допуска к занятиям спортом. Впервые гипертрофия миокарда выявлена в возрасте 10 лет, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) составила 12 мм (3,1z score). Дальнейшее дообследование не назначалось. В ходе динамического наблюдения, в возрасте 12 лет толщина МЖП в пределах нормы, выставлен диагноз «спортивное ремоделирование», ребенок допущен к занятиям спортом в прежнем объеме. Пациент на несколько лет выпал из поля зрения специалистов и не проходил обследование. Летом 2021 года (возраст 15 лет) у мальчика впервые появились жалобы на усталость, слабость, сонливость. По результатам ЭхоКГ выявлена гипертрофия миокарда ТМЖП — 16,5 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) — 11,8 мм (2,81z score), рекомендовано обследование в специализированном центре, однако рекомендаций по ограничению или отводу от занятий спортом не получено. Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ). С сентября месяца ребенок начал активно тренироваться.

26 сентября 2021 года во время тренировки на фоне эмоционального стресса ребенок внезапно упал (из положения стоя), зафиксирована остановка сердца, тренер вызвал скорую медицинскую помощь (СМП) и незамедлительно приступил к сердечно-легочной реанимации. Бригада СМП приехала через 5 минут, зафиксировала остановку сердца, при записи ЭКГ отмечена фибрилляция предсердий. Произведена дефибрилляция с помощью кардиовертера-дефибриллятора, ритм восстановился. Ребенок интубирован, переведен на ИВЛ, госпитализирован в отделение реанимации ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ Святого Владимира ДЗМ». После восстановления сознания выявлены слуховые и зрительные галлюцинации. По данным ЭКГ от 27.09.2021: синусовый ритм с ЧСС 79–83 уд/мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, отклонение ЭОС вправо, признаки повышения электрической активности левого предсердия, выраженные неспецифические нарушения процессов реполяри-

зации в миокарде желудочков. По данным ЭхоКГ: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) — 62 мм; конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) — 28 мм; конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО) — 194 мл; конечно-систолический объем левого желудочка (КСО) — 31 мл, фракция выброса (ФВ) — 83 %, ТМЖП — 15 мм; ТЗСЛЖ — 11 мм; признаки эксцентричной гипертрофии миокарда левого желудочка. ХМЭКГ от 29.09.2021: регистрировался синусовый ритм с ЧСС 79 уд/мин, эпизоды миграции водителя ритма, брадиаритмия. ЧСС: средняя — 85 уд/мин, минимальная — 56 уд/мин, максимальная — 148 уд/мин. Нарушение проводимости не зарегистрировано. Для назначения терапии и профилактики ВСС переведен в отделение кардиологии НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева.

Проведено обследование. ЭКГ: зарегистрирована брадикардия, блокада правой ножки пучка Гиса. ХМЭКГ: регистрировался синусовый ритм с средней ЧСС — 79 уд/мин, эпизоды миграции водителя ритма (минимальная ЧСС — 56 уд/мин, максимальная — ЧСС 148 уд/мин). Нарушение проводимости не зарегистрировано. Выявлены 2 желудочковые парасистолы.

ЭхоКГ: КДО — 194 мл; КСО 31 мл, ФВ — 83 %, ТМЖП — 15 мм; ТЗСЛЖ — 11 мм; максимальная толщина на уровне базальных и средних передне-перегородочных сегментов до 25 мм (3,7Z) и наличие обструкции в выходном тракте левого желудочка до 36,6 мм рт. ст. (за счет парадоксального переднего движения передней створки митрального клапана/SAM синдром). Размер левого предсердия в М режиме 32 мм — не расширено. Митральная недостаточность I. Трикуспидальная недостаточность I. Выраженная неоднородность экоструктуры миокарда обоих желудочков с наличием зон усиления сигнала (фиброз) преимущественно на уровне септальных сегментов.

В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровней маркеров клеточного повреждения: неспецифический — креатинкиназа до 259 Ед/л (N 5–171 Ед/л), кардиоспецифический — креатинфосфокиназа-МВ до 7,8 нг/мл (N 0,7–46 нг/мл). Общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, исследование кислотно-основного состояния, коагулограмма, исследование уровней тиреоидных гормонов и кардиомаркеров, клинический анализ мочи в пределах нормы.

Инвазивное ЭФИ: через электроды: ВВФСУ — 1 120 мс, КВВФСУ — 250 мс, ТВ — 130 имп/мин, ЭРП АВ — 330 мс, ретроградно — ВА диссоциация, ЭРП ПЖ — 250 мс. При проведении стимуляции предсердий индуцирована устойчивая фибрилля-

ция предсердий, с частотой активации желудочков 75–135 в минуту.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Принимая во внимание эпизод остановки кровообращения у пациента с ГКМП, с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти, ассоциированной с нарушением ритма сердца, проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора (1 класс показаний). Имплантированное устройство: Medtronic Evera MRI SureScan DDMB2D4 (PGZ643874S). ИКД запрограммирован в режиме DDD с базовой частотой 30 имп/мин. Атриовентрикулярная задержка 300 мс. Прирост ЧСС в ответ на нагрузку за счет ускорения собственного ритма достаточный (до 164 уд/мин). Средняя ЧСС днем 83 уд/мин (норма — 82), ночью — 63 уд/мин (норма — 62).

Пациенту для снижения градиента выводного тракта ЛЖ назначен селективный бета-адреноблокатор метопролол (1 мг/кг).

При наблюдении в динамике жалоб не предъявлял, срабатываний КВД не отмечено.

По данным ЭхоКГ — асимметричная обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия с максимальной толщиной миокарда до 23 мм (3,31Z) на уровне базальных и средних передне-перегородочных сегментов и наличием обструкции ВПЖ до 10 мм рт. ст., ВТЛЖ за счет SAM синдрома до 29,7 мм рт. ст., неоднородность экоструктуры миокарда обоих желудочков с наличием зон усиления сигнала (фиброз), преимущественно на уровне септальных сегментов.

На ЭКГ в покое зарегистрирована умеренная синусовая брадиаритмия с ЧСС 57–64 уд/мин, отклонение ЭОС вправо (угол альфа +109 град.), блокада правой ножки пучка Гиса, выраженное нарушение процессов реполяризации в виде отрицательного зубца Т в отведениях III, aVF, сглаженного з.Т в aVR. Стоя и после физической нагрузки: синусовая тахикардия с ЧСС 105–107 и 120–122 уд/мин соответственно, ухудшение процессов реполяризации в виде отрицательного зубца Т в III, aVF, aVR.

По данным ХМЭКГ: у пациента установлен ИКД в режиме DDD с базовой ЧСС 30 уд/мин, AVзадержкой 300 мс, AV-sensed — 270 мс. В течение исследования регистрировался синусовый ритм, ЧСС (дн.) — 81 уд/мин (норма 82–94), ЧСС (ночн.) — 56 уд/мин (норма 65–76), ЧСС (ср. сут.) — 77 уд/мин (норма 74–86). Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Умеренная брадикардия во время сна, периоды миграции водителя ритма или замещающего предсердного ритма при снижении ЧСС. В ночное время зарегистрированы единичные одиночные комплексы желудочковой стиму-

ляции. Единичные преждевременные комплексы предсердной стимуляции и эпизод ритма предсердной стимуляции с ЧСС 50 уд/мин в 3:16. Единичные комплексы предсердной стимуляции с базовой ЧСС. Периоды ритма Р-синхронизированной стимуляции, сливные комплексы. Представленность ритма, навязанного от ИКД, в целом за сутки менее 1 %. Преимущественно днем, на фоне синусовой тахикардии зарегистрированы одиночные (всего 15) и 1 парная полиморфные желудочковые экстрасистолы. Единичные одиночные наджелудочковые экстрасистолы. Паузы ритма до 1 952 мс. Интервал QT на минимальной ЧСС 44 уд/мин — 440 мс, QTc — 377 мс. Интервал QT на максимальной ЧСС 144 уд/мин — 276 мс, QTc — 428 мс. Интервал QT максимальный — 481 мс (норма < 480 мс). Интервал QTc средний — 433 мс (норма < 450 мс). Максимальная пауза ритма до 1 952 мс.

По результатам тредмил-теста толерантность к физической нагрузке — в норме (10.20 METS), нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано.

Проведено генетическое исследование для обнаружения причинного фактора ГКМП — выявлена мутация в гене *MYH7* (14:g.23415651C>T ENST00000355349.4: c.5135G>A ENSP00000347507.3: p.Arg1712Gln). В гетерозиготном состоянии.

Продолжена терапия метопрололом в дозе 0,81 мг/кг/сут, с антипролиферативной целью начат прием спиронолактона в дозе 0,5 мг/кг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГКМП — тяжелое заболеваний сердца, характеризующееся высокими показателями смертности, особенно у лиц молодого возраста. Оптимизация тактики лечения детей, стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ГКМП остается одной из актуальных задач кардиологии. На основании представленного нами клинического случая хотелось отметить важность ранней диагностики ГКМП, дифференциации спортивного ремоделирования и первичного заболевания миокарда, особенно у пациентов, профессионально занимающихся спортом.

Гипертрофия миокарда по данным ЭхоКГ-исследования выявляется достаточно часто среди лиц детского и подросткового возраста, занимающихся спортом. Так, по данным Fox [21], среди 2 332 подростков, занимающихся спортом, гипертрофия миокарда была выявлена у 137 (5,8 %), причем гипертрофическая кардиомиопатия была подтверждена лишь у 7 пациентов из этого числа.

Важность своевременного обследования асимптоматичных спортсменов для верификации у них истинной ГКМП и решения вопроса о недопустимости интенсивных физических нагрузок подчеркивает установление того, что интенсивные спортивные нагрузки выступают триггером остановки сердца у пациентов с ГКМП [12]. Было установлено, что ВСС возникала в 32–44 % — при умеренных и 22–32 % — при тяжелых физических нагрузках [53]. В связи с этим ряд авторов рекомендуют учитывать данный показатель как вероятный фактор риска ВСС [22].

Вернемся к продемонстрированному случаю развития ВСС на фоне жизнеугрожающего аритмогенного события у подростка с асимптомным течением ГКМП. Ретроспективный расчет риска ВСС на основании HCM-riskSDD calculator (калькулятора риска ВСС при ГКМП) показал 3,19 %, что соответствовало низкому риску. Возможно, неблагоприятное течение заболевания у данного пациента может быть обусловлено наличием «злокачественной» мутации в гене *MYH7*. Так, по данным мета-анализа, включившего 7 675 пациентов с ГКМП, наличие мутаций в гене *MYH7* ассоциировалось с более ранним дебютом, высокой частотой развития желудочковой тахикардии и обструкции выводного тракта ЛЖ [20]. При сравнении течения заболевания у пациентов с мутациями в генах *MYH7* и *MYBPC3* на основании данных 4 591 пациента с ГКМП из реестра саркомерной кардиомиопатии человека (SHaRe), есть указания на более высокий риск развития ФП и прогрессирующей СН, требующей трансплантации сердца или механической поддержки сердца у носителей мутации *MYH7* [19].

До развития успешно предотвращенной клинической смерти у пациента не было ни одного фактора риска, что при стратификации было бы расценено как низкий риск развития ВСС, в соответствии с этим имплантация кардиовертера-дефибриллятора была не показана. Вместе с тем, даже низкий риск не исключает возможность развития ВСС у пациентов с ГКМП [7]. Это еще раз диктует необходимость поиска дополнительных факторов риска ВСС и совершенствования персонализированного подхода к профилактике ВСС у детей с ГКМП.

По данным, оценивающим эффективность имплантации кардиовертера- дефибриллятора в качестве вторичной профилактики ВСС, установлено, что она более эффективна у лиц молодого возраста с ГКМП. Частота мотивированных срабатываний КВД более высока при вторичной профилактике ВСС по сравнению с первичной профилактикой [21, 22].

Основными ошибками ведения данного пациента являлись:

- недооценка данных семейного анамнеза (наличие ГКМП у отца ребенка предполагало возможность наследственной/саркомерной формы ГКМП);
- отсутствие регулярного мониторинга данных ЭхоКГ и анализа степени гипертрофии миокарда;
- отсутствие строгих рекомендаций по отстранению от занятий спортом до получения данных дообследования.

ВЫВОДЫ

Своевременная дифференциальная диагностика между спортивным ремоделированием миокарда («сердце атлета») при интенсивных занятиях спортом и гипертрофической кардиомиопатией важна для определения стратегии лечения и наблюдения пациентов. В этом случае особую важность приобретают результаты динамического эхокардиографического наблюдения в сочетании с данными генетического тестирования.

Своевременное устранение интенсивных физических нагрузок при первичной (саркомерной) форме ГКМП является важным аспектом профилактики ВСС даже при асимптоматичном течении заболевания.

Для минимизации смертельных исходов при развитии жизнеугрожающих событий особую роль играют своевременные и правильные реанимационные мероприятия, предпринятые как на доврачебном этапе, так и врачами неотложной медицинской помощи.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, 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. *Eur Heart J* 2014 /eurheartj/ehu284. www.escardio.org
2. Maron B, Spirito P, Ackerman M, et al. Prevention of Sudden Cardiac Death With Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Amer Coll Cardiol*. 2013; 61(14): 1527–1535.
3. Colan S D, Lipshultz SE, Lowe AM, et al. Epidemiology and Cause-Specific Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. Findings From the Pediatric Cardiomyopathy Registry *Circulation*. 2007;115(6):773–781.
4. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Risk stratification at the time of diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Lancet* 2013; 382(9908): 1889–1897.
5. Shaddy RE, Penny DJ, Feltes TF, et al. (2021). Moss & Adams' Heart Disease in infants, Children, and Adolescents. Including the Fetus and Young Adult (Shaddy) 10 ed.
6. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PI, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: Results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(21): 2302–2310.
7. Maron B, Rowin E, Casey S, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children, Adolescents, and Young Adults Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies *Circulation*. 2016;133(1):62–73.
8. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018 Oct 2;138(14):1387–1398. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30297972; PMCID: PMC6170149.
9. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation*. 2009; 119(8):1085–1092.
10. D'Ascenzi F, Valentini F, Pistoresi S, et al. Causes of sudden cardiac death in young athletes and non-athletes: systematic review and meta-analysis: Sudden cardiac death in the young. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 Jul;32(5):299–308. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.06.001. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34166791.
11. Norrish G, Ding T, Field E, et al. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol*. 2019 Sep 1;4(9):918–927. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2861. PMID: 31411652; PMCID: PMC6694401.
12. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, et al. A Validated Model for Sudden Cardiac Death Risk Prediction in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020 Jul 21;142(3):217–229. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235. Epub 2020 May 18. PMID: 32418493; PMCID: PMC7365676.
13. Norrish G, Qu C, Field E, Cervi E, et al. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting

sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Mar 30;29(4):678–686. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab181. PMID: 34718528; PMCID: PMC8967478.

14. Monda E, Rubino M, Lioncino M, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Non-sarcomeric Causes. *Front Pediatr.* 2021 Feb 25;9:632293. DOI: 10.3389/fped.2021.632293. PMID: 33718303; PMCID: PMC7947260.

15. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circ Genom Precis Med.* 2019 Feb;12(2):e002460. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002460. PMID: 30681346; PMCID: PMC6410971.

16. Tariq M., Ware S. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014; 6(11): 1156–1165.

17. Kaski JP, Syrris P, Esteban MT, et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009 Oct;2(5):436–41. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.821314. Epub 2009 Jul 16. PMID: 20031618.

18. Gao J, Collyer J, Wang M, et al. Genetic Dissection of Hypertrophic Cardiomyopathy with Myocardial RNA-Seq. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 25;21(9):3040. DOI: 10.3390/ijms21093040. PMID: 32344918; PMCID: PMC7246737.

19. Sepp R, Hategan L, Csányi B, et al. The Genetic Architecture of Hypertrophic Cardiomyopathy in Hungary: Analysis of 242 Patients with a Panel of 98 Genes. *Diagnostics (Basel).* 2022 May 3;12(5):1132. DOI: 10.3390/diagnostics12051132. PMID: 35626289; PMCID: PMC9139509.

20. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol.* 2018 Jan;107(1):30–41. DOI: 10.1007/s00392-017-1155-5. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28840316.

21. Sanchez DJ, Lozano IF. Implantable cardioverter-defibrillator in hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018 Aug 12;2018(3):31. DOI: 10.21542/gcsp.2018.31. PMID: 30393643; PMCID: PMC6209444.

22. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Feb 1;79(4):372–389. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.002. PMID: 35086660.

Информация об авторах:

Леонтьева Ирина Викторовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева РНИМУ им. Н. И. Пирогова;

Пресова Виктория Вадимовна, ординатор отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Authors information:

Leontyeva Irina V., MD, Professor, Chief Researcher of the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltischev of the N. I. Pirogov RNIMU;

Presova Victoria V., resident of the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltischev of the N. I. Pirogov RNIMU.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.127-053.71:616.12-008.311

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ДЕВОЧКИ С БОЛЕЗНЬЮ ДАНОНА. ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Леонтьева И. В., Исаева Ю. С., Термосесов С. А., Трофимова Т. А.

Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева», Москва, Россия

Контактная информация:

Леонтьева Ирина Викторовна,
НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е.
Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
ул. Талдомская, 2, Москва, Россия, 125412.
E-mail: lirina2006@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.02.2023
и принята к печати 09.03.2023.

РЕЗЮМЕ

Представлено проспективное наблюдение в течение 4 лет (с 14 до 17 лет) за девочкой с болезнью Данона. Отмечен ранний дебют заболевания, в клинической картине доминировали пресинкопальные и синкопальное состояние. По клинической картине пресинкопальные состояния носили вазовагальный характер, что было верифицировано результатами Тилт-теста, когда выявлен вазодепрессорный вариант. Заболевание характеризовалось изолированными сердечными нарушениями в виде концентрической гипертрофической кардиомиопатии, распространенными фиброзными изменениями в миокарде. По данным стандартной ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ выявлен синдром преэкситации желудочков. Электрофизиологическое исследование установило нодовентрикулярный тракт. Миопатия, когнитивные нарушения и изменения со стороны зрения отсутствовали. Выявлена мутация в гетерозиготном состоянии в экзоне 5 из 9 экзонов гена LAMP2, приводящая к приобретению преждевременного стоп-кодона X:g.119581719G>A ENST00000434600.2: c.718C>T. Мутация верифицирована по Сэнгеру. Случай в родословной спорадический. В качестве профилактики внезапной сердечной смерти проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Эффективное купирование индуцированной устойчивой фибрилляции желудочков (протокол стимуляции Burst) было достигнуто только при применении желудочкового электрода с двумя шокowymi спиралями.

Ключевые слова: болезнь Данона, гипертрофическая кардиомиопатия, девочка, профилактика внезапной сердечной смерти, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Для цитирования: Леонтьева И.В., Исаева Ю.С., Термосесов С.А., Трофимова Т.А. Гипертрофическая кардиомиопатия у девочки с болезнью Данона. Профилактика внезапной сердечной смерти. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):107-118. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-107-118.

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN A GIRL WITH DANON DISEASE. PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH

Leontyeva I. V., Isaeva Yu. S., Thermosesov S. A., Trofimova T. A.

Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishchev, Moscow, Russia

Corresponding author:

Leontyeva Irina V.,
Scientific Research Clinical Institute of
Pediatrics named after Academician
Yu. E. Veltishchev, N. I. Pirogov RNIMU,
Taldomskaya str., 2, Moscow, Russia,
125412.
E-mail: lirina2006@mail.ru

Received 27 February 2023; accepted
09 March 2023.

ABSTRACT

A prospective observation for 4 years (from 14 to 17 years) is presented for a girl with Danone's disease. The early onset of the disease was noted, the clinical picture was dominated by syncope and syncopal conditions. According to the clinical picture, presyncopal conditions were of a vasovagal nature, which was verified by the results of the Tilt test when the vasodepressor variant was detected. The disease was characterized by isolated cardiac disorders in the form of concentric hypertrophic cardiomyopathy, widespread fibrous changes in the myocardium. According to the standard ECG and daily ECG monitoring, ventricular preexcitation syndrome was detected. Electrophysiological examination established the nodo-ventricular tract. Myopathy, cognitive impairment and visual changes were absent. A mutation in the heterozygous state was detected in exon 5 of 9 exons of the LAMP2 gene, leading to the acquisition of a premature stop codon, was identified. X:g.119581719G>A ENST00000434600.2: c.718C>T. The mutation was verified by Sanger. The case in the pedigree is sporadic. As a prevention of sudden cardiac death, implantation of a cardioverter-defibrillator was performed. Effective relief of induced stable ventricular fibrillation (Burst stimulation protocol) was achieved only with the use of a ventricular electrode with two shock coils.

Key words: Danone's disease, girl, hypertrophic cardiomyopathy, prevention of sudden cardiac death, Wolf-Parkinson-White syndrome.

For citation: Leontyeva IV, Isaeva YuS, Thermosesov SA, Trofimova TA. Hypertrophic cardiomyopathy in a girl with Danon disease. Prevention of sudden cardiac death. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):107-118. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-107-118.

Список сокращений: АД — артериальное давление, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ВТПЖ — выходной тракт правого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДПЖС — дополнительные предсердно-желудочковые сообщения, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДД — конечно-диастолический диаметр, КДО — конечно-диастолический объем, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция предсердий, ФК — функциональный класс, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиографии, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — тяжелое заболевание сердечной мышцы, характеризующееся изменением структуры миокарда в виде массивной гипертрофии межжелудочковой перегородки, в ряде случаев в комбинации с гипертрофией других отделов миокарда, возможна обструкция выходного тракта левого желудочка [1]. Причиной ГКМП у детей в 10 % случаев являются различные метаболические заболевания, возникающие на фоне мутаций генов белков несаркомерного комплекса, при этом происходит отложение продуктов метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов. Гликогенозы доминируют среди метаболических форм ГКМП [2, 3]. Впервые заболевание, причиной которого является отложение гликогена в миокарде и скелетных мышцах, при нормальном уровне кислой мальтазы или альфа-глюкозидазы было описано Даноном в 1981 году [4]. В дальнейшем было установлено, что причиной заболевания являются мутации гена *LAMP2*, кодирующего лизосом-ассоциированный мембранный протеин 2, важный компонент лизосомальной мембраны, нарушение его функций и приводит к отложению гликогена и осколков аутофагического материала в миокарде и скелетных мышцах [2, 5–7]. Накопление гликогена в вакуолях кардиомиоцитов приводит к увеличению размеров клеток, а в ряде

случаев и к гибели клеток [3, 8]. Митохондриальные нарушения, энергодифицит также составляют одно из звеньев патогенеза заболевания [6, 9]. Болезнь Данона наследуется аутосомно-доминантно, Х-сцеплено. В настоящее время описано более чем 60 мутаций в гене *LAMP2* [2, 10, 11].

Распространенность болезни Данона в популяции неизвестна. Вместе с тем, в отдельных исследованиях оценивалась частота заболевания среди детей с ГКМП. Так, по данным Yang Z. и соавторов [12], среди 50 детей с ГКМП болезнь Данона диагностирована в двух случаях, при этом частота патологии составила 4 %. По данным Arad M. и коллег [3], частота болезни Данона среди больных с ГКМП оказалась еще более высокой, составив 5,7 % (2 из 35 пациентов).

Болезнь Данона характеризуется типичной триадой: кардиомиопатией, скелетной миопатией (периферические мышечные нарушения) и умственной ретардацией [3, 10, 13–16]. Вместе с тем, у ряда пациентов описана минимальная выраженность мышечных и когнитивных нарушений [17].

ГКМП часто бывает основным клиническим проявлением болезни Данона. По морфологическим данным (аутопсии) выявляется выраженная гипертрофия (вес сердца колеблется от 1 265 г до 1 425 г) в сочетании с рубцовыми изменениями в миокарде, возможны участки дезорганизации мышечных волокон (disarray) [7, 14]. Характерен распространенный фиброз, преобладает субэпикардальное расположение, вакуолизация кардиомиоцитов с накоплением гликогена. Признаки воспаления, рваные красные волокна отсутствуют [3, 6, 13]. Эхокардиография выявляет экстремально выраженную концентрическую гипертрофию левого желудочка (толщина стенок левого желудочка колеблется от 29 до 65 мм) [3, 16–19]. Реже гипертрофия распространяется и на стенки правого желудочка [3]. У части пациентов возможно возникновение обструкции выходного тракта левого желудочка за счет переднего систолического движения створки митрального клапана [7, 19]. В динамике часто развивается расширение полости левого желудочка, на фоне выраженной систолической дисфункции, при этом фракция выброса варьирует от 20 до 35 % [15, 17, 20]. Метаболическая причина гипертрофии миокарда — отложение гликогена в кардиомицитах вследствие мутации гена *LAMP*, часто остается нераспознанной. Возможно сочетание гипертрофии миокарда с участками некомпактного миокарда [13, 19].

Нарушения сердечного ритма являются частым клиническим симптомом болезни Данона. Основными жалобами со стороны сердечно-сосудистой

системы у пациентов являются сердцебиения и эпизоды потери сознания аритмогенного генеза. Характерны дополнительные предсердно-желудочковые сообщения. Синдром Wolf-Parkinson-White (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, или синдром презкитации желудочков) в виде высокого вольтажа QRS комплекса, глубоких инвертированных зубцов Т, укорочения интервала PQ, расширения комплекса QRS (дельта-волна на восходящем колене зубца R) является типичным для болезни Данона. В связи с этим ряд исследователей предлагает считать наличие этого синдрома в качестве скрининг-критерия для диагностики синдрома Данона [3, 14, 16]. Дополнительные предсердно-желудочковые сообщения являются субстратом для возникновения нарушений сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии. Неустойчивая суправентрикулярная тахикардия может трансформироваться в фибрилляцию предсердий, в ряде случаев рефрактерную к медикаментозной терапии. Описаны случаи внезапной сердечной смерти, связанные с возникновением жизнеугрожающих аритмий на фоне электрофизиологических аномалий [3, 10, 17, 21].

Мышечные изменения относятся к одной из частей составляющих болезни Данона. По данным мышечной биопсии скелетных мышц наряду с отложением гликогена и вакуолизацией мышечных волокон отмечаются участки рубцовых изменений, выявляются признаки миофибриллярной миопатии [7, 11]. Описан случай острой диффузной мышечной слабости, возникшей у пациента с болезнью Данона в послеоперационном периоде после трансплантации сердца, проведенной в связи с выраженной систолической дисфункцией [15].

Офтальмологические изменения характеризуются нарушениями сетчатки по типу «соль и перец» (“salt and pepper”), периферической депигментацией сетчатки (small yellowish depigmented spots in the fovea of both eyes) [5, 11].

Наиболее характерными лабораторными изменениями у пациентов с болезнью Данона являются повышенные уровни печеночных ферментов аспаргинтрансферазы (от 137 до 257 Ед/л) и аланин-трансферазы (от 90 до 173 Ед/л). Другие отклонения в лабораторных показателях неспецифичны и отражают повреждение кардиомиоцитов, вследствие массивной гипертрофии и ишемии в виде умеренного повышения уровня тропонина I и уровня лактатдегидрогеназы. Уровень креатинкиназы повышен в 2–3 раза по сравнению с нормой, значения МВ изоформы креатинкиназы варьируют от 8 до 10,0 нг/мл на фоне миопатического синдрома [3, 5].

Болезнь Данона чаще возникает у мужчин по сравнению с женщинами [2, 3, 22, 23]. Существуют значительные различия в выраженности симптомов и времени дебюта заболевания между мужчинами и женщинами, что зависит от X-сцепленного наследования [22]. У мужчин заболевание дебютирует уже в подростковом возрасте, тогда как у женщин обычно на 15 лет позже и протекает более благоприятно [10, 12, 22, 23]. ГКМП чаще развивается у мужчин, в то время как у женщин возможна как гипертрофическая, так и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), но при этом доминирует ДКМП [10, 14, 22–24]. Неблагоприятное течение заболевания (смерть или трансплантация сердца) возможно как у женщин, так и у мужчин. Вместе с тем у женщин неблагоприятный исход возникает на 15–20 лет позже (соответственно, средний возраст 38 лет против 21 года у мужчин). Для женщин, как правило, характерно изолированное поражение миокарда (73 %), для мужчин — мультисистемные нарушения, выраженные типичной триадой: когнитивными нарушениями, скелетной миопатией и ГКМП. Полная триада отмечена в 42 % [22, 23]. Более благоприятное течение заболевания у женщин по сравнению с мужчинами иллюстрирует наблюдение Yang Z. и соавторов [12], представивших описание болезни Данона среди членов одной семьи. У мальчика (пробанда) заболевание возникло в возрасте 13 лет, в виде ГКМП (умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки максимально в средней трети и верхушки) в сочетании с синдромом WPW, проявлявшегося залпами суправентрикулярной тахикардии, что потребовало проведения радиочастотной абляции. Через 2 года, в возрасте 15 лет возникла обструкция выходного тракта левого желудочка. В дальнейшем заболевание быстро прогрессировало с трансформацией в дилатационную кардиомиопатию с развитием застойной сердечной недостаточности, что потребовало трансплантации сердца. Также выявлена мышечная слабость, связанная со скелетной миопатией. Идентифицирована гемизиготная мутация — 1075C→T в 8 экзоне гена LAMP вследствие нонсенс-мутации в Q359X кодоне (hemizygous 1075C→T substitution, resulting in the nonsense mutation. Q359X codon). У его сестры в 14 лет диагностирована умеренная концентрическая ГКМП без скелетной миопатии и синдрома WPW. Выявлена одинаковая с братом гемизиготная мутация гена LAMP2. У матери пробанда ГКМП была диагностирована в возрасте 31 года, отсутствовали симптомы миопатии и нарушения сердечного ритма. Заболевание протекало неблагоприятно, прогрессировала сердечная

недостаточность, планировалась трансплантация сердца, однако больная умерла за 3 месяца до операции в возрасте 41 года. Дядя по материнской линии страдал ГКМП и мышечной дистрофией, умер в 22 года. У отца мутации не выявлено.

Тяжесть клинического течения заболевания вариабельна: от асимптоматического [26] до тяжелого, обусловленного прогрессирующей сердечной недостаточностью, что требует проведения трансплантации сердца [18–20, 25]. Наиболее длительное проспективное наблюдение, в течение 8,6 года, за 7 подростками (6 мальчиков и 1 девочка) в возрасте от 14 до 24 лет с верифицированным диагнозом «болезнь Данона» провел Maron B. [19]. Заболевание было диагностировано в возрасте 7–16 лет при обследовании в связи с обнаруженным шумом в сердце, выявлением синдрома преэкситации желудочков (WPW) на стандартной ЭКГ. Пациенты предъявляли жалобы на боли в сердце или обморочные состояния, в одном случае имела место фибрилляция предсердий. В клинической картине доминировали сердечные нарушения, без симптомов умственной ретардации или мышечных нарушений. В первичном осмотре все пациенты имели минимальные признаки сердечной недостаточности I ФК (NYHA). В период последующего наблюдения, в течение 8 лет, у всех 7 пациентов отмечено неблагоприятное течение заболевания в возрасте от 14 до 26 лет. Четыре пациента умерли от прогрессирующей рефрактерной недостаточности на фоне выраженной систолической дисфункции (снижение фракции выброса до 25 %), у одного проведена трансплантация сердца. У двух больных возникли жизнеугрожающие аритмии, при этом у одного пациента дефибрилляция была успешной, у другого, несмотря на имплантированный кардиодефибриллятор, фибрилляция желудочков оказалась рефрактерной к дефибрилляции. Dougu N. [27] описывает семью, в которой одна и та же мутация в гене LAMP имела различные фенотипические проявления у брата и сестер. У мальчика ГКМП была выявлена уже в 5-летнем возрасте, в комбинации с умеренной скелетной миопатией. Имелись выраженные аланин-трансаминазы (АЛТ) и аспартат-трансаминазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). К 10 годам отмечено нарастание гипертрофии левого желудочка в комбинации со снижением систолической функции и развитием дилатации. При биопсии мышечной ткани выявлена вакуолизация в нескольких мышечных волокнах. У старшей сестры в возрасте 20 лет выявлена небольшая гипертрофия левого желудочка и синдром WPW. У младшей сестры также обнаружены аналогичные изменения. У матери в 39 лет диагностирована

дилатационная кардиомиопатия, в возрасте 43 лет она умерла от сердечной недостаточности.

Вместе с тем, Stack-Pyle привела наблюдение за девочкой с болезнью Данона и тяжелой сердечной недостаточностью, выраженной систолической дисфункцией, развившейся на фоне ГКМП уже в возрасте 14 лет. Заболевание в течение длительного времени не было диагностировано. Девочка наблюдалась с синдромом дефицита внимания/гиперактивности и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, в течение шести месяцев жаловалась на диарею, рвоту, боли в животе, одышку и перемежающуюся лихорадку. При обследовании выявлена кардиомиопатия и симптомы сердечной недостаточности IV ФК. На электрокардиограмме выявлен синдром WPW. ЭхоКГ продемонстрировала расширение левого желудочка (конечный диастолический диаметр левого желудочка 6,5 см), экстремальное снижение систолической функции (ФВ менее 18 %), умеренную недостаточность митрального клапана, гипертрофированный правый желудочек, выраженное расширение левого предсердия (LAD 46,5 мм). Магнитно-резонансная томография сердца также выявила выраженную дилатацию полости левого желудочка и тяжелую систолическую дисфункцию левого желудочка (фракция выброса левого и правого желудочков составила 14 % и 23 % соответственно). Имелись рубцы на базальной перегородке правого желудочка (ПЖ)/переднесептальной к ЛЖ, средне-нижней перегородке ПЖ, диафрагмальной стороне правого желудочка, левом желудочке и апикальной свободной стенке ПЖ. По данным рентгена грудной клетки отмечена кардиомегалия с инфильтратом левой нижней доли легкого. Компьютерная томография брюшной полости/малого таза выявила асцит малого таза. В биохимическом анализе крови повышение уровня печеночных, сердечных и мышечных ферментов: аспартатаминотрансферазы — 290 Ед/л, аминотрансферазы — 402 Ед/л; креатинкиназы — 732 Ед/л, тропонина I — 1,83 и натрийуретического пептида В-типа — до 12 139 пг/мл. После проведенной трансплантации состояние девочки улучшилось. Генетическое тестирование выявило мутацию в гене LAMP2.

Учитывая высокий риск жизнеугрожающих нарушений ритма, у пациентов с болезнью Данона проводится имплантация кардиодефибриллятора как первичная профилактика внезапной сердечной смерти. Вместе с тем многими исследователями продемонстрирована недостаточная эффективность дефибрилляции желудочков для купирования желудочковой тахикардии при стандартной (трансвенозной) имплантации электродов [3, 21].

В связи с чем предложено применение подкожных систем имплантации кардиодефибриллятора (S-ICD) для устранения залпов желудочковой тахикардии [21]. Вместе с тем, по мнению ряда исследователей, имплантация кардиодефибриллятора для первичной профилактики внезапной сердечной смерти иногда недостаточно эффективна, в этих случаях трансплантация сердца является предпочтительным выбором [15, 20].

Учитывая единичные описания болезни Данона у девочек, предлагаем обзор клинического случая с ранним дебютом заболевания, с пресинкопальными и синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти.

Дарья З. (27.08.2002) находилась на обследовании в отделении детской кардиологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева. с диагнозом: I42.1 — Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Болезнь Данона ХСН ФК II; I45.6 — Синдром предвозбуждения желудочков (нодо-вентрикулярный тракт), состояние после инвазивного ЭФИ; I47.1 — Наджелудочковая тахикардия; I34.1 — Митральная недостаточность +3. Состояние после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (Medtronic Evera MRI S VR SureScan (PMZ622039S).

Жалобы: на быструю утомляемость, усталость, слабость, одышку при умеренных физических нагрузках. Пресинкопальные и однократное синкопальное состояние.

Ребенок от 2-й беременности. Наследственность не отягощена. Заболевание выявлено в возрасте 14 лет, когда при прохождении медицинского осмотра девочка упала в обморок. Впервые проведено ЭКГ, и выявлен феномен WPW, было рекомендовано дообследование. На ЭхоКГ признаки концентрической симметричной ГКМП (толщина МЖП до 21 мм, ЗСЛЖ до 22 мм). При суточном холтеровском мониторировании ЭКГ (ХМ) зарегистрирован постоянный феномен WPW, зафиксирован один залп неустойчивой суправентрикулярной тахикардии из 6-ти QRS комплексов с ЧСС до 150 уд/мин, при повторном ХМ выявлен залп суправентрикулярной тахикардии из 6-ти QRS комплексов с ЧСС до 180 уд/мин. Была рекомендована госпитализация в детское кардиологическое отделение НИКИ педиатрии. При обследовании в возрасте 16 лет на ЭКГ регистрируются признаки проведения по ДПЖС (широкий QRS (150–160 мс), интервал PQ 100). По данным ХМЭКГ также выявлены признаки преэкситации желудочков, зарегистрированы 2 эпизода ускоренного наджелудочкового ритма с ЧСС = 128 уд/мин продолжительностью 2–3 сек. По данным ЭхоКГ гипертрофическая концентри-

ческая обструктивная кардиомиопатия с поражением обоих желудочков, максимальной толщиной миокарда до 34 мм на уровне переднесептального и заднелатерального сегментов и наличием динамической обструкции в ВТЛЖ до 36 мм рт. ст. в покое и до 99 мм рт. ст. после нагрузки, в ВТПЖ 10 мм рт. ст. в покое. Диастолическая дисфункция по 2 типу. Проведено инвазивное ЭФИ: тахисистолических нарушений ритма не индуцировано, выявлен нодо-вентрикулярный тракт.

Учитывая обструктивный характер кардиомиопатии, была назначена терапия бета-адреноблокаторами — метопролол 50 мг/сут (1,1 мг/кг/сут). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде снижения градиента в выходном тракте левого желудочка (PG ВТЛЖ) в покое до 34 мм рт. ст., а после физической нагрузки до PG = 56 мм рт. ст. Была проведена стратификация факторов риска внезапной сердечной смерти. Выявлен только один фактор риска — экстремальная толщина, была продолжена терапия бета-адреноблокаторами. При динамическом наблюдении в течение года трижды отмечались пресинкопальные состояния. Они характеризовались постепенным началом, яркой вегетативной окраской (гипергидроз, головокружение, бледность), проходили самостоятельно.

Повторно была обследована через год в возрасте 17 лет. Объективно. Масса тела: 48 кг (перцентиль 3–10 %), длина: 155 см (перцентиль 3–10 %). Индекс массы тела: 19,98. Мышечная система развита удовлетворительно, тонус мышц нормальный, миопатического синдрома нет. Форма грудной клетки: правильная. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧСС лежа — 62 уд/мин. АД (прав. рука): 103/70 мм рт. ст. Границы соответствуют возрасту, тоны сердца: отчетливые, ритмичные. Выслушивается систолический шум. Живот: мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Симптомы желчного пузыря: отрицательные. Печень не увеличена. Глаза без патологии. Слух без патологии.

ЭКГ. Умеренная синусовая брадикардия с ЧСС 57–65 уд/мин. ЭОС отклонение влево. Регистрируются признаки предвозбуждения желудочков (PQ 80–100 мс, QRS 120 мс), признаки перегрузки левого предсердия. Признаки субэндокардиальной ишемии: QT 420 мс, QTc 424 мс (рис. 1).

Холтеровское мониторирование сердечного ритма. ЧСС (дн.) — 74 уд/мин (норма 80–89), ЧСС (ночн.) — 60 уд/мин (норма 58–67). Синусовый ритм в течение суток, днем — умеренная брадикардия. Широкий QRS, интервал PQ 100–140 мс. Зарегистрированы 3 одиночные желудочковые

экстрасистолы различной морфологии, 2 коротких пароксизма наджелудочковой тахикардии с ЧСС 126–181 уд/мин (3 и 5 QRS). Паузы ритма до 1 436 мс — постэкстрасистолическая (норма < 1 750 мс). Интервал QTc средний — 465 мс (норма 400–450 мс).

ЭхоКГ. Правый желудочек: гипертрофирован, толщина свободной стенки ПЖ в диастолу 7 мм, в инфундибулярном отделе 8–9 мм. КДД ПЖ = 13 мм, Z-фактор = -1,84. Систолическая функция не изменена. Левый желудочек: уменьшен. КДД ЛЖ = 30 мм, Z-фактор = -3,77. ФВ (Teicholz) = 86 %, ФУ = 54 %. Диастолическая дисфункция обоих желудочков по рестриктивному типу. Межжелудочковая перегородка гипертрофирована (толщина МЖПд = 30 мм, Z-фактор = 7,29). Задняя стенка левого желудочка гипертрофирована (толщина ЗСЛЖд = 33 мм, Z-фактор = 8,06). Расчетное давление в легочной артерии 35 мм рт. ст. Митральный клапан: створки пролабируют, удлинены, передне-систолическое движение, митральная недостаточность/регургитация +2.5/+3. E = 0,93 м/с, A = 0,5 м/с, E/A = 1,86. Аортальный клапан: трехстворчатый. PG = 30 мм рт. ст. Регургитация 1+. PGs ПЖ/ПП 30 мм рт. ст. E = 0,57 м/с, A = 0,27 м/с, E/A = 2,11. Легочная артерия не изменена. Правое предсердие: V пр.п. = 29, индекс объема = 20,14. Левое предсердие (М-режим) — 34 мм, не расширено. Легочные вены без патологии. Неоднородность экоструктуры миокарда обоих желудочков с наличием распространенных зон усиления сигнала (рис. 3).

МРТ сердца с контрастированием. МР-признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (в большей степени

по задне-перегородочномусегменту на базальном уровне), очагового (четко интрамиокардиального) и диффузного изменения миокарда ЛЖ, значимое увеличение внеклеточного объема (диффузный фиброз) практически по всем стенкам ЛЖ — 27–39 %, митральной недостаточности II степени, учитывая картину отсроченного накопления КВ и картирование миокарда ЛЖ, нельзя исключить болезнь накопления.

Эргоспирометрия. Мощность нагрузки — 50 Вт (1 Вт/кг). Выполненная работа — 50 МЕТ. ЧСС макс. — 91 Вт (49 %). Резерв ЧСС — 93 уд/мин. Снижено потребление кислорода на максимуме нагрузки O₂ пик — 0,484 л/мин (27 %). VO₂пик — 10,1 мл/кг/мин. VO₂ АП (V-slope) — 0,396 л/мин (22 %). Снижено потребление кислорода на АП VO₂ АП — 8,3 мл/кг/мин (ниже критического порога 12 мл/мин/кг). O₂-пульс (VO₂/ЧСС) — 5,3 мл/уд/мин (54 %). VE/VCO₂ slope — 22.92. EQ (VE/VO₂) пик O₂ — 20. SpO₂ peak — 92 %. dVO₂/dWR — 7,24 мл/мин/Вт. RER (VCO₂/VO₂) — 0,93 в норме. VE макс. — 5,3 л/мин (54 %). ЧД макс. — 22 л/мин (55 %). Дыхательный резерв (ДР) — 40 %. PetCO₂ покоя — 33,2 мм рт. ст. (45,6). Толерантность к нагрузке: снижена (1 Вт/кг). Ответ ЧСС на нагрузку: снижен. Ответ АД на нагрузку: нормотонический. Дыхательный резерв (ДР) в норме. Сатурация крови в норме (снижение на нагрузке не более 4 %). PetCO₂покоя снижено (значение адекватно повышается на нагрузке). Частота дыхания на максимуме нагрузки в норме.

Пассивная ортостатическая проба (тилт-тест). В исходке: синусовый ритм с признаками предвозбуждения желудочков с ЧСС ср. 66 уд/мин,

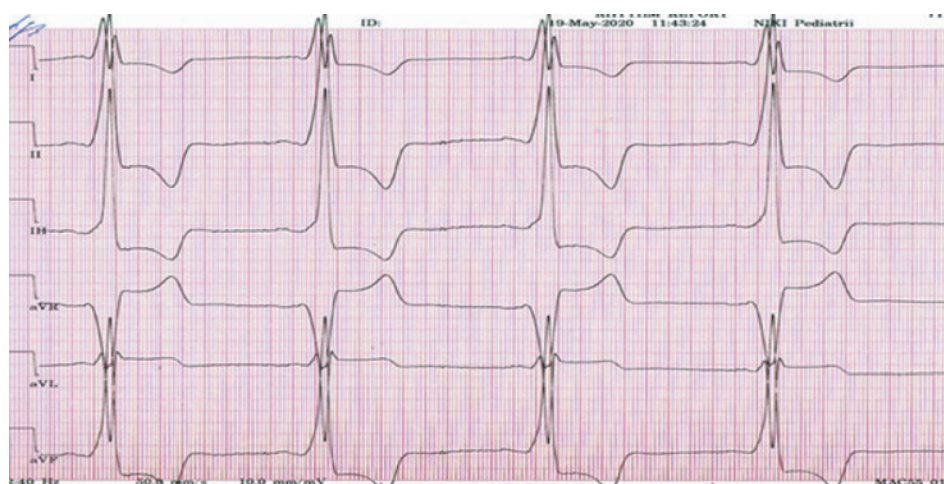


Рис. 1. Фрагмент ЭКГ до имплантации ИКД

Умеренная синусовая брадикардия с ЧСС 57–65 уд/мин. ЭОС отклонение влево. Регистрируются признаки предвозбуждения желудочков (PQ 80–100 мс QRS 120 мс). Признаки перегрузки левого предсердия. Признаки субэндокардиальной ишемии. QT 420 мс, QTc 424 мс.

ср. АД — 109/65 мм рт. ст. Ортогаст (15 мин): синусовый ритм с признаками предвозбуждения желудочков (выраженные ST-T нарушения), ЧСС ср. 83 уд/мин, ср. АД — 108/72 мм рт. ст. После перевода в ортогаст регистрировались кратковременные эпизоды снижения АД до 80/40 мм рт. ст. (клинически незначимые). На 16-й минуте ортогаста у ребенка отмечалось развитие предсинкопального состояния (слабость, потемнение в глазах, бледность кожного покрова), во время которого зарегистрировано выраженное снижение АД до 40/15 мм рт. ст. (без снижения ЧСС 68–78 уд/мин). После перевода

в клиноположение и вдыхания паров нашатырного спирта отмечалось постепенное улучшение самочувствия (в течение 3 минут сохранялась гипотония, 60–75/35–50 мм рт. ст.). Восстановление: синусовый ритм с признаками предвозбуждения желудочков (выраженные ST-T нарушения), ЧСС ср. 65 уд/мин, АД ср. — 84/48 мм рт. ст. Частые одиночные наджелудочковые экстрасистолы, залп наджелудочковой тахикардии с ЧСС до 118 уд/мин (их 6 к/ц) — клинически незначимые. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Проба положительная — вазодепрессорный вариант рефлекторного предсинкопального состояния.

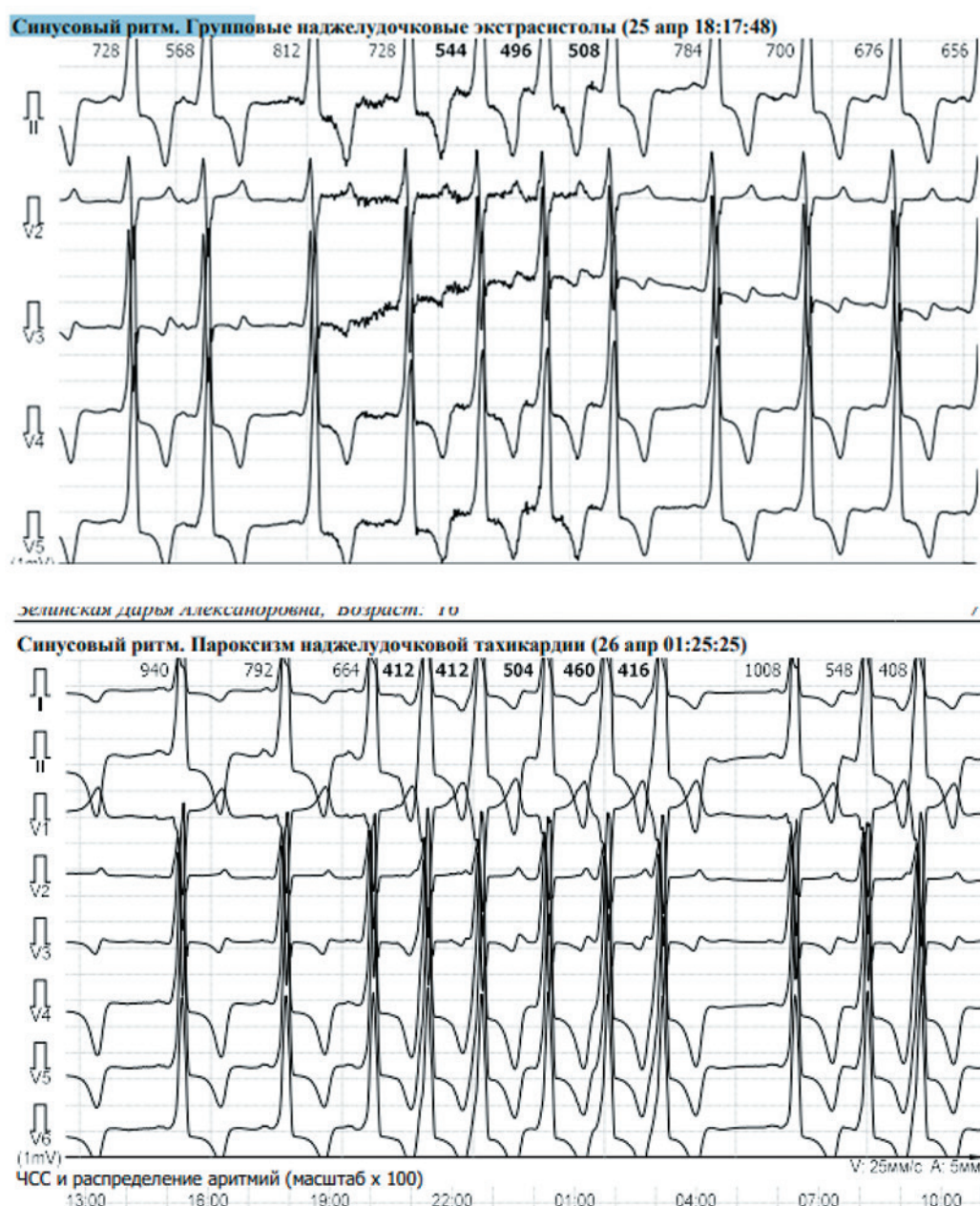


Рис. 2. Фрагменты ХМЭКГ. Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, групповые суправентрикулярные экстрасистолы

Лабораторное обследование. Общий анализ крови и мочи — без патологии. Биохимический анализ крови: общий белок, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, холестерин, триглицериды, креатинкина́за, щелочная фосфата́за, билирубин (общий, связанный, свободный), натрий, калий, кальций — без патологии. Натрийуретический пептид в пределах нормы. Повышение уровней аспаргин-трансферазы (АСТ) 122 МЕ/л (при норме до 40 МЕ/л); аланин-трансферазы (АЛТ) 450 МЕ/л (при норме до 45 МЕ/л), лактатдегидрогеназы, 1 267 Ед/л при норме до 450.

Учитывая предполагаемый метаболический характер КМП, стратификация риска внезапной сердечной смерти с помощью модели HCM-RISK-score не проводилась. Вместе с тем, учитывая экстремальную гипертрофию, диффузный фиброз левого желудочка (до 39 %) по данным МРТ, синкопальное/пресинкопальные состояния, а также неустойчивую суправентрикулярную тахикардию, которая может являться индуктором жизнеугро-

жающей аритмии, был предположен высокий риск внезапной сердечной смерти, в связи с чем больной рекомендовано проведение инвазивного ЭФИ и имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (эндокардиальный доступ): устройство Medtronic Evera MRI S VR SureScan (PMZ622039S). Желудочковый электрод с одной шоковой спиралью фиксирован в области верхушечной трети межжелудочковой перегородки. ИКД запрограммирован в режиме VVI с базовой частотой 40 имп/мин. Протоколом стимуляции Burst индуцирована устойчивая фибрилляция желудочков, купировать разрядом ИКД 20, 35 Дж не удалось. ФЖ купирована разрядом наружного дефибриллятора 250 Дж. Проведена замена электрода на электрод с двухшоковой спиралью Medtronic 6947. Электрод фиксирован в области средней трети МЖП. Протоколом стимуляции Burst индуцирована устойчивая ФЖ,

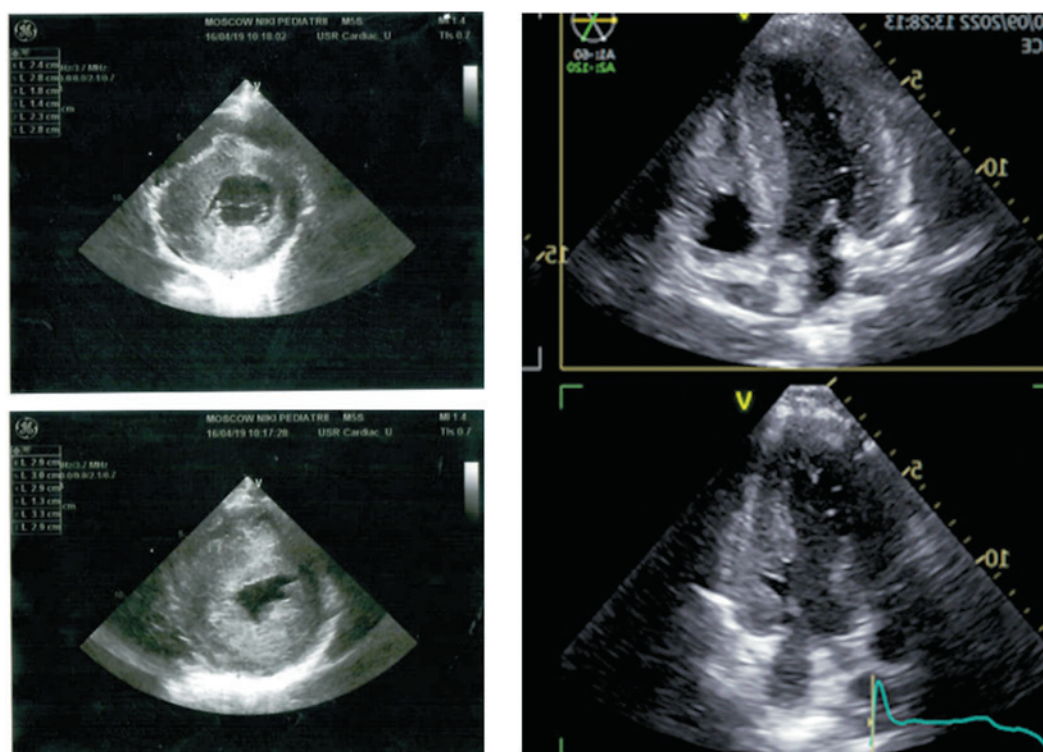


Рис. 3. ЭхоКГ по короткой оси. ЭхоКГ 4-камерная позиция

Гипертрофическая кардиомиопатия с поражением обоих желудочков, максимальной толщиной миокарда до 33 мм на уровне переднесептального и заднелатерального сегментов и наличием динамической обструкции в ВТЛЖ до 30 мм рт. ст. в покое и до 39 мм рт. ст. после нагрузки, в ВТПЖ до 8 мм рт. ст. Митральная недостаточность +3. Трикуспидальная недостаточность +1. Неоднородность эхоструктуры миокарда обоих желудочков с наличием распространенных зон усиления сигнала (фиброз). Дисфункция миокарда обоих желудочков по 2 типу. Глобальная систолическая функция миокарда не нарушена.

разряд 20 Дж — без эффекта, купирована разрядом ИКД 35 Дж.

При контрольном ХМЭКГ зарегистрирован пароксизм мономорфной желудочковой тахикардии с ЧСС 136 уд/мин продолжительностью 5 сек, в связи с чем доза бета-адреноблокатора метопролола увеличена до 125 мг/сут (2,6 мг/кг/сут), при контрольном ХМЭКГ желудочковых нарушений ритма не зарегистрировано.

Генетическое тестирование. Выявлен ранее описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 5 из 9 экзонов гена LAMP2, приводящий к приобретению преждевременного стоп-кодона. X:g.119581719G>A ENST00000434600.2: c.718C>T. Мутация верифицирована по Сэнгеру. У отца и матери мутаций не выявлено.

Продолжена терапия бета-адреноблокатором метопролол (1,5 мг/кг) 37,5 мг х 2 раза в день, с целью профилактики фиброзообразования назначен антагонист альдостероновых рецепторов спиронолактон (1 мг/кг) 50 мг в сутки.

При обследовании в динамике через год самочувствие удовлетворительное, синкопальных состояний, сердцебиений не было. Параметры ЭхоКГ без изменений. При контроле системы ИКД через 6 и 12 месяцев нарушений в работе не выявлено, желудочковых нарушений ритма и эпизодов срабатывания ИКД не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Данона является причиной тяжелой ГКМП, клинически характеризующейся экстремально выраженной гипертрофией миокарда, нарушениями сердечного ритма, высокой смертностью от нарушений сердечного ритма или прогрессирующей сердечной недостаточности. Данное наблюдение демонстрирует ранний дебют болезни Данона у девочки. Наследственность не отягощена, что затрудняло диагностику заболевания. Доминировали признаки ГКМП, отсутствовали миопатический синдром и когнитивные нарушения. На ЭКГ выявлен синдром преэкситации желудочков, короткие эпизоды (до 6 комплексов) суправентрикулярной непостоянной тахикардии при суточном мониторинге, однако приступы пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии отсутствовали. Результаты ЭФИ верифицировали нодо-вентрикулярный тракт, однако тахисистолические нарушения ритма не были индуцированы, в связи с этим радиочастотная абляция не проводилась. Основным клиническим проявлением заболевания являлись

пресинкопальные и синкопальные состояния. Они по своим клиническим проявлениям (постепенное начало, яркая вегетативная окраска) были более похожи на вазовагальные. Проведение тилт-теста позволило верифицировать вазодепрессорный характер синкопальных состояний. Вместе с тем не исключалась возможность последующего развития и кардиогенного/аритмогенного синкопального состояния. Данные ЭхоКГ выявили экстремальную гипертрофию миокарда, что увеличивало риск развития жизнеугрожающих аритмий. Для оценки степени риска аритмогенных событий была проведена магнитно-резонансная томография, выявившая распространенный фиброз, что увеличивало риск желудочковой тахикардии. В данном случае систолическая функция миокарда была не нарушена, по клиническим данным отмечались лишь умеренные признаки сердечной недостаточности II А класса, натрийуретический пептид в пределах нормы. Вместе с тем, результаты спироэргометрии продемонстрировали высокий риск прогрессирования сердечной недостаточности в дальнейшем (снижение толерантности к физической нагрузке, снижение потребления кислорода на максимуме нагрузки и на анаэробном пороге).

Учитывая высокий риск развития внезапной смерти (экстремальная гипертрофия, синкопальные состояния, распространенный фиброз), была проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Следует подчеркнуть, что купировать индуцированную устойчивую фибрилляцию желудочков удалось только кардиовертером-дефибриллятором с желудочковым электродом с двухшоковой спиралью, что обусловлено экстремальной гипертрофией миокарда.

Учитывая тот факт, что фенотипические проявления поражения сердца при болезни Данона имеют очень много сходных характеристик с первичной ГКМП на фоне мутации генов, кодирующих синтез белков саркомерного комплекса, необходимо проведение генетической диагностики. Показанием для проведения генетического обследования с определением мутации в гене LAMP2 являются выраженная концентрическая гипертрофия миокарда, гигантский вольтаж QRS комплекса в сочетании с синдромом преэкситации желудочков и/или мышечной слабостью, изменениями в биохимических показателях [3, 5, 11]. Именно генетическое тестирование позволило в данном случае верифицировать диагноз «болезнь Данона». Учитывая отсутствие мутации у родителей, в данном случае имеет место возникновение мутации *de novo*.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, 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. *Eur Heart J* 2014 /eurheartj/ehu284. www.escardio.org
2. Taylor MRG, Adler ED. 2020 Mar 5. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 3213461
3. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352: 362–372. DOI: 10.1056/NEJMoa033349.
4. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology*. 1981;31: 51–57. DOI: 10.1212/wnl.31.1.51 Cite.
5. Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med* 2011;13(6):563–8. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820ad795.
6. Blair E, Redwood C, Ashrafian H, et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet*. 2001;10: 1215–1220. DOI: 10.1093/hmg/10.11.1215 Full text links Cite.
7. Nishino I, Fu J, Tanji K, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*. 2000;406: 906–910.
8. Rowland TJ, Sweet ME, Mestroni L, Taylor MR. Danon disease — dysregulation of autophagy in a multisystem disorder with cardiomyopathy. *J Cell Sci*. 2016 Jun 1;129(11):2135–43. DOI: 10.1242/jcs.184770/
9. Hashem SI, Murphy AN, Divakaruni AS, et al. Impaired mitophagy facilitates mitochondrial damage in Danon disease. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2017;108:86–94. DOI: 10.1016/j.jmcc.2017.05.007
10. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002;58(12):1773–8. DOI: 10.1212/wnl.58.12.1773.
11. Cenacchi G, Papa V, Pegoraro V, et al. Danon disease: Review of natural history and recent advances. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020 Jun;46(4):303–322. DOI: 10.1111/nan.12587. Epub 2019 Nov 25.
12. Yang Z, McMahon CJ, Smith LR, et al. Danon disease as an underrecognized cause of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1612–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546481.
13. Cheng Z, Fang Q. Danon disease: focusing on heart. *J Hum Genet*. 2012 Jul;57(7):407–10. DOI: 10.1038/jhg.2012.72. Epub 2012 Jun 14.
14. Charron P, Villard E, Sebillon P, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart*. 2004;90: 842–846. DOI: 10.1136/hrt.2003.029504.
15. Van Der Starre P, Deuse T, Pritts C, et al. Late profound muscle weakness following heart transplantation due to Danon disease. *Muscle Nerve*. 2013 Jan;47(1):135–7. DOI: 10.1002/mus.23517.
16. D'souza RS, Levandowski C, Slavov D, et al. Danon disease: clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail*. 2014;7:843–849. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001105.
17. Maron BJ, Roberts WC, Ho CY, et al. Profound left ventricular remodeling associated with LAMP2 cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106:1194–1196. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.035.
18. Bertini E, Donati MA, Broda P, et al. Phenotypic heterogeneity in two unrelated Danon patients associated with the LAMP-2 gene mutation. *Neuropediatrics*. 2005;36(5):309–313. DOI: 10.1055/s-2005-872844.
19. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009;301(12):12 DOI: 10.1001/jama.2009.37153.
20. Hong KN, Battikha C, John S, et al. Cardiac transplantation in Danon disease. *J Card Fail*. 2022;28:664–669. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.11.007.
21. Zaki A, Zaidi A, Newman WG, Garratt CJ. Advantages of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in LAMP2 hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Sep;24(9):1051–3. DOI: 10.1111/jce.12142.
22. Brambatti M, Caspi O, Maolo A, et al. Danon disease: Gender differences in presentation and outcomes *Int J Cardiol*. 2019 Jul 1;286:92–98. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.020.
23. Lopez-Sainz A, Salazar-Mendiguchia J, Garcia-Alvarez A, et al. Clinical Findings and Prognosis of Danon Disease. An Analysis of the Spanish Multicenter Danon Registry. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)*. 2019. PMID: 30108015
24. Fernández L, Casamayor Polo L, Bravo García-Morato M, et al. Molecular and histologic insights on early onset cardiomyopathy in Danon disease females. *Clin. Genet*. 2021 Mar;99(3):481–483. DOI: 10.1111/cge.

25. Hashem SI, Perry CN, Bauer M, et al. Brief Report: Oxidative Stress Mediates Cardiomyocyte Apoptosis in a Human Model of Danon Disease and Heart Failure. *Stem Cells*. 2015 Jul;33:2343–50. DOI: 10.1002/stem.2015.

26. Kim J, Parikh P, Mahboob M. Asymptomatic Young man with Danon disease *Nex Hert Inst* 2014;41(3):332–334. DOI: 10.14503/THIJ-13-3279.

27. Dougu N, Joho S, Shan L, et al. Novel LAMP-2 Mutation in a Family With Danon Disease Presenting With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J* 2009; 73: 376–380. DOI: 10.1253/circj.cj-08-0241.

28. Stack-Pyle TJ, Shah J, Stack L, Arcara V. Dilated Cardiomyopathy and Systolic Heart Failure in a Female Patient With Danon Disease *Cureus*. 2022 Oct 28;14(10):e30803. DOI: 10.7759/cureus.30803.

Информация об авторах:

Леонтьева Ирина Викторовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова;

Исаева Юлия Сергеевна, врач детского кардиологического отделения НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова;

Термосесов Сергей Артурович, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова;

Трофимова Татьяна Александровна, врач детского кардиологического отделения НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Authors information:

Leontyeva Irina V., MD, Professor, Chief Researcher of the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology of the NIKI Pediatrics after Academician Yu. E. Veltishcheva, RNIMU named after N. I. Pirogov;

Isayeva Yulia S., doctor of the Pediatric Cardiology department of the NIKI Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishcheva, RNIMU named after N. I. Pirogov;

Thermosesov Sergey A., Head of the Department of Surgical Treatment of Complex cardiac Arrhythmias and Electrocardiostimulation of the NIKI of Pediatrics after Academician Yu. E. Veltishcheva, RNIMU named after N. I. Pirogov;

Trofimova Tatiana A., doctor of the Pediatric Cardiology department of the NIKI Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishcheva, RNIMU named after N. I. Pirogov.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 618.165-007.254:616-053.4

ОДНОЭТАПНАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭПИСПАДИИ ПО МАСЕДО У ДЕВОЧКИ 3 ЛЕТ

Каганцов И. М., Кондратьева Е. А., Кохреидзе Н. А.,
Комличенко Э. В., Первунина Т. М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Каганцов Илья Маркович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ilkagan@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 13.02.2023
и принята к печати 01.03.2023.

РЕЗЮМЕ

Введение. Эписпадия — крайне редкое заболевание, у женщин встречается в 5–6 раз реже, чем у мужчин. Частота женской эписпадии колеблется от 1 на 160 000 до 480 000 живорождений. Ее можно диагностировать путем тщательного осмотра половых органов. Лечение эписпадии только хирургическое, которое довольно сложно и требует опыта. Литература, в которой обсуждается женская эписпадия, очень ограничена. В этой статье мы хотели бы сообщить о хирургическом лечении изолированной эписпадии у девочки 3 лет в НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Описание клинического случая. 3-летняя девочка поступила с основной жалобой на недержание мочи с рождения, в дневное и ночное время. Недержание мочи не было вызвано физической активностью и не усугублялось приемом пищи/питья. Физикальное обследование показало, что наружные половые органы пациентки имеют недоразвитые малые половые губы, патологическую уретру, раздвоенный клитор. Лабораторные результаты были в пределах нормы. Микционная цистоуретрография выявила подтекание мочи во время фазы наполнения. Стенка мочевого пузыря была нормальной, пузырно-мочеточникового рефлюкса не было. Больной выполнено одномоментное оперативное вмешательство, заключающееся в пластике уретры и реконструкции шейки мочевого пузыря, пластике клитора и малых половых губ. Интраоперационных и послеоперационных осложнений не было. При осмотре через 1 неделю и 6 месяцев наблюдения у пациентки достигнуто удержание мочи, операционная рана зажила первично.

Обсуждение. Эписпадия — редкое заболевание, которое может протекать в различной степени, от легкой до тяжелой. В тяжелой степени происходит расщепление всей уретры с вовлечением шейки мочевого пузыря, вызывающее постоянное недержание мочи у пациента. Случаи эписпадии довольно сложно диагностировать. Врач должен

развести большие половые губы и тщательно провести медицинский осмотр. Объективными целями хирургического лечения эписпадии являются достижение удержания мочи, восстановление анатомии, функции и косметического вида уретры и гениталий. Одноэтапная реконструкция является современным хирургическим методом, используемым для лечения изолированной эписпадии у женщин.

Заключение. Эписпадия у женщин является редкой врожденной аномалией, которую довольно часто не выявляют в детском возрасте. Для изолированной эписпадии у девочки в настоящее время предпочтительна одноэтапная хирургическая коррекция.

Ключевые слова: женская эписпадия, уретра, эписпадия.

Для цитирования: Каганцов И.М., Кондратьева Е.А., Кохреидзе Н.А., Комличенко Э.В., Первунина Т.М. Одноэтапная коррекция эписпадии по Macedo у девочки 3 лет. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):119-126. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-119-126.

ONE-STAGE CORRECTION OF EPISPADIA TO MACEDO IN A GIRL 3 YEARS OLD

Kagantsov I. M., Kondratieva E. A., Kohreidze N. A., Komlichenko E. V., Pervunina T. M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kagantsov Ilya M.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: ilkagan@rambler.ru

Received 13 February 2023; accepted
02 March 2023.

ABSTRACT

Introduction. Epispadias is an extremely rare disease. Epispadias in women is 5–6 times less common than in men. The incidence of female epispadias ranges from 1 in 160,000 to 480,000 live births. Epispadias can be diagnosed by a thorough examination of the genitals. Treatment of epispadias is only surgical, which is quite difficult and requires experience. The literature that discusses female epispadias is very limited. In this article, we would like to report on the surgical treatment of isolated epispadias in a 3-year-old girl at the Almazov National Medical Research Center.

Clinical case. A 3-year-old girl presented with the main complaint of urinary incontinence since birth, during the day and at night. Urinary incontinence was not caused by physical activity and

was not aggravated by eating/drinking. Physical examination showed that the external genital organs of the patient have underdeveloped labia minora, abnormal urethra, bifurcated clitoris. Laboratory results were within the normal range. Voiding cystourethrography revealed urine leakage during the filling phase. The bladder wall was normal, there was no vesicoureteral reflux. The patient underwent simultaneous surgical interventions, consisting in plastic surgery of the urethra and reconstruction of the bladder neck, plastic surgery of the clitoris and labia minora. There were no intraoperative and postoperative complications. After 1 week and 6 months of observation, the patient achieved urinary retention, the surgical wound healed primarily.

Discussion. Epispadias is a rare condition that can vary in severity from mild to severe. Severely, splitting of the entire urethra occurs, involving the bladder neck, causing permanent urinary incontinence in the patient. Cases of epispadias are quite difficult to diagnose. The doctor should dilute the labia majora and carefully conduct a physical examination. The objective goals of the surgical treatment of epispadias are to achieve urinary retention, restore the anatomy, function and cosmetic appearance of the urethra and genitals. One-stage reconstruction is a modern surgical technique used to treat isolated epispadias in women.

Conclusion. Epispadias in women is a rare congenital anomaly that is often not detected in childhood. For isolated epispadias in a girl, one-stage surgical correction is currently preferred.

Key words: epispadias, female epispadias, urethra.

For citation: Kagantsov IM, Kondratieva EA, Kohreidze NA, Komlichenko EV, Pervunina TM. One-stage correction of epispadia to Macedo in a girl 3 years old. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):119-126. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-119-126.

ВВЕДЕНИЕ

Эписпадия — это состояние, при котором уретральная пластинка широко открыта по дорсальной поверхности, а отверстие уретры расположено в аномальном месте [1, 2]. У девочек меатус обычно располагается между клитором и половыми губами или находится в области живота [2]. Существуют различные степени эписпадии. Эписпадия может встречаться изолированно или при экстрофии мочевого пузыря. У женщин с эписпадией можно обнаружить раздвоенный клитор, отверстие влагалища, смещенное в переднюю часть, непроходимое отверстие уретры, отсутствие или аномальную форму лона, недержание мочи различной степени [2].

Эписпадия — редкое заболевание. Распространенность оценивается примерно в 1 случай на 10 000–50 000 живорождений [1]. Эписпадия у женщин встречается в 5–6 раз реже, чем у мужчин, и составляет 1 случай на 160 000–480 000 живорождений [3]. Более 60 % случаев приходится

на изолированную эписпадию [4]. Для исключения аномалий в других органах при эписпадии необходимо проведение дополнительных исследований, таких как УЗИ мочеполовой системы и микционная цистоуретрография [1]. Лечение эписпадии хирургическое, которое довольно сложно и требует опыта. Целями операции являются реконструкция и обеспечение оптимальной функции половых органов и уретры [1].

Трудно найти литературу, в которой изолированно обсуждается женская эписпадия. В основном это статьи о клинических случаях. В ряде отчетов рекомендован оптимальный подход к лечению изолированной эписпадии у женщин [5–9]. Рекомендуемым хирургическим методом лечения является одноэтапная пластика уретры, реконструкция шейки мочевого пузыря и перинеопластика [5, 9]. В этой статье мы хотели бы сообщить о хирургическом лечении изолированной эписпадии у девочки 3 лет. Мы надеемся, что благодаря описанию этого случая исследователи смогут расширить свои знания о лечении женской эписпадии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка 3 лет поступила с основной жалобой на недержание мочи с рождения, в дневное и ночное время. Недержание мочи не вызывалось активностью и не ухудшалось при приеме пищи/питья. В анамнезе не было повышения температуры, мутной мочи, гематурии, дизурии и болей в боку и животе. Пациентка выпивала около 600 мл жидкости в день и постоянно носила подгузники. Цвет мочи был ярко-желтым, объем мочи оценивался примерно в 600–700 мл/сутки, дефекация была нормальной. Травмы позвоночника в анамнезе нет. Эписпадия впервые была диагностирована в 1 год при осмотре детским урологом по месту жительства. Затем ее в возрасте 3 лет направили в НМИЦ им. В. А. Алмазова для реконструктивной операции.

Физикальное обследование выявило недоразвитые малые половые губы, аномальный мочеиспускательный канал, расщепленный клитор (рис. 1). У пациентки нормальное положение ануса, нет образований или других аномалий, свидетельствующих о патологии позвоночника. Лабораторные результаты были в пределах нормы. Однако в анализах мочи обнаружено: лейкоциты 6–8, эритроциты 0–1, бактерии (+), pH 8,5. Хотя бактерии и были положительными, это нельзя было диагностиро-

вать как ИМП, поскольку лейкоцитарная эстераза была отрицательной, и у пациентки не было клинических симптомов ИМП [10].

Было выполнено УЗИ всей брюшной полости, которое показало нормальную форму и размер правой и левой почки. Также была проведена цистоскопия, которая выявила, что наружное отверстие уретры расположено более вертикально, а шейка мочевого пузыря широко открыта. По данным микционной цистоуретрографии непрерывное подтекание мочи наблюдалось во время фазы наполнения после введения 80 мл контрастного вещества. Стенка мочевого пузыря нормальная, без дефектов наполнения, пузырно-мочеточникового рефлюкса нет.

Хирургическая операция в объеме реконструкции эписпадии и шейки мочевого пузыря под симфизом по Macedo. Пациентка уложена в литотомическое положение. Хирургическая процедура началась с разрезов на лоне с выкраиванием ромбовидного лоскута. Далее разрез окаймлял меатус по вентральной поверхности на 6 часах. После отклонения лоскута книзу открылись пузырно-лонные связки, которые были рассечены, чтобы обнажить шейку мочевого пузыря. Разрез продолжали до слизистой оболочки и серозно-мышечного слоя мочевого пузыря. Выполнена реконструкция шей-



Рис. 1. Пациентка 3 лет с эписпадией, вид до операции

Figure 1. Patient 3 years old with epispadias, view before surgery

ки мочевого пузыря, путем ее гофрирования узловыми швами PDS 5/0. Удлинение уретры было выполнено методом тубуляризации по вентральной поверхности (шов уретры на 6 часов) на силиконовом катетере 8 Fr. В дальнейшем проведена мобилизация расщепленных ножек и головки клитора, которые сведены и сшиты над уретрой. Проведена пластика малых половых губ, викрил 6/0 (рис. 2, 3). Во время операции кровотечение было минимальным, интраоперационных осложнений не было. Последующее наблюдение проводилось через 1 неделю, 1 месяц и 6 месяцев после операции. Пациентка имеет нормальное мочеиспускание и удержание мочи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эписпадия у женщин встречается в 5–6 раз реже, чем у мужчин [4], с частотой примерно 1 на 484 000 живорождений [11], однако исследование Allen и соавторов показало, что из-за пропущенного диагноза эписпадия у женщин встречается в три раза чаще, чем предполагалось, то есть 1 на 160 000 живорожденных девочек [3]. На изолированную эписпацию приходится более 60 % случаев [12]. Эмбриогенез и органогенез женской мочеполовой системы сложны. Проблема, возникающая в процессе эмбриогенеза, может вызвать аномальное развитие мочевыводящих и половых путей [5]. Эписпадия может развиваться из-за неправильного положения генитального бугорка, что способствует неполной тубуляризации уретры [13].

Эписпадия может встречаться в различной степени выраженности. Согласно классификации Davis, эписпацию можно разделить на легкую и тяжелую степени. При легкой степени расщеплен только меатус уретры. При средней степени имеется дорсальное расщепление уретры, а при тяжелой — расщепление происходит на всей уретре и затрагивает шейку мочевого пузыря, вызывая у пациента постоянное недержание мочи [7, 14]. Однако в одном исследовании говорится об отсутствии корреляции между анатомическими аномалиями и степенью недержания мочи, поскольку корреляция между аномалиями сфинктера и аномалиями уретры не является абсолютной [3]. Аномалии шейки мочевого пузыря, низкая емкость мочевого пузыря или низкое уретральное давление являются частыми причинами недержания мочи при изолированной эписпадии у женщин [15]. Пациенты с эписпадией и недержанием мочи могут иметь кожные высыпания вокруг промежности из-за постоянного использования подгузника [9].

Случаи эписпадии довольно сложно диагностировать, когда нет аномалий таза или позвоночника. Врач должен раскрыть большие половые губы и тщательно провести физикальное обследование, чтобы не пропустить изолированную женскую эписпацию [9]. При изолированной эписпадии у женщин влагалище и внутренние половые органы обычно не изменены. Рентгенологическое обследование (микционная цистоуретрограмма) необходима для оценки рефлюкса и исключения других причин недержания мочи. Цистоуретроскопия или



Рис. 2, 3. Пациентка 3 лет с эписпадией: состояние на 7-е сутки после операции Macedo

Figure 2, 3. A 3-year-old patient with epispadias on the 7th day after Macedo surgery

цистоскопия также необходимы для оценки емкости мочевого пузыря и устьев мочеточников [7].

На основании классификации Davis представленный нами случай можно отнести к тяжелым, поскольку имело место поражение шейки мочевого пузыря и недержание мочи. Нами была выполнена одномоментная операция по восстановлению эписпадии и реконструкции шейки мочевого пузыря.

Объективными целями хирургического лечения эписпадии являются достижение удержания мочи, восстановление анатомии, функции и косметического вида уретры и гениталий. Различают два вида хирургических методов эписпадии: двухэтапную и одноэтапную реконструкцию. Самым старым методом была двухэтапная реконструкция, разработанная Young в 1908 году [9]. Техника была модифицирована Dees и Leadbetter [30]. Техника Young-Dees-Leadbetter является широко используемым методом и золотым стандартом для реконструкции шейки мочевого пузыря. Техника операции имеет показатели удержания мочи от 60 % до 85,5 % [15]. Тем не менее, этот метод уменьшает емкость мочевого пузыря, и трудно добиться удержания мочи при малой емкости мочевого пузыря. Поэтому операция была отложена на тот возраст, когда дети могут принять необходимые инструкции по приучению к туалету, а мочевой пузырь имеет достаточную емкость для операции [15, 30]. Позже Gearhart предложил проводить реконструкцию уретры и половых органов в возрасте 1,5–2 лет, а реконструкцию шейки мочевого пузыря — в возрасте 4–5 лет [15]. Хотя этот метод обеспечивает хорошее удержание в 87,5 % случаев, он требует нескольких сеансов хирургического вмешательства и связан с более высокой заболеваемостью [5]. Имеются и другие методы реконструкции при эписпадии, такие как пузырно-уретральная подвеска, трансвагинальная пликация и процедуры лоскута мочевого пузыря, в том числе и методика Macedo [14–29].

В настоящее время применяемым хирургическим методом при изолированной эписпадии у женщин является одномоментная реконструкция [5]. Восстановление уретры и реконструкцию мочевого пузыря выполняют за одну операцию [9]. Первую одноэтапную реконструкцию предложил Hendren. Он сочетал промежностный и трансвезикальный доступ с реимплантацией мочеточника [29]. Этот метод требует обширного рассечения тканей, имеет длительную продолжительность операции и дает удовлетворительные результаты. С тех пор было разработано множество модификаций одноэтапной реконструкции. Выбор метода одноэтапной реконструкции основывается

на предпочтениях хирурга и состоянии пациента. Процедуру промежностного доступа не рекомендуется выполнять у пациентов с рефлюксом, нуждающихся в реимплантации мочеточников. В более тяжелых случаях требуется более радикальная техника для достижения лучшего результата удержания мочи. Для этого пациента мы выполнили одноэтапную реконструкцию эписпадии и реконструкцию шейки мочевого пузыря через промежностный доступ, следуя методике, упомянутой Macedo и соавторами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эписпадия у девочек является редкой врожденной аномалией, которую довольно часто не диагностируют. Для диагностики данной патологии необходимо тщательное физикальное обследование. Хирургическое лечение является вариантом для изолированной женской эписпадии. Одноэтапная реконструкция рекомендуется в качестве хирургической техники для изолированной эписпадии у женщин. Целями операции являются достижение удержания мочи, нормальной анатомии и функции уретры и гениталий, а также косметическое восстановление.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Anand S, Lotfollahzadeh S. Epispadias [cited 2021 Jun 13]. Available from, in: StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2021, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563180/>.
2. Epispadias [Internet], Available from, 2021 Jun 13, <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/epispadias>.
3. Allen L, Rodjani A, Kelly J, et al. Female epispadias: are we missing the diagnosis? BJU Int. 2004 Sep;94(4):613–5. DOI: 10.1111/j.1464-4096.2004.04920.x.
4. Jayachandran D, Bythell M, Platt MW, Rankin J. Bladder exstrophies and epispadias complex: prevalence, associated anomalies, prenatal diagnosis and survival in the north of England, Pediatr. Res. 2011 Nov;70 (5):86–86.
5. Atilgan D, Uluocak N, Erdemir F, Parlaktas BS. Female epispadias: a case report and review of the literature. Kaohsiung J Med Sci. 2009 Nov;25(11):613–6. DOI: 10.1016/S1607-551X(09)70565-0.

6. Jonuzi A, Popovic N, Zvizdic Z, et al. Female Epispadias Presenting as Urinary Incontinence. *APSP J Case Rep.* 2017 Mar 18;8(2):10. DOI: 10.21699/ajcr.v8i2.548.
7. Shetty MV, Bhaskaran A, Sen TK. Female epispadias. *Afr J Paediatr Surg.* 2011 May-Aug;8(2):215–7. DOI: 10.4103/0189-6725.86066.
8. Ali S, Moosa H, Khan SA. Isolated Female Epispadias with Urinary Incontinence. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020 Apr;30(4):438–439. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.04.438.
9. Arslan MS, Arslan S, Zeytun H, et al. A case of isolated female epispadias and our approach to treatment. *Afr. J. Urol.* 2016 Sep 1;22(3):193–195.
10. Urinalysis [Internet], Available from, 2021 Jun 16, <https://webpath.med.utah.edu/TUTORIAL/URINE/URINE.html>.
11. Gearhart JP. Exstrophy, epispadias and other bladder anomalies, in: P.C. Walsh, In. (Eds.), *Campbell's Urology*, 7th ed., WB Saunders, Philadelphia, 1998, p. 2136.
12. Bansal, Modified Cantwell-Ransley Repair in Penopubic Epispadias With Continent Bladder [Internet], 2021 Jun 15. <http://www.astrocyte.in/article.asp?issn=2349-0977;year=2015;volume=2;issue=1;page=49;epage=51;aulast=Bansal#ref3>.
13. Yoham AL, Casadesus D. Embryology, urethral folds [cited 2021 Jun 16]. Available from, in: StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2021, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560572/>.
14. Alyami F, Fernandez N, Lee L, et al. Long-term follow-up after traditional versus modified perineal approach in the management of female epispadias. *J Pediatr Urol.* 2017 Oct;13(5):497.e1–497.e5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.02.012.
15. Bhat AL, Bhat M, Sharma R, Saxena G. Single-stage perineal urethroplasty for continence in female epispadias: a preliminary report. *Urology.* 2008 Aug;72(2):300–3; discussion 303–4. DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.073.
16. Young HH. An operation for the cure of incontinence associated with epispadias, *J. Urol.* 1922 Jan; 7(1):1–32.
17. Mitchell ME, Brito CG, Rink RC. Cloacal exstrophy reconstruction for urinary continence. *J Urol.* 1990 Aug;144(2 Pt 2):554–8; discussion 562–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)39521-6.
18. Marshall VF, Marchetti AA, Krantz KE. The correction of stress incontinence by simple vesicourethral suspension. *Surg Gynecol Obstet.* 1949 Apr;88(4):509–18.
19. King LR, Wendel RM. A new application for transvaginal plication in the treatment of girls with total urinary incontinence due to epispadias or hypospadias. *J Urol.* 1969 Dec;102(6):278–82.
20. Tanagho EA. Bladder neck reconstruction for total urinary incontinence: 10 years experience. *J Urol.* 1981 Mar;125(3):321–6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)55024-7.
21. Gearhart JP, Peppas DS, Jeffs RD. Complete genitourinary reconstruction in female epispadias. *J Urol.* 1993 May;149(5):1110–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36310-3.
22. Hendren WH. Congenital female epispadias with incontinence, *J. Urol.* 1981 Apr;125 (4):558–564.
23. Kramer SA, Kelalis PP. Surgical correction of female epispadias. *Eur Urol.* 1982;8(6):321–4. DOI: 10.1159/000473547.
24. Leclair MD, Faraj S, Villemagne T, et al. Primary female epispadias: Perineal approach or Kelly repair? *J Pediatr Urol.* 2018 Feb;14(1):33–39. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.08.017.
25. de Jong TP, Dik P, Klijn AJ. Female epispadias repair: a new 1-stage technique. *J Urol.* 2000 Aug;164(2):492–4. DOI: 10.1097/00005392-200008000-00070.
26. Manzoni GR, Ransley PG. Primary surgical intervention for female epispadias, *J. Pediatr. Urol.* (2007;3:s73.) In.
27. Kajbafzadeh AM, Talab SS, Elmi A, Tourchi A. Single-stage subsymphyseal cystoscopic-guided bladder neck plication and urethroplasty in female epispadias: presentation of long-term follow-up. *BJU Int.* 2011 Oct;108(7):1200–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.10022.x.
28. Macedo A Jr, Leal da Cruz M, Trivelato R, et al. Complete female epispadia: the case for perineal approach. *J Pediatr Urol.* 2015 Feb;11(1):49–50. DOI: 10.1016/j.jpuro.2014.08.013.
29. Yadav SS, Agarwal N, Kumar S, et al. Single-stage Female Epispadias Repair by Combined Infrasymphyseal Bladder Neck Plication and Urethroplasty: A Novel Technique. *Urology.* 2017 Feb;100:240–245. DOI: 10.1016/j.urology.2016.09.002.
30. Ferrer FA, Tadros YE, Gearhart J. Modified Young-Dees-Leadbetter bladder neck reconstruction: new concepts about old ideas. *Urology.* 2001 Nov;58(5):791–6. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01345-0.
31. Cheikhelard A, Aigrain Y, Lottmann H, Lortat-Jacob S. Female epispadias management: perineal urethrocervicoplasty versus classical Young-Dees procedure. *J Urol.* 2009 Oct;182(4 Suppl):1807–11. DOI: 10.1016/j.juro.2009.04.087.
32. Agha RA, Franchi T, Sohrabi C, et al. SCARE Group. The SCARE 2020 Guideline: Updating Consensus Surgical CAse REport (SCARE) Guidelines. *Int J Surg.* 2020 Dec;84:226–230. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.10.034.

Информация об авторах:

Каганцов Илья Маркович, д.м.н., заведующий НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кондратьева Евгения Александровна, младший научный сотрудник НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии наследственной патологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кохреидзе Надежда Анатольевна, д.м.н., заведующий отделением гинекологии для подростков ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Комличенко Эдуард Владимирович, д.м.н., заместитель главного врача по онкологии Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Kagantsov Ilya M., Head of Research Laboratory for Surgery of Congenital and Hereditary Pathology, Almazov National Medical Research Centre;

Kondratieva Evgeniia A., researcher Research Laboratory for Congenital and Hereditary Pathology Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Kohreidze Nadezhda A., Head of the Department of Gynecology for Adolescents, Almazov National Medical Research Centre;

Komlichenko Eduard V., Deputy Chief Physician for Oncology, University Hospital, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.74-009.54:616.127-053.71

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В СТРУКТУРЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ БЕККЕРА

**Афони́на Я. Г., Васи́чкина Е. С., Костарева А. А., Вершинина Т. Л.,
Первунина Т. М., Алексеева Д. Ю.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Афони́на Яна Геннадьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: janeafo@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 05.02.2023
и принята к печати 22.02.2023.

РЕЗЮМЕ

В статье представлен случай клинического наблюдения ребенка с дилатационной кардиомиопатией (КМП) в структуре прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД) Беккера, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Отражены этиология, патогенез, клиника, диагностика, особенности дифференциальной диагностики и новые подходы к лечению прогрессирующих нейромышечных дистрофий, актуальных в детской кардиологической практике.

Ключевые слова: воспаление, дети, кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости сердца, наследственные заболевания, нейромышечные заболевания.

Для цитирования: Афони́на Я.Г., Васи́чкина Е.С., Костарева А.А., Вершинина Т.Л., Первунина Т.М., Алексеева Д.Ю. Дилатационная кардиомиопатия в структуре прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(2):127-138. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-127-138.

DILATED CARDIOMYOPATHY IN THE STRUCTURE OF BECKER'S PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY

Afonina Y. G., Vasichkina E. S., Kostareva A. A., Vershinina T. L., Pervunina T. M., Alekseeva D. Yu.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Afonina Yana G.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: janeafo@yandex.ru

Received 05 February 2023; accepted
22 February 2023.

ABSTRACT

A case of clinical observation of a child having with) dilated cardiomyopathy in the structure of Becker's progressive muscular dystrophy, complicated by chronic heart failure of the second A degree, the second functional class. The etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, features of differential diagnostics and new approaches to the treatment of progressive neuromuscular dystrophies, which are relevant in pediatric cardiology practice, are reflected.

Key words: cardiomyopathy, children, hereditary diseases, inflammation, muscular degenerative diseases, rhythm and conduction disorders of the heart.

For citation: Afonina YG, Vasichkina ES, Kostareva AA, Vershinina TL, Pervunina TM, Alekseeva DYU. Dilated cardiomyopathy in the structure of Becker's progressive muscular dystrophy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):127-138. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-127-138.

Список сокращений: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КМП — кардиомиопатия, КСР — конечный систолический размер, КФК — креатинфосфокиназа общая, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, НМЗ — нейромышечные заболевания, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ПЖ — правый желудочек, ПМД — прогрессирующая мышечная дистрофия, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧД — частота дыхания, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Нейромышечные заболевания (НМЗ) — клинически и генетически гетерогенная группа врожденных заболеваний, характеризующаяся прогрессирующей мышечной слабостью, дистрофией и атрофией мышечной ткани. На первом десятилетии жизни дебютирует большинство клинических форм ПМД и амиотрофий, имеющих прогрессивное течение и на сегодняшний день неизлечимых. К 2001 году смертность от сердечно-сосудистых нарушений вышла на первое место при всех формах мышечных дистрофий [1]. Вместе с тем в последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в изучении молекулярных механизмов наследственных нейромышечных заболеваний и их терапии с применением методов геномной инженерии. Для большинства описанных клинических форм нейромышечной патологии выявлены гены, патогенные варианты в которых ассоциированы с развитием заболевания. При этом в спектре нейромышечной патологии существует множество аллельных форм заболеваний, при которых мутации в одном и том же гене ассоциированы с различными клиническими формами нейромышечной патологии (врожденные миопатии, миодистрофии, полинейропатии). В то же время одна и та же клиническая форма заболевания, например, врожденные миопатии, может быть обусловлена патогенными вариантами целого

ряда генов [2, 3]. Так, многие из форм врожденных миопатий и миодистрофий имеют в качестве причин возникновения мутации в генах, описанных в связи с развитием различных форм кардиомиопатий — дилатационной, рестриктивной, аритмогенной и, реже, гипертрофической [4].

Проблема поражения сердечно-сосудистой системы при НМЗ актуальна, поскольку летальный исход многих из них обусловлен именно вовлечением сердца в патологический процесс. Сердечная мышца поражается первично вследствие дефицита того же белка, которого нет в скелетной мышце, поскольку структурная организация миоцитов и кардиомиоцитов во многом сходна. В настоящее время не вызывает сомнений, что большинство ПМД сопровождается развитием КМП, и нередко дебют миопатии начинается именно с кардиологических проявлений (например, с блокады ножек пучка Гиса по ЭКГ, с диастолической дисфункции миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ)), в то время как симптомы поражения скелетных мышц могут быть маскированными [5, 6].

Несмотря на клиническую представленность и прогностическую значимость КМП у больных ПМД, поражение сердца долгое время оставалось «за кадром» проявлений миодистрофического синдрома. Только с восьмидесятых годов прошлого столетия исключение стала составлять ПМД Дюшенна, при которой раньше всего системно начали изучаться сердечно-сосудистые нарушения. Для дистрофинопатий Дюшенна и Беккера характерно развитие дилатационной КМП с ранней сердечной декомпенсацией, нарушениями ритма и ишемией миокарда со стенокардитическим синдромом (у 6 % и 8 % больных соответственно) [7–8].

Патогенез ПМД различен в зависимости от клинической формы и конкретного генетического дефекта. Каждая форма миодистрофии обусловлена отдельным точечным генетическим дефектом, нарушающим способность мышечных клеток синтезировать необходимые белки. Существенное значение в манифестации заболевания принадлежит острым и хроническим инфекциям, травмам, алиментарным дистрофиям, физическим перегрузкам и другим факторам внешней среды, которые могут являться триггерами для развития и прогрессирования наследственно детерминированного процесса. Точная нозологическая диагностика ПМД невозможна без использования современного арсенала молекулярно-генетических методов, методов иммунобиохимического, иммуногистохимического анализа и, в ряде случаев, электронной микроскопии. Однако, учитывая ограниченный доступ к проведению высокотехнологичного генетическо-

го скрининга, достоверная молекулярно-генетическая диагностика в ряде случаев все еще не представляется возможной. Поэтому для диагностики ранних проявлений прогрессирующих мышечных дистрофий и амиотрофий необходимо использование первичного алгоритма клинического обследования, включающего клинический осмотр, спектр лабораторных показателей (маркеры миоцитоллиза: креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа МВ (КФК МВ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), уровень тропонина), определение иммунного и тиреоидного статуса и показателей коагулограммы. Инструментальное обследование таких пациентов обязательно должно включать ЭКГ, ЭхоЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), рентгенографию грудной клетки с определением кардиоторакального индекса, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, электронейромиографию, позволяющую выявить «феномен положительных острых волн», магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) сердца, МРТ мышц, биопсию мышц (нервно-мышечного лоскута) с последующими световой и электронной микроскопиями, ультразвуковую доплерографию, дуплексное сканирование, денситометрию костей и исследование функции внешнего дыхания. Определение точного генетического дефекта, особенно при миодистрофиях Дюшенна, Беккера, Эмери-Дрейфуса, а также при миодистрофии Верднига-Гоффмана, является ключевым исследованием, так как именно при этих заболеваниях получены генно-терапевтические препараты или имеют место многообещающие данные об их разработке [9–12].

В качестве примера из клинической практики приводим случай динамического наблюдения в течение 1,5 лет за пациентом К. 12 лет с дилатационной КМП в структуре ПМД Беккера (замена в гене дистрофина R141 P (NM 004009:exon6:c.G422C, chrX-32834681, HG7)), осложненной хронической сердечной недостаточностью 2 А степени, II ФК. Сопутствующая патология представлена дисфункцией синусового узла, редкой желудочковой экстрасистолцией, хроническим тонзиллитом в стадии компенсации, дискинезией желчевыводящих путей.

Клиническое наблюдение. При первом обращении в отделение педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России пациент предъявлял жалобы на снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышенную утомляемость, миалгии, преимущественно в двуглавых мышцах плеча, икроножных и задней группе мышц бедра, возникающие, как правило, после физических нагрузок (ходьбы в умеренном темпе, подъ-

ема по лестнице). Наряду с этим — боли в левой половине грудной клетки колющего характера, чаще при глубоком дыхании, возникающие без четкой периодичности, вне связи с физическими, психоэмоциональными нагрузками, изменением положения тела в отсутствие иррадиации, которые купировались самостоятельно. Периодически отмечалась пастозность голеней в вечернее время в течение последних 6 месяцев. За 3 месяца до обращения в наш Центр появились ограничения объема движения и усиление болевого синдрома в левом коленном суставе, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке, сохранение болевого синдрома в левой половине грудной клетки аналогичного характера.

Обращает на себя внимание, что ребенок предъявлял жалобы на миалгии в нижних конечностях, общую слабость и утомляемость с раннего возраста, однако родители расценивали это как особенности поведения и стремились приобщить мальчика к занятиям физической культурой и спортом.

Жалобы на ощущение перебоев в работе сердца, наличие синкопальных и пресинкопальных состояний, эпизоды лихорадки отрицает.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза первой и второй половины, неоднократных угроз прерывания. Наследственность, со слов, неотягощена. Родители вредные привычки отрицают. Профессиональных вредностей не зарегистрировано. Мать на внутриутробные инфекции не обследована. Роды первые, путем операции кесарева сечения, на 39/40 неделе, по выписным документам — без патологии. Закричал сразу, масса тела при рождении 3240 г, длина — 54 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Естественное вскармливание до 5 месяцев. Рос и развивался по возрасту. При анализе медицинской документации в возрасте 3 лет перенес ветряную оспу, в 6 лет — грыжесечение под наркозом, ОРВИ — 3–4 раза в год. Наблюдался отоларингологом по поводу хронического компенсированного тонзиллита; гастроэнтерологом — в связи с дискинезией желчевыводящих путей по смешанному типу. Физическое развитие среднее, гармоничное. Наличие судорог до настоящего времени мать пациента и сам ребенок отрицают. Семейный анамнез по наличию НМЗ неотягощен. Второй ребенок, девочка 6 лет, здорова.

Анамнез заболевания. В возрасте 10 лет при проведении диспансеризации в школе впервые направлен к кардиологу в связи с выявленной по ЭКГ неполной блокадой правой ножки пучка Гиса

(НБПНПГ), что на тот момент было расценено как вариант нормы. По результатам осмотра выслушан систолический шум сердца без экстракардиального проведения, незначительное увеличение печени (+ 1,0 см). ЭхоКГ — не проводилась.

По данным ЭКГ от ноября 2015 года (10,4 года) — сохранение НБПНПГ, обращало внимание появление глубокого зубца Q в I, aVL, aVR, V4-V6. По результатам ЭхоКГ — выраженная дилатация левого желудочка (ЛЖ) и резкое снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ — 60 мм (z-score 6.24), конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ — 180 мл, ФВ ЛЖ — 40 % по Симпсону, зоны гипокинеза с дискинезом верхушки, митральная, трикуспидальная

регургитации 1 степени (табл. 1). Признаков гипертрофии миокарда не выявлено. Спустя 1 месяц госпитализирован в плановом порядке в отделение детской кардиоревматологии по месту жительства. При поступлении: отмечалось нарастание дилатации ЛЖ — КДР 62 мм, прогрессирующее снижение сократительной способности миокарда — ФВ ЛЖ 25 %; диффузный гипокинез стенок ЛЖ, повышение давления в легочной артерии до 32 мм рт. ст., митральная регургитация 1 степени (табл. 1). При проведении СМЭКГ: средняя ЧСС — 85 в минуту, максимальная ЧСС — 115 в минуту, минимальная ЧСС — 58 в минуту (в дневные часы) и соответственно 57, 81 и 50 в минуту в ночные часы. Эктопическая активность представлена 57 полиморфными

Таблица 1. Динамика эхокардиографических показателей

	Догоспитальный этап		I госпитализация		Межгоспитальный период		
	Ноябрь 2015 г.	Декабрь 2015 г.	Май 2016 г.	Июнь 2016 г.	Март 2017 г.	Июль 2017 г.	Сентябрь 2017 г.
КДР ЛЖ, мм	60 (Z-score 6.24)	62 (Z-score 6.99)	59,2 (Z-score 5)	58,1 (Z-score 4.65)	60,9 (Z-score 5.36)	61,5 (Z-score 5.49)	59,6 (Z-score 4.7)
КДО ЛЖ, мл	180 (Z-score 4.34)		175 (Z-score 3.88)	167 (Z-score 3.66)	186 (Z-score 3.98)	190 (Z-score 3.81)	177 (Z-score 3.36)
ФВ (Т)			30 %	38 %	32,3 %	33,7 %	27 %
ФВ (S)	40 %	25 %	27 %	35 %	30 %	36 %	30 %
МЖП, мм			7,3 (Z-score 0.17)	6,3 (Z-score -1.07)	6 (Z-score -1.55)	8 (Z-score 0.66)	7,3 (Z-score -0.21)
ЗСЛЖ, мм			8 (Z-score -1.47)	9 (Z-score -2.85)	7,5 (Z-score 0.59)	7,2 (Z-score -0.01)	7,7 (Z-score -0.58)
ЛП, мм			37 x 40	33 x 37	31,8x 36,7	37,9x 44,6	44 x 46
TAPSE, мм					11 (-6.35)	14 (-4.62)	9 (-7.03)
МК рег.	1 ст	1 ст	1 ст	1 ст	1 ст	1 ст	1 ст
ТК рег.	1 ст		1 ст	1 ст	1 ст	1 ст	1 ст
Давление в ЛА, мм рт. ст.		32	25	24	24	25	26

Примечания: КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; ФВ (Т) — фракция выброса по Тейхольц; ФВ (S) — фракция выброса по Симпсону; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ЛП — левое предсердие; TAPSE — Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; МК рег. — регургитация митрального клапана; ТК рег. — регургитация трикуспидального клапана; ЛА — легочная артерия.

желудочковыми экстрасистолами. По месту жительства был установлен диагноз: дилатационная КМП, ХСН 2А II ФК. Назначена терапия селективными бета-блокаторами (бисопролол в суточной дозе 2,5 мг/сутки постоянно), ингибиторами АПФ (эналаприл в суточной дозе 5 мг/сутки постоянно).

Впервые госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ» им. В. А. Алмазова Минздрава России в возрасте 11 лет. На основании жалоб, анамнестических данных, результатов клинко-лабораторных и инструментальных исследований состояние было расценено как КМП дилатационного фенотипа, причиной которой, кроме генетической, мог быть воспалительный процесс в миокарде. Кроме того, с учетом пола и раннего дебюта заболевания, а также характерных жалоб на утомляемость и мышечную слабость в дифференциальный ряд были включены НМЗ. По результатам проведенных обследований: в клиническом анализе крови — без патологии. При оценке биохимических показателей крови обращало внимание наличие выраженного повышения кардиоспецифических ферментов при неоднократно проводимом динамическом контроле (лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 704 → 802 → 747 Ед/л при норме до 220 Ед/л; креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ) до 194,9 → 340,9 → 377,9 → 115,5 Ед/л при норме до 24 Ед/л; тропонина I до 0,0750 → 0,0657

нг/мл при норме до 0,0340 нг/мл), а также значительное повышение миогенных маркеров — общей КФК до 4 267 → 13 882 Ед/л при норме до 200 Ед/л (табл. 2). Тесты стрептококковой серологии отрицательные. Показатели тиреоидного статуса — без патологии. При исследовании крови методом ПЦР на вирусы Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 6 типа получены отрицательные результаты. По данным иммунограммы обращало внимание повышение уровня CD45+лимфоцитов до 2 739 кл/мкл с нарастанием до 2 819 кл/мкл при контроле в динамике. Остальные показатели иммунограммы, включая уровни иммуноглобулинов G, M и A, комплемента, оставались в пределах нормы. По данным ЭхоКГ — сохранялась выраженная дилатация левых камер сердца (КДР ЛЖ 60 мм, левое предсердие — 37 x 40 мм); сократительная способность ЛЖ резко снижена (ФВ по Симпсону 27 %, по Тейхольцу — 31 %) (рис. 1, табл. 1). Данных за врожденный порок сердца не получено. Признаков гипертрофии миокарда не выявлено.

По данным СМЭКГ, средняя ЧСС — 70 в минуту, максимальная ЧСС — 106 в минуту, минимальная ЧСС — 48 в минуту в дневные часы и 53, 106 и 47 в минуту в ночные часы соответственно, пауз — 85, длительностью от 1 504 до 1 760 мс за счет синусовой аритмии. Эктопическая активность

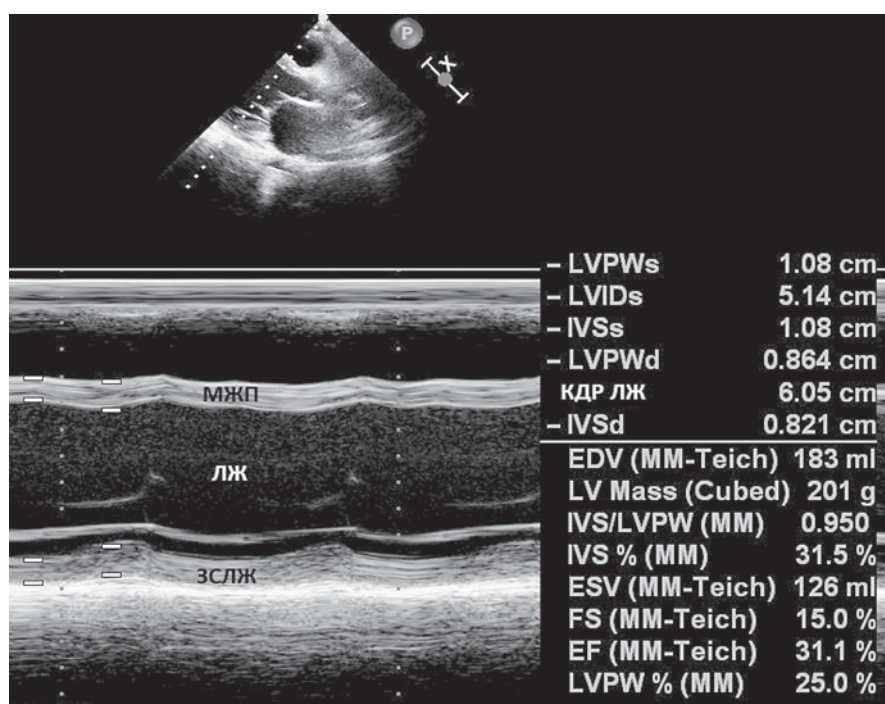


Рис. 1. Результаты эхокардиографии (парастернальная позиция по длинной оси): М-режим, снижение сократительной способности ЛЖ, дилатация полости левого желудочка)

представлена 54 одиночными желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ). На рентгенограмме грудной клетки — без инфильтративных изменений. По результатам УЗИ брюшной полости данных за гепатоспленомегалию не получено. С учетом полученных данных, были определены показания к проведению МРТ сердца и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). По результатам МСКТ данных за наличие воспаления не получено, выявлена дилатация ЛЖ (рис. 2).

При проведении МРТ с внутривенным контрастированием дилатация ЛЖ (КДР ЛЖ — 55 мм, конечный систолический размер (КСР ЛЖ) — 48 мм), выраженное снижение сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ — 27 %, ФВ правого желудочка (ПЖ) — 35 %).

Принимая во внимание резко высокие показатели кардиоспецифических и мышечных ферментов, в том числе КФК, результаты ПЭТ и МРТ сердца, ребенку выполнена электронейромиография, по результатам которой убедительных данных за полинейропатию получено не было, однако был зарегистрирован мышечный паттерн. По данным МРТ мягких тканей голени, бедра у ребенка также нельзя было исключить наличие мышечной дистрофии (снижение толщины диаметра мышц бедер, голени, стопы, умеренная и выраженная дегенерация вышеперечисленных мышечных групп). С целью верификации НМЗ, ассоциированного с поражен-

ем сердечно-сосудистой системы, было проведено генетическое исследование, по получении результатов которого запланирована биопсия скелетных мышц. На данном этапе ребенок был выписан под наблюдение кардиолога и невролога по месту жительства, на фоне поликомпонентной терапии сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ, спиронолактон, мочегонные и бета-блокаторы).

Через 3 месяца после выписки, при обследовании по месту жительства, на фоне проводимой терапии отмечал субъективное улучшение переносимости физических нагрузок, уменьшение эпизодов и интенсивности миалгий. По результатам биохимических показателей в динамике — повышение АЛТ до 92,0 Ед/л при норме до 55 Ед/л; АСТ до 97,0 Ед/л при норме до 34,0 Ед/л (при отрицательных результатах исследования крови на HBS Ag, HCV). Наряду с этим отмечалось динамическое снижение показателей ЛДГ (747->399 Ед/л), общей КФК крови (13 882 — >5 476 Ед/л) при умеренном нарастании уровня КФК МВ до 155,2 Ед/л (табл. 2).

При повторной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России через 1,5 года состояние расценено как средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Положение активное, эмоциональный фон положительный. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Обращало внимание наличие гипотонуса мышц нижних конечностей, ограничение подвижности колен-

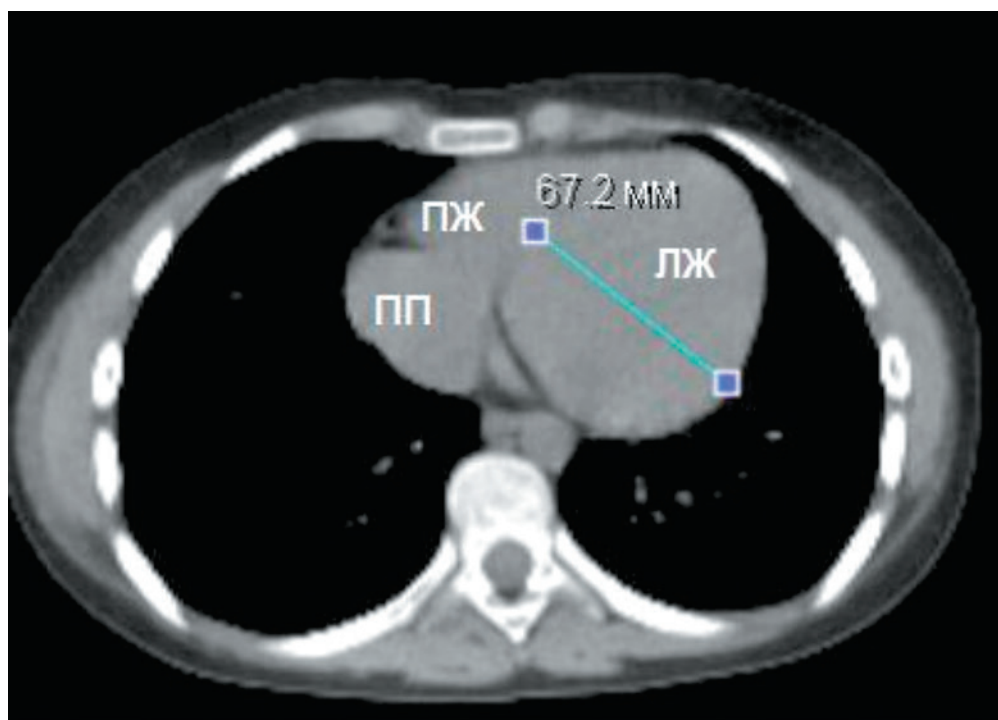


Рис. 2. МСКТ сердца: дилатация полости левого желудочка

ного сустава при активных движениях. Пальпация мышц доступных групп — безболезненна. Пульс аритмичный 55–64 в минуту, симметричный, удовлетворительного наполнения. АД — 90/60 мм рт. ст. Патологических пульсаций не зарегистрировано. Перкуторно — расширение границ сердца влево. Тоны сердца приглушены, аритмичные. Дефицита пульса не зафиксировано. Систолический шум с эпицентром в точке Боткина-Эрба, без экстракардиального проведения. ЧД — 18 в минуту. В легких дыхание везикулярное, без участия вспомогательной мускулатуры и локального ослабления, проводится во все отделы, хрипов не зафиксировано. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень не увеличена. Край при пальпации плотный, поверхность гладкая. Селезенка не пальпировалась. Дизурические явления ребенок и мать пациента отрицали. Периферических отеков не было. Стул 1 раз в сутки, оформленный, без патологических примесей.

При обследовании в отделении в клиническом анализе крови и коагулограмме — без патологии. При анализе биохимических показателей крови — в динамике отмечается нарастание уровней АЛТ и АСТ до 238 Ед/л и 156 Ед/л соответственно, а также маркеров миоцитолита по сравнению с данными от августа 2016 года (ЛДГ 399 Ед/л → 743 Ед/л, общей КФК 5 476 → 16 704 Ед/л, КФК МВ 155,2 Ед/л → 313, 2 Ед/л) (табл. 2).

По ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 58 в минуту. Местные нарушения внутрижелудочковой про-

водимости. Нарушения процессов реполяризации. По результатам ЭхоКГ сохранение дилатации левых камер сердца. Минимальное улучшение сократительной способности миокарда левого и правого желудочков по сравнению с данными от августа 2016 года (ФВ ЛЖ по Симпсону — 30 % → 36 %, по Тейхольцу — 32,3 % → 33,7 %, TAPSE → 11 см → 14 см) (табл. 1). Признаков гипертрофии миокарда не выявлено. В ходе проведения СМЭКГ — умеренная брадикардия в течение суток. Эктопической желудочковой активности нет. Пароксизмальных нарушений сердечного ритма, замедления атрио-вентрикулярной проводимости, ишемических изменений не зарегистрировано. По результатам УЗИ брюшной полости данных за гепатоспленомегалию не получено. При проведении контрольной электрокардиографии в динамике сохраняются диффузные миогенные изменения, с преобладанием в нижних конечностях. Выполнена биопсия левой икроножной мышцы, получены данные за НМЗ.

По результатам генетического обследования в исследуемом образце ДНК обнаружена замена в гене дистрофина R141 P (NM 004009:exon6:c. G422C, chrX-32834681, HG7), что позволяет говорить о наличии у пациента дилатационной КМП в структуре наследственно детерминированного НМЗ — дистрофинопатии Беккера. С учетом полученных результатов, ребенку скорректирован объем терапии, принимая во внимание отсутствие прогрессирования хронической сердечной недостаточности, уменьшена доза диуретических препаратов.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей

Лабораторные показатели	I госпитализация				Межгоспитальный период			
	1	2	3	4	5	6	7	8
АСТ, Ед/л	131	223	288	64	97	91	238	125
АЛТ, Ед/л	110	180	287	102	92	86	156	100
Тропонин I, нг/мл	0.0750	0.0169	0.0227	0.0657		0.0690	0.0713	0.1294
КФК, Ед/л		13 882			5 476	6 192	16 704	8 137
КФК МВ, Ед/л		340	377	115	155	183	313	190
ЛДГ, Ед/л	704	802	747		399	398	743	494
NTproBNP, пг/мл				1334	502		556	588

Примечания: АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа общая; КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; NTproBNP — N-терминальный фрагмент натрийуретического пропептида мозгового.

В течение последующих 7 месяцев состояние пациента стремительно ухудшилось за счет нарастания признаков сердечной недостаточности после перенесенной респираторной вирусной инфекции. В возрасте 14 лет на фоне респираторной вирусной инфекции пациент погиб от декомпенсации ХСН в стационаре по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПМД Беккера относится к медленно прогрессирующим формам и является аллельным заболеванием с миодистрофией Дюшенна. Следует отметить, что обе формы обусловлены дефектами гена дистрофина (DMD), локализованного в Xp21. Оба заболевания наследуются по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой. Тем не менее, при миодистрофии Дюшенна в силу структурных особенностей генетического дефекта синтез белка дистрофина существенно нарушен, что определяет раннюю манифестацию и выраженную симптоматику со стороны мышечной системы в раннем возрасте. При миодистрофии Беккера вследствие менее значимого функционального характера мутации синтез дистрофина полностью не прекращается, синтезируются также другие его фракции с низкой молекулярной массой, что и определяет более доброкачественный характер заболевания по сравнению с миодистрофией Дюшенна. Поэтому миодистрофия Беккера в отличие от других ПМД проявляется относительно поздним дебютом (после 5–10–15 лет) и мягким течением. Нарушение интеллекта не характерно для таких пациентов, и мышечная слабость, повышенная утомляемость после физических нагрузок, кардиальные проблемы не столь выражены. Часто диагноз нельзя поставить до подросткового возраста или юности, например, когда молодые люди замечают ухудшение переносимости физических нагрузок, мышечную слабость на уроках физкультуры в школе или во время военной подготовки. Больные достаточно долго сохраняют работоспособность, но, тем не менее, уровень смертности остается по-прежнему высоким. Заболевание носит преимущественно семейный, реже — изолированный спорадический характер, X-сцепленное наследование, и взрослые мужчины, имеющие генетический дефект, через дочь могут передавать его внуку («эффект деда») [13].

Следует отметить, что X-сцепленная дилатационная КМП, ассоциированная с мутацией в гене дистрофина, — редкая, быстро прогрессирующая патология, хотя у большинства детей заболевание протекает относительно бессимптомно до поздней

стадии. При этом у пациентов наблюдается нормальный дистрофин скелетных мышц, но отсутствует экспрессия в сердечной мышце, что приводит к фиброзу и атрофии миокарда. При этом тяжесть и развитие дилатационной КМП не коррелируют с типом мутации гена дистрофина. МРТ и молекулярно-генетическое тестирование играют ключевую роль в диагностике заболевания [14].

В представленном случае высокие уровни миоцитолитических ферментов в сыворотке крови и сохранение последних при неоднократно проводимом динамическом контроле в сочетании с признаками прогрессирующей КМП со снижением ФВ и отсутствием клинических и лабораторно-инструментальных данных за воспалительный процесс позволили заподозрить наличие НДЗ, что подтвердилось результатами генетического исследования и дало возможность определиться с тактикой ведения пациента и назначить лечение. Так, согласно данным систематического обзора Gaspar и соавторов, было обнаружено 6 случаев развития дилатационной КМП у молодых людей, у которых впоследствии была диагностирована ПМД Беккера. У большинства пациентов изначально наблюдались симптомы застойной сердечной недостаточности (5/6, 83 %), а средняя ФВ ЛЖ составляла 23 %, и только через 1–6 лет появились скелетно-мышечные симптомы. При этом трансплантация сердца была наиболее распространенным вариантом лечения [15].

В настоящий момент повседневная терапия таких пациентов направлена главным образом на борьбу с осложнениями. Современные стандарты лечения включают в себя использование глюкокортикостероидов, что способствует сокращению воспаления в скелетных мышцах. Тем не менее, назначение глюкокортикостероидов часто приводит к развитию тяжелых долгосрочных побочных эффектов (быстрый набор веса, ухудшающий течение КМП, замедление темпов ростовых показателей, полового созревания, утрата костной массы, что крайне нежелательно в детской популяции). К тому же назначение стероидов должно быть регулярным и постоянным. Анаболические стероиды, широко применявшиеся до недавнего времени при мышечных дистрофиях, еще больше увеличивают повреждения мышечных волокон. Наряду с этим — применение антиоксидантов, антигипоксантов, антихолинэстеразных и метаболических медикаментозных средств оказывает симптоматическое действие. Все это побуждает к поиску новых методов лечения и комбинаций препаратов, способствующих замедлению прогрессирования заболевания и снижению риска раз-

вития жизнеугрожающих осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [16–18]. В работах О. С. Грозновой, В. В. Черниковой и соавторов получены данные, говорящие о том, что раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторов может замедлить повреждение сердечной мышцы при ПМД Беккера. Лечение КМП и сопутствующих сердечно-сосудистых нарушений при ПМД осуществляется до развития симптомов сердечной недостаточности (ингибитором ангиотензин-конвертирующего фермента, бета-блокаторами, преднизолоном в низких дозах) и/или клинических проявлений нарушений ритма и проводимости сердца (антиаритмические препараты или имплантация однокамерного электрокардиостимулятора), что достоверно приводит к увеличению выживаемости больных [8, 18–21].

В нашем случае диагноз пациенту был установлен достаточно поздно, а терапия назначена уже после развития сердечной недостаточности, что не позволило взять под контроль течение заболевания.

Еще одним перспективным направлением лечения таких пациентов представляется генная терапия. Так, на данный момент стратегии репарации дистрофина при дистрофии Дюшенна включают в себя нонсенс-считывающую терапию, векторно-опосредованную доставку генов и пропуск экзонов с помощью синтетических антисмысловых олигонуклеотидов или редактирование генома. Тем не менее, многие из этих методов лечения все еще находятся в стадии доклинической разработки или пока не доказано их положительное влияние на сердечную мышцу [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует, что целесообразно включение НМЗ в дифференциальную диагностику у пациентов с признаками КМП со сниженной ФВ и высокими уровнями миоцитолизических ферментов в сыворотке крови при отсутствии признаков воспаления по лабораторным данным. Тщательное комплексное обследование ребенка с привлечением к работе детского кардиолога, невролога, медицинского генетика и других профильных специалистов позволит своевременно и в более ранние сроки выявить потенциальные НМЗ и отобрать доброкачественные формы, при которых возможно задержать прогрессирование, подобрав адекватную терапию для каждого конкретного случая.

Кроме того, необходимо направлять на обследование женщин на стадии планирования беремен-

ности на наличие патологических генов, определяющих развитие миодистрофий, особенно в случае наличия данных заболеваний у родственников, как по линии потенциальной матери, так и отца. Ввиду существования различных вариантов наследования заболевания, тактика планирования будущей беременности должна решаться строго индивидуально в каждом конкретном случае с обязательным привлечением медицинских генетиков.

Только комплексный подход к оценке состояния сердечно-сосудистой системы, с определением степени поражения нейромышечного аппарата, дает возможность назначить патогенетически и симптоматически обоснованное лечение, включая медикаментозную терапию и реабилитационное лечение с учетом формы, тяжести и характера течения заболевания и сопутствующей патологии.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tamura T. Management of myocardial damage in muscular dystrophy. *J. Brain Nerve* 2011;63;11:1217–1228.
2. Bonne G, et al. Gene table monogenic neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27;1152–1183.
3. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. American Heart Association Pediatric Heart Failure Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Sep 26;136(13):e200–e231.
4. Finsterer J, Stöllberger C. Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J*. 2008 Feb;42(1):9–24.
5. Groznova OS, Rudenskaya GE, Adyan TA, et al. Porazhenie serdtsa pri nasledstvennykh nervno-myshechnykh zabolevaniyakh u detei // *Ros vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014. № 2. In Russian [Грознова О.С., Руденская Г.Е., Адян Т.А. и др. Поражение сердца при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014. № 2].
6. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 31;67(21):2533–46.

7. Evtushenko SK, Shaimurzin MR, Evtushenko OS, et al. Early clinical and instrumental diagnostics and therapy of rapidly and slowly progressing muscular dystrophies and amyotrophies. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskij zhurnal*. 2007; 4; 14; 14–31. In Russian [Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С. и др. Ранняя клинико-инструментальная диагностика и терапия быстро и медленно прогрессирующих мышечных дистрофий и амиотрофий. *Международный неврологический журнал*. 2007; 4; 14; 14–31].
8. Groznova OS. Cardiomyopathies with progressive muscular dystrophies in children. Differentiated treatment and prevention tactics: avtoreferat dis. doktora med. nauk. Moskva; 2013; 46 s. In Russian [Грознова О.С. Кардиомиопатии при прогрессирующих мышечных дистрофиях у детей. Дифференцированная тактика лечения и профилактики: автореферат дис. доктора мед. наук. Москва; 2013; 46 с.].
9. Fortunato F, Farnè M, Ferlini A. The DMD gene and therapeutic approaches to restore dystrophin. *Neuromuscul Disord*. 2021 Oct;31(10):1013–1020.
10. Saad FA, Saad JF, Siciliano G, et al. Duchenne Muscular Dystrophy Gene therapy. *Curr Gene Ther*. 2022 Nov 18.
11. Maruyama R, Yokota T. Molecular Diagnosis and Novel Therapies for Neuromuscular Diseases. *J Pers Med*. 2020 Sep 16;10(3):129.
12. Touznik A, Maruyama R, Yokota T. In Vitro Evaluation of Antisense-Mediated Exon Inclusion for Spinal Muscular Atrophy. *Methods Mol Biol*. 2018;1828:439–454.
13. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 31.
14. Lester G, Femia G, Ayer J, Puranik R. A case report: X-linked dystrophin gene mutation causing severe isolated dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Case Rep*. 2019 Jun 1;3(2):ytz055.
15. Del Rio-Pertuz G, Morataya C, Parmar K, et al. Dilated cardiomyopathy as the initial presentation of Becker muscular dystrophy: a systematic review of published cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 May 12;17(1):194.
16. Nolan MA, Jones OD, Pedersen RL, et al. Cardiac assessment in childhood carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2003;13:129.
17. Kaspar RW, Allen HD, Montanaro F. Current understanding and management of dilated cardiomyopathy in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J. Am. Acad Nurse Pract*. 2009;21(5):241–9.
18. Groznova OS, Chenchuro VV. Lecheniye kardiomiopatii u bol'nykh progressiruyushchimi myshechnymi distrofiyami. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011;56;2;58–62. In Russian [Грознова О.С., Чечуро В.В. Лечение кардиомиопатий у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;56;2;58–62].
19. Chernikova V. Early diagnosis and prediction of the risk of cardiomyopathy in patients with hereditary progressive muscular dystrophy: avtoreferat dis. kandidata med.nauk. Saratov; 2017; 21s. In Russian [Черникова В.В. Ранняя диагностика и прогнозирование риска кардиомиопатии у больных с наследственными прогрессирующими мышечными дистрофиями: автореферат дис. кандидата мед. наук. Саратов; 2017; 21 с.].
20. Groznova OS, Treneva MS. Primeneniye inhibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta i beta-blokatora u bol'nykh miopatiyey Dyushenna v dlitel'nom katamneze. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57;4;87–89. In Russian [Грознова О.С., Тренева М.С. Применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокатора у больных миопатией Дюшенна в длительном катамнезе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;57;4; 87–89].
21. Leont'yeva IV. Problema sovremennoy diagnostiki i decheniya dilatatsionnoy kardiomiopatii u detey. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63;2;7–15. In Russian [Леонтьева И.В. Проблема современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63;2;7–15].
22. Del Rio-Pertuz G, Morataya C, Parmar K, et al. Dilated cardiomyopathy as the initial presentation of Becker muscular dystrophy: a systematic review of published cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 May 12;17(1):194.
23. Kishimoto C, Shioji K, Kinashita M, et al. Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress. *International J. Cardiology*. 2003;91;2–3;173–178].
24. Evtushenko SK, Shaimurzin MR, Evtushenko IS, et al. New modern technologies in the treatment of neuromuscular diseases, aimed at slowing their progression. Collection of materials of the International Scientific and Practical Conference. *Sbornic materialov Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferensii (Khar'kov, 21–23 maya. 2009 g)*; 5–23. In Russian [Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко И.С. и др. Новые современные технологии в терапии нервно-мышечных заболеваний, направленных на замедление их прогрессирования. Сборник материалов Международной научно-практической конференции (Харьков, 21–23 мая 2009 г.); 5–23].

Информация об авторах:

Афони́на Яна Геннадьевна, клинический ординатор кафедры детских болезней с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации ДЛРК ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Afonina Yana G., clinical resident of the Department of Children's Diseases with the clinic of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vershinina Tatyana L., Head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., PhD, MD, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Darya Yu., CM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 612.171.7+616.127-053.71

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ АНОМАЛИИ ЭБШТЕЙНА И ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У РЕБЕНКА, ПОТРЕБОВАВШЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

**Васичкина Е. С., Вершинина Т. Л., Морозов А. А., Федотов П. А.,
Ковальчук Т. С., Алексеева Д. Ю., Грехов Е. В., Первунина Т. М.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алексеева Дарья Юрьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: nik135@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 22.02.2023
и принята к печати 07.03.2023.

РЕЗЮМЕ

В статье представлен редкий случай сочетания аномалии Эбштейна и первичной кардиомиопатии у подростка 14 лет. Клинический случай демонстрирует трудности диагностики, обусловленной необычной клинической картиной, а также сложности в интерпретации и выборе лечебной тактики.

Ключевые слова: аномалия Эбштейна, врожденный порок сердца, дети, кардиомиопатия, трансплантация.

Для цитирования: Васичкина Е.С., Вершинина Т.Л., Морозов А.А., Федотов П.А., Ковальчук Т.С., Алексеева Д.Ю., Грехов Е.В., Первунина Т.М. Клинический случай сочетания аномалии Эбштейна и генетически детерминированной кардиомиопатии у ребенка, потребовавшей трансплантации сердца в детском возрасте. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):139-147. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-139-147.

A CLINICAL CASE OF A COMBINATION OF EBSTEIN'S ANOMALY AND GENETICALLY DETERMINED CARDIOMYOPATHY IN A CHILD WHO REQUIRED A HEART TRANSPLANTATION IN CHILDHOOD

Vasichkina E. S., Vershinina T. L., Morozov A. A., Fedotov P. A., Kovalchuk T. S., Alekseeva D. Yu., Grekhov E. V., Pervunina T. M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alekseeva Darya Yu.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: nik135@inbox.ru

Received 22 February 2023; accepted
07 March 2022.

ABSTRACT

The article presents a rare case of a combination of Ebstein's anomaly and primary cardiomyopathy in a 14-year-old teenager. The clinical case demonstrates diagnostic difficulties due to an unusual clinical picture, as well as difficulties in interpretation and choice of treatment tactics.

Key words: cardiomyopathy, children, congenital heart disease, Ebstein's anomaly, transplantation.

For citation: Vasichkina ES, Vershinina TL, Morozov AA, Fedotov PA, Kovalchuk TS, Alekseeva DYU, Grekhov EV, Pervunina TM. A clinical case of a combination of Ebstein's anomaly and genetically determined cardiomyopathy in a child who required a heart transplantation in childhood. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):139-147. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-139-147.

Список сокращений: АВ-блокада — атрио-вентрикулярная блокада, АВ-соединение — атрио-вентрикулярное соединение, Ао — аорта, АЭ — аномалия Эбштейна, ВПС — врожденный порок сердца, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДПЖС — дополнительные пути проведения, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КМП — кардиомиопатия, КСР — конечный систолический размер, КТИ — кардиоторакальный индекс, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РЧА — радиочастотная катетерная абляция, СМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, ТК — трикуспидальный клапан, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСЖ — частота сокращений желудочков, ЭКГ — электрокардиография, эндо-ЭФИ — эндокардиальное электрофизиологическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

ВВЕДЕНИЕ

Аномалия Эбштейна (АЭ) — врожденный порок сердца (ВПС), при котором отмечается апикальное смещение септальной и задней створок трикуспидального клапана (ТК) в полость правого желудочка (ПЖ), что ведет к нарушению запирающей функции ТК с формированием атриализированного участка ПЖ и уменьшением его полости различной степени выраженности. Частота возникновения данной патологии составляет от 1 на 200 000 новорожденных, в общей структуре ВПС — менее 1 % [1, 2]. Клиническая картина порока разнообразна, что объясняется анатомо-физиологическими особенностями заболевания [3, 4].

АЭ нередко сочетается с другими ВПС (дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии (ЛА) и др.) [4–6]. Большинство случаев АЭ являются спорадическими, семейные формы встречаются достаточно редко [2]. Также в литературе описаны случаи сочетания АЭ с генетически детерминированными кардиомиопатиями [2, 3, 7, 8], в основном с некомпактным миокардом левого желудочка (ЛЖ), что, по данным Pignatelli и соавторов, встречается в 16,4 % [2, 3, 8].

В настоящем сообщении мы представляем редкий клинический случай сочетания АЭ с генетически детерминированной кардиомиопатией у ребенка, потребовавшей трансплантации сердца в детском возрасте.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне токсикоза, угрозы прерывания беременности на раннем сроке, третьих срочных родов путем операции кесарева сечения по акушерским показаниям (поперечное положение плода, 3-кратное обвитие пуповиной вокруг шеи). При рождении оценка по шкале Апгар: 7/7 баллов, длина тела 51 см, масса тела 3 300 г.

На 2-е сутки после рождения у ребенка возник пароксизм суправентрикулярной тахикардии, потребовавший перевода в детское кардиологическое отделение для дообследования и лечения, в результате которого был диагностирован ВПС: АЭ и синдром WPW, манифестирующий тип. Пароксизмальная ортодромная атриовентрикулярная (АВ) реципрокная тахикардия. Проводился подбор протекторной антиаритмической терапии, на фоне которой пароксизмы тахикардии рецидивировали (рис. 1). В возрасте 7 лет ребенок впервые был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для проведения эндокардиального электрофизиологического исследования (эндо-ЭФИ) и радиочастотной катетерной абляции (РЧА) дополнительных путей проведения (ДПЖС).

По данным дооперационной эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено увеличение правого предсердия (ПП) до 44 мм (Z-score = 3,41), за счет значимого смещения септальной и передней створок ТК в полость ПЖ (до 60 мм), с формированием на ТК регургитации до II степени; ДМПП диаметром 3,5 мм с лево-правым сбросом, конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) — 32 мм (Z-score = -2,42), задняя стенка (ЗС) ЛЖ — 6 мм (Z-score = -0,67), межжелудочковая перегородка (МЖП) 6 мм (Z-score = -0,99). Фракция выброса (ФВ) по Тейхольц 59 %. В ходе проведения эндо-ЭФИ диагностированы множественные субэпикардиальные задне-септальные ДПЖС. После серии радиочастотных воздействий признаки проведения по ДПЖС сохранялись, однако отмечались изменения электрофизиологических свойств (установлены низкие свойства ДПЖС, сходные со свойствами АВ-соединения). Приступы суправентрикулярной тахикардии не индуцировались. С учетом риска осложнений со стороны АВ проведения при продолжении РЧА, трудностей топиче-

ской диагностики ДПЖС, отсутствия тахикардии принято решение об окончании операции.

При контрольном обследовании через 1 год по данным ЭхоКГ — без существенной динамики, сократительная способность миокарда сохранена, клинические проявления сердечной недостаточности отсутствовали. С учетом клинической картины и данных ЭхоКГ, принято решение о продолжении динамического наблюдения ребенка.

В дальнейшем ребенок наблюдался нерегулярно. При контрольном ЭхоКГ в возрасте 12 лет отмечено нарастание дилатации ПП до 58 мм (Z-score 5,13), недостаточности на ТК до III ст., ПЖ — 25 мм (Z-score 1,01), диаметр ЛА — 24 мм (Z-score 1,24), КДР ЛЖ — 32,4 мм (Z-score = -3,3), МЖП — 8,2 мм (Z-score 0,34), 3С — 7,7 мм (Z-score 0,36), ФВ ЛЖ — 63,3 %. Корректно оценить размеры ЛЖ

не удалось, в связи с тем, что ЛЖ был подавлен и смещен увеличенными правыми отделами сердца. С учетом отсутствия клинических проявлений ХСН, необходимости репротезирования клапана по мере роста ребенка, было принято решение о продолжении консервативного лечения — проведена коррекция терапии ХСН.

В возрасте 14 лет ребенок госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с жалобами на одышку, снижение толерантности к физическим нагрузкам, появление цианоза носогубного треугольника при быстрой ходьбе, рецидивирующие пресинкопальные состояния, частые головные боли. По данным ЭхоКГ выявлено нарастание дилатации правых камер сердца, ПП — 68 x 112 мм (Z-score 6,65), ПЖ — 45 мм (Z-score 3,35), ЛА — 30 мм (Z-score 3,18). Левый желудочек



Рис. 1. Электрокардиография. Синдром WPW, манифестирующий тип. Пароксизмальная ортодромная атриовентрикулярная (AB) реципрокная тахикардия

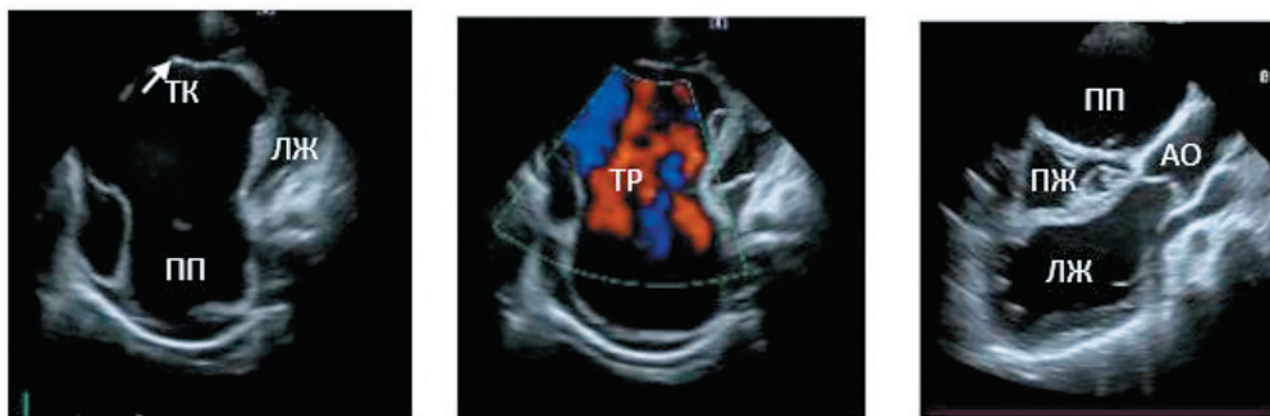


Рис. 2. Эхокардиография. ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТК — трикуспидальный клапан, ТР — трикуспидальная регургитация, Ао — аорта

подавлен и смещен дилатированными правыми камерами, в связи с чем размер не определялся, сократительная способность миокарда сохранена, ФВ ЛЖ 64,8 % (рис. 2). По данным СМЭКГ у ребенка впервые зарегистрирована одиночная желудочковая экстрасистолия (1,5 тыс/сутки (плотность аритмии 1,9 %) и эпизоды желудочкового неустойчивого полиморфного ускоренного ритма с ЧСЖ 92 уд/мин. С учетом прогрессирования заболевания были определены показания для хирургического лечения ВПС. Однако, принимая во внимание наличие феномена WPW, даже несмотря на отсутствие клиники пароксизмальной тахикардии, было принято решение о проведении повторной РЧА ДПЖС, которая была эффективной. По данным контрольного инструментального обследования на 2-е сутки после операции отмечено появление АВ-блокады 2 степени 2 типа с максимальной паузой ритма 2 716 мсек и частой желудочковой экстрасистолией (8 343/сут, плотность 8,3 %). Через 2 месяца во время подготовки к проведению хирургического вмешательства на открытом сердце, у пациентки отмечено резкое ухудшение состояния в виде нарастания симптомов сердечной недостаточности. По данным ЭхоКГ выявлено резкое снижение сократительной способности ЛЖ до ФВ ЛЖ по Симпсону — 25 %, по Тейхольц 27 %, гипокинезия ЗС ЛЖ, дискинезия атриализованного участка МЖП с парадоксальным движением в систолу; гипокинезия ЗС ЛЖ; ДМПП 6 мм, сброс слева направо; сепарация листков перикарда за правыми камерами 4–5 мм. По результатам рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки отмечается выраженное увеличение кардиоторакального индекса до 78 % (рис. 3).

С целью выявления причины быстро прогрессирующей сердечной недостаточности проведено комплексное инструментально-лабораторное обследование, по результатам которого данных за течение острого/подострого воспалительного процесса в миокарде как причины снижения его сократительной способности получено не было. Провести магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца пациентке не удалось, в связи с частой желудочковой экстрасистолией, которую невозможно было купировать антиаритмическими препаратами в связи с наличием противопоказаний — АВ-блокады 2 степени 2 типа. Для исключения нарушения коронарного кровотока выполнена коронарография, при которой патологии не выявлено (рис. 4). Проведена коррекция поликомпонентной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), без значимого положительного эффекта. С учетом клинической картины заболевания, отсутствия данных за воспалительный процесс в миокарде была заподозрена первичная кардиомиопатия, с целью верификации которой выполнено генетическое обследование. При стандартном цитогенетическом анализе кариотипа, анализе известных хромосомных локусов с целью исключения частых микроделций хромосом, ультраструктурном хромосомном анализе (сравнительная геномная гибридизация на ДНК микрочипах) значимых геномных перестроек выявлено не было, однако в ходе секвенирования нового поколения по Сэнгеру обнаружена мутация в гене миопалладина (MYPN с.458A>G (p.Lys153Arg). Данная мутация в базе ClinVar ранее была описана как патогенная в развитии дилатационной кардиомиопатии (<https://clinvarminer.genetics.utah.edu>).

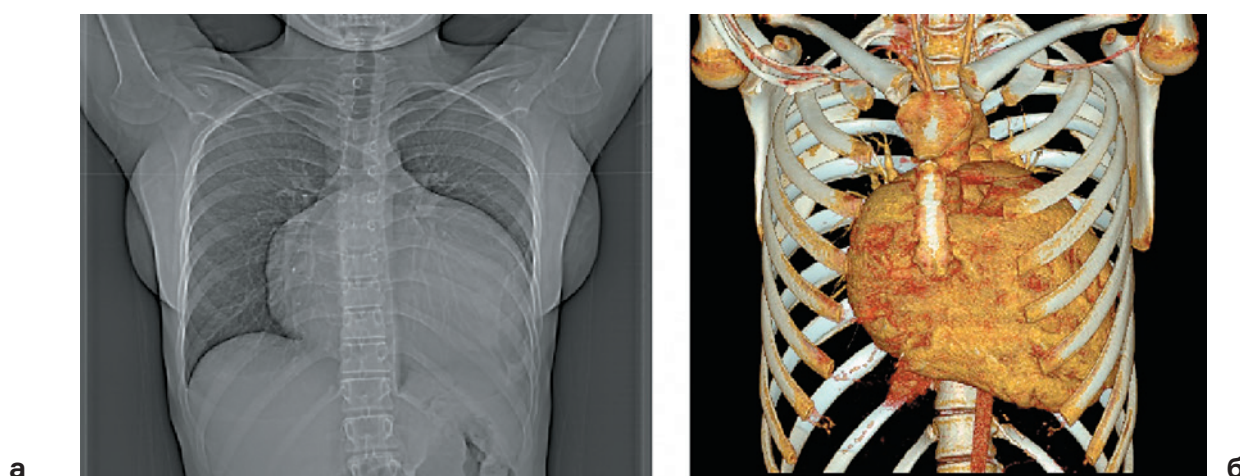


Рис. 3. а) Рентгенография грудной клетки, КТИ 78 %; б) Компьютерная томография грудной клетки, реконструкция

В сентябре 2016 года, в возрасте 15 лет пациентка с ВПС, АЭ, с генетически подтвержденной кардиомиопатией, с прогрессирующей, рефрактерной к поликомпонентной терапии ХСН (к этому времени минимальные физические нагрузки, такие как ходьба по комнате, одевание, переносила с трудом, наблюдались эпизоды отечности голеней и стоп, резкое снижение аппетита), была включена в лист ожидания трансплантации сердца. За время ожидания трансплантата состояние ребенка прогрессирующе ухудшалось, несмотря на максимально возможную консервативную терапию. Пациентке требовались частые госпитализации для стабилизации состояния. Через 7 месяцев после включения пациентки в активный лист ожидания была проведена операция — ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике.

При оценке аутопсийного материала: масса сердца 340 г, сердце увеличено, АЭ со смещением задней и перегородочной створок ТК (ТК — двухстворчатый) в ПЖ. Створки ТК не смыкаются, утолщены по линии смыкания до 2 мм за счет фиброза. Миокард на разрезе не изменен. Периметр митрального клапана — 8 см. Клапан аорты не изменен, стенка ПЖ — 0,1 см, ЛЖ — 0,9 см. Правое ушко — 8 x 5 см, левое ушко — 2,5 x 1 см, ПЖ — 6 x 6 см + 5 x 5 x 6 см. По данным гистологического исследования признаков миокардита нет. Выявлена гипертрофия и дисконкомплексация мышечных волокон.

Далее пациентка получала стандартную иммуносупрессивную терапию: индукция тимоглобулином, с переходом на комбинированную им-

муносупрессивную терапию (метил-преднизолон, такролимус, микофеноловая кислота). Экстубирована на 2-е сутки после операции. Течение раннего послеоперационного периода осложнялось неврологическими нарушениями (судороги мышц нижних конечностей), которые были купированы коррекцией уровня электролитов, а также эпизодами стойкой гипертензии, что потребовало назначение антигипертензивной терапии в дальнейшем.

После проведенного оперативного лечения были нивелированы все клинические признаки сердечной недостаточности, улучшилось качество жизни, психоэмоциональное состояние, девочка ведет обычный образ жизни, посещает учебные заведения.

В настоящий момент проводятся динамическое наблюдение, регулярные госпитализации для оценки функции трансплантированного сердца, а также коррекции доз иммуносупрессивной и сопутствующей терапии в рамках протокола ведения данной группы пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

АЭ является относительно редкой врожденной патологией сердца, которая может сопровождаться серьезными проблемами при лечении как с гемодинамической, так и с электрофизиологической точек зрения. Анатомический дефект, характеризующийся апикальным смещением створок ТК и атриализацией ПЖ, приводит к дисфункции правых отделов сердца и трикуспидальной недостаточности различной степени [1].



Рис. 4. Коронарография. Вариант нормы

В описанном нами клиническом случае атипичная картина течения ВПС: быстро прогрессирующая сердечная недостаточность, в том числе левожелудочковая, обусловила дальнейшее дообследование пациентки на наличие возможных причин развития данного состояния: подтверждение/исключение воспалительного процесса в миокарде; поиск сопутствующей наследственной патологии сердца. Следует отметить, что у пациентки не наблюдалось связи симптомов и жалоб с перенесенной острой инфекцией. Результат ПЦР на кардиотропные вирусы был отрицательным, также не было выявлено повышение маркеров воспаления. МРТ сердца с контрастированием провести не удалось из-за частой желудочковой экстрасистолы. В ходе дальнейшего ведения пациентки данные за миокардит не будут получены и по результатам гистологического исследования после трансплантации сердца.

Учитывая отсутствие данных за острый и подострый миокардит, рефрактерность к терапии, прогрессирование сердечной недостаточности, было проведено генетическое обследование и выявлена мутация в гене MYRN.

Впервые о MYRN сообщили в связи с аутосомно-доминантной дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) в 2008 году [9].

Мутации миопадина вызывают различные формы кардиомиопатии посредством различных белок-белковых взаимодействий, таких как нарушение миофибриллогенеза и ядерных челночных движений, и приводят к аномальной сборке терминального Z-диска в кардиальном переходном соединении и вставочном диске [10].

Так, в китайском перекрестном исследовании было показано, что мутация в гене MYRN является причиной развития ДКМП в 9 % случаев [11].

ДКМП характеризуется дилатацией ЛЖ и нарушением систолической функции и является основной причиной сердечной недостаточности [12], приводящей в тяжелых случаях к пересадке сердца [13].

У нашей пациентки развилась тяжелая сердечная недостаточность, которую невозможно было контролировать с помощью лекарственных препаратов. Трансплантация сердца в данном случае была единственно возможным вариантом лечения. Так, Wang с соавторами описал клинический случай тяжелой и быстро прогрессирующей ДКМП с мутацией в гене MYRN у ребенка 3 лет, который умер от рефрактерной сердечной недостаточности [14]. Следует отметить, что трансплантация сердца на данный момент является общепризнанным золотым стандартом при лечении терминальной

сердечной недостаточности [15], в том числе развивающейся при кардиомиопатиях и ВПС. К сожалению, большинство летальных исходов наблюдается в течение одного года после первого обращения пациента за медицинской помощью, что свидетельствует о низкой выявляемости заболевания в начальной стадии. У большинства пациентов диагноз не ставится вплоть до развития терминальной стадии болезни [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует, что атипичное течение ВПС: развитие быстро прогрессирующей рефрактерной к терапии сердечной недостаточности, служит поводом для тщательного дообследования пациента, включая, в том числе, и генетическое. Необходимо ориентироваться на междисциплинарное ведение пациентов с ВПС, что позволит в кратчайшие сроки определиться с тактикой ведения и выбрать оптимальное лечение. Трансплантация сердца на данный момент является единственным радикальным методом лечения пациентов с тяжелой рефрактерной к терапии сердечной недостаточностью.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sharma T, Habash F, Mounsey J, et al. Ebstein's Anomaly in Disguise: Follow the Cues and the Diagnosis Can Be Made. *Cureus*. 2020 Oct 2;12(10):e10773. DOI: 10.7759/cureus.10773.
2. Samudrala SSK, North LM, Stamm KD, et al. Novel KLHL26 variant associated with a familial case of Ebstein's anomaly and left ventricular noncompaction. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Apr;8(4):e1152. DOI: 10.1002/mgg3.1152.
3. Thareja SK, Frommelt MA, Lincoln J, et al. A Systematic Review of Ebstein's Anomaly with Left

Ventricular Noncompaction. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 Apr 13;9(4):115. DOI: 10.3390/jcdd9040115.

4. Cabrera R, Miranda-Fernandez MC, Huertas-Quinones VM, et al. Identification of clinically relevant phenotypes in patients with Ebstein anomaly. *Clin. Cardiol.* 2018;41:343–348. DOI: 10.1002/clc.22870.

5. Holst KA, Connolly HM, Dearani JA. Ebstein's Anomaly. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019 Apr-Jun;15(2):138–144. DOI: 10.14797/mdcj-15-2-138.

6. Sainathan S, da Fonseca da Silva L, da Silva JP. Ebstein's anomaly: contemporary management strategies. *J Thorac Dis.* 2020 Mar;12(3):1161–1173. DOI: 10.21037/jtd.2020.01.18.

7. Saedi S, Pashapour P, Houshmand G. Case Report of a 33-year-old with Ebstein malformation of tricuspid valve and hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young.* 2022 Apr;32(4):674–675. DOI: 10.1017/S1047951121003644.

8. Hirono K, Hata Y, Miyao N, et al. Left Ventricular Noncompaction and Congenital Heart Disease Increases the Risk of Congestive Heart Failure. *J Clin Med.* 2020 Mar 13;9(3):785. DOI: 10.3390/jcm9030785.

9. Duboscq-Bidot L, Xu P, Charron P, et al. Mutations in the Z-band protein myopalladin gene and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2008 Jan;77(1):118–25. DOI: 10.1093/cvr/cvm015.

10. Mastroianno S, Palumbo P, Castellana S, et al. Double missense mutations in cardiac myosin-binding protein C and myopalladin genes: A case report with diffuse coronary disease, complete atrioventricular block, and progression to dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020 May;25(3):e12687. DOI: 10.1111/anec.12687.

11. Shen C, Xu L, Sun X, et al. Genetic variants in Chinese patients with sporadic dilated cardiomyopathy: a cross-sectional study. *Ann Transl Med.* 2022 Feb;10(3):129. DOI: 10.21037/atm-21-6774.

12. Rosenbaum AN, Agre KE, Pereira NL. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:286–97. DOI: 10.1038/s41569-019-0284-0.

13. Cavedes Bottner P, Córdova Fernández T, Larraín Valenzuela M, Cruces Romero Presentación de Casos Clínicos P. Dilated cardiomyopathy and severe heart failure. An update for pediatricians. *Arch Argent Pediatr.* 2018 Jun 1;116(3):e421–e428. English, Spanish. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.e421.

14. Wang Q, Hu F. Nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy and severe heart failure: A case report. *World J Clin Cases.* 2021 Apr 16;9(11):2569–2575. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i11.2569.

15. All-Russian public organization of transplantologists "Russian Transplant Society". Clinical guidelines: Heart transplantation, presence

of a transplanted heart, heart transplant death and rejection, 2020. In Russian [Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Клинические рекомендации: Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца, 2020].

16. Mallavarapu A, Taksande A. Dilated Cardiomyopathy in Children: Early Detection and Treatment. *Cureus.* 2022 Nov 4;14(11):e31111. DOI: 10.7759/cureus.31111.

Информация об авторах:

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации ДЛРК ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Морозов Александр Александрович, к.м.н., врач-кардиохирург отделения детской кардиохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Федотов Петр Алексеевич, к.м.н., заведующий НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ковальчук Татьяна Сергеевна, врач-кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ДЛРК ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Грехов Евгений Викторович, к.м.н., руководитель научно-исследовательской группы детской кардиохирургии НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, ведущий научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач-педиатр высшей категории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vershinina Tatiana L., head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, cardiologist, Children's medical and rehabilitation complex Almazov National Medical Research Centre;

Morozov Aleksandr A., CM, Cardiac Surgeon of the Department of Pediatric Cardiac Surgery of the Almazov National Medical Research Centre;

Fedotov Petr A., Head of the Research Laboratory of High-Tech Methods for the Treatment of Heart Failure of the Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor of the Department of Cardiology of the Almazov National Medical Research Centre;

Kovalchuk Tatiana S., junior researcher at the Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, pediatric cardiologist of the Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation Department;

Alekseeva Darya Yu., CM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine of the Almazov National Medical Research Centre;

Grekhov Evgeniy V., CM, Head of the Scientific Research Group of Pediatric Cardiac Surgery, Research Institute of Cardiovascular Diseases in Children of the Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatiana M., PhD, MD, director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, leading researcher of the Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, pediatrician of the highest category.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.127-002-053.71

ОПЫТ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФУЛЬМИНАНТНОГО МИОКАРДИТА

Раянова Р. Р.¹, Николаева И. Е.¹, Яковлева Л. В.², Хабибуллин И. М.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский кардиологический центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Контактная информация:

Яковлева Людмила Викторовна,
ИДПО БГМУ,
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, Республика
Башкортостан, 450008.
E-mail: fock20051@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.02.2023
и принята к печати 06.03.2023.

РЕЗЮМЕ

Заболеваемость миокардитом у детей колеблется от 0,026 до 2 случаев на 100 000 детей. Известно, что примерно 0,05 % всех госпитализаций детей связаны с миокардитом. Общая смертность детей от миокардита в остром периоде достигает 7–17 %, а при фульминантном течении — до 30 %. В настоящее время отмечается тенденция к снижению летальности, что связано с получением новых знаний и внедрением новых методов лечения миокардита по современным клиническим рекомендациям. В данном сообщении представлен случай благоприятного исхода фульминантного миокардита у девочки 13 лет 4 месяцев, заболевшей остро. Описаны клинические проявления начала заболевания, вопросы дифференциальной диагностики, тактики лечения на этапах маршрутизации.

Ключевые слова: дети, дифференциальная диагностика, лечение, маршрутизация, методы исследования, фульминантный миокардит.

Для цитирования: Раянова Р.Р., Николаева И.Е., Яковлева Л.В., Хабибуллин И.М. Опыт успешного лечения фульминантного миокардита. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):148-157. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-148-157.

EXPERIENCE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF FULMINANT MYOCARDITIS

Rayanova R. R.¹, Nikolaeva I. E.¹, Yakovleva L. V.², Khabibullin I. M.¹

¹ Republican Cardiology Center of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:

Yakovleva Lyudmila V.,
IDPO BSMU,
Lenina str., 3, vol. Ufa, Republic of
Bashkortostan, 450008.
E-mail: fock20051@mail.ru

Received 15 February 2023; accepted
06 March 2023.

ABSTRACT

The incidence of myocarditis in children ranges from 0.026 to 2 cases per 100,000 children. It is known that approximately 0.05 % of all hospitalizations of children are associated with myocarditis. The total mortality of children from myocarditis in the acute period reaches 7–17 %, and in the fulminant course — up to 30 %. Currently, there is a tendency to decrease mortality, which is associated with the acquisition of new knowledge and the introduction of new methods of treatment of myocarditis, according to modern clinical recommendations. This report presents a case of a favorable outcome of fulminant myocarditis in a 13-year-old 4-month-old girl who became acutely ill. Clinical manifestations of the onset of the disease, issues of differential diagnosis, treatment tactics at the stages of routing are described.

Key words: children, differential diagnosis, fulminant myocarditis, research methods, routing, treatment.

For citation: Rayanova RR, Nikolaeva IE, Yakovleva LV, Khabibullin IM. Experience of successful treatment of fulminant myocarditis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):148-157. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-148-157.

Список сокращений: АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Миокардит — воспалительное поражение миокарда инфекционной, токсической, аллергической, аутоиммунной или неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений от бессимптомного течения до проявлений: сердечной недостаточности (СН), жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, кардиогенного шока, внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. Клиницистами широко используется клинико-морфологический подход к классификации миокардитов, в котором различают фульминантный (до 7–14 дней), острый (до 6–12 нед. от начала заболевания), подострый (от 6 нед. до 6 мес.), хронический активный и персистирующий (свыше 6 мес.) миокардиты [1, 2]. Диагностируется по совокупности гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев. Ежегодная заболеваемость миокардитом у детей колеблется от 0,026 до 2 случаев на 100 000 детей [3, 4]. Около 0,05 % всех госпитализаций детей связаны с миокардитом. Общая смертность детей от миокардита в остром периоде достигает 7–17 %, а при фульминантном течении — до 30 %. Отмечается тенденция к снижению летальности, вероятно, это связано с получением новых знаний и внедрением новых методов лечения миокардита.

Фульминантный (молниеносный) миокардит — это тяжелая форма воспалительного поражения миокарда, развивается стремительно в виде сердечной недостаточности (СН), кардиогенного шока или жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца. Дебют заболевания всегда внезапный. Чаще начинается не с сердечно-сосудистых, а с таких симптомов, как рвота, боль в животе, кашель и обморок, фебрильная лихорадка. В первые несколько суток велика вероятность ошибочного диагноза. Связь кардиальных симптомов и жалоб с перенесенной острой инфекцией (за несколько дней — 2 недели до манифестации миокардита). По эхокардиографии (ЭхоКГ) характерно значительное снижение фракции выброса (ФВ), отек миокарда, отсутствие выраженной дилатации камер сердца. Исходы фульминантного миокардита: полное выздоровление и восстановление функций ЛЖ; быстрое прогрессирование СН; стойкая гипотония; летальный исход (может достигать 50 %) [5–7].

Симптомы миокардита разнообразны и часто неспецифичны, могут имитировать другие заболевания, особенно в дебюте, в связи с чем необходимо проявлять клиническую настороженность в отношении миокардита у пациентов детского возраста. Клиническая картина миокардита вариабельна: от асимптомного течения до развития кардиогенного шока и внезапной сердечной смерти; во многом зависит от этиологии и возраста ребенка.

Варианты клинического течения описываются на основании доминирующих клинических симптомов и включают в себя респираторный, кардиальный, гипоперфузионный и абдоминальный. Абдоминальный вариант с болями в животе, тошнотой, рвотой и жидким стулом развивается у 10–13 % больных с миокардитами, чаще у детей младше 10 лет. Симптоматика обусловлена гипоперфузией желудочно-кишечного тракта в результате миокардиальной дисфункции. Артериальная гипотония запускает механизм симпатической активации с последующим развитием локальной вазоконстрикции и ишемии различных участков желудочно-кишечного тракта. На фоне доказанной кишечной инфекции, механизм повреждения миокарда обусловлен прямым кардиотоксическим воздействием возбудителя и последующей иммуннопатологической реакцией [8, 9]. Далее мы приводим клинический пример миокардита, в дебюте которого преобладали абдоминальный (тошнота, рвота, запор — диспептические явления, связанные с застоем крови в мезентериальных сосудах и застойным гастритом) и гипоперфузионный синдромы с явлениями коронарита.

Коронарит практически никогда не развивается первично, обычно это осложнение или проявление другой патологии, с поражением как мелких, так и крупных венечных артерий. Повреждение сосудов может возникать на фоне воспалительного поражения оболочек сердца — миокардита, перикардита, эндокардита инфекционной или неинфекционной этиологии (травма, постинфарктное состояние). Внесердечные инфекционные процессы, как скарлатина, грипп, туберкулез, сифилис, тиф, малярия, могут быть причиной коронарита, когда патогенные микробы с током крови проникают в венечные сосуды, образуя новые очаги инфекции. При септическом поражении атеросклеротической бляшки на фоне ИБС также возможны коронариты. При системных заболеваниях, когда аутоиммунные процессы потенцируют воспаление венечных артерий, развиваются васкулиты (узелковый периартериит, гигантоклеточный и неспецифический артериит, облитерирующий тромбангиит, ревматизм), встречаются чаще у молодых

людей, с преобладающим поражением мелких ветвей, со скудной клинической картиной, что затрудняет диагностику [10, 11].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, возраст 13 лет 4 мес., переведена в детское реанимационное отделение АРО № 1 МЗ РБ ГБУЗ Республиканский кардиологический центр г. Уфы (РКИЦ) из отделения реанимации МЗ РБ ГБУЗ клинической больницы скорой медицинской помощи (КБСМП) в крайне тяжелом состоянии с признаками кардиогенного шока, с явлениями острой сердечно-сосудистой недостаточности и электрокардиографическими признаками субэпикардиальной ишемии миокарда.

Из анамнеза жизни: девочка от второй беременности, протекавшей на фоне вагинита, железодефицитной анемии легкой степени, водянки беременных, хронической фетоплацентарной недостаточности, ожирения 2 степени. Роды первые, на 42 неделе путем операции кесарево сечение. Вес при рождении 3 830 г, рост 54 см, по шкале Апгар 6–8 баллов, диагноз при рождении: Церебральная ишемия 1 степени, острый период, синдром возбуждения. Парез лицевого нерва? Переносимость 42 недели.

Далее росла и развивалась по возрасту, физическая активность достаточная. Туберкулез, контакт с туберкулезным больным, вирусный гепатит, ВИЧ отрицает. Перенесенные заболевания: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, ОРВИ, бронхит, бронхопневмония (2015 г.), ветряная оспа; в декабре 2021 года — ОРЗ (контакт с мамой, болевшей Ковид-19, подтвержденный, ПЦР+), ОРВИ (октябрь, 2022 г.). Привита по возрасту. Реакция Манту — отрицательная. В 2021 году отмечалось побочное действие на медикаменты (цефтриаксон + лидокаин) в виде аллергической сыпи. Наследственность не отягощена.

Из анамнеза болезни известно, что за 2 недели до госпитализации перенесла ОРВИ (24.10–30.10.2022), что сопровождалось повышением температуры тела до 38,3 °С в течение 2 дней, плохим самочувствием, насморком, влажным кашлем в течение 7 дней; лечилась у педиатра по месту жительства. 05.11.2022 появились головная боль, головокружение, слабость, гипертермия до 39,8 °С, тошнота, неоднократно рвота, умеренная боль в горле, гипотония и однократно кратковременная потеря сознания. Была вызвана скорая неотложная помощь, сделаны инъекции жаропонижающих и преднизолон. В связи с улучшением самочувствия от предложенной госпитализации в инфекцион-

ную больницу родители категорически отказались. На третьи сутки заболевания (07.11.2022) состояние резко ухудшилось — нарастание одышки, цианоз губ, похолодание конечностей, резкая слабость, неоднократная рвота с прожилками крови, выраженный кашель, тошнота, субфебрильная температура.

Пациентка экстренно госпитализирована в реанимационное отделение БСМП с признаками кардиогенного шока, гипотонией 40/0 мм рт. ст., гемодинамика поддерживалась инфузией дофамина.

При поступлении в отделение реанимации БСМП состояние очень тяжелое, нестабильное за счет симптомов острой сердечно-сосудистой недостаточности (резкая слабость, инспираторная одышка с ЧД 35 уд/мин, снижение сатурации SpO₂ 93 %, умеренная тахикардия с ЧСС 123 уд/мин).

В анализах крови — повышение острофазовых маркеров воспаления и сывороточных маркеров повреждения миокарда. Экспресс-исследование антигена коронавируса в мазках со слизистой оболочки носоглотки иммунохроматографическим методом — не обнаружено.

На ЭКГ 07.11.2022 (20:41): синусовый ритм с ЧСС 68 уд/мин. Очаговые изменения в передней, верхушечной и боковой областях ЛЖ по типу субэпикардиального повреждения (элевация ST до 1 мм в V5, V6 с (+) T, до 4 мм V2, V3, V4, I, AVL с (+) T) с реципрокными изменениями в виде депрессии ST до 2 мм в III, AVF с (+) T (нижняя стенка ЛЖ).

По результатам рентгенографии органов грудной клетки — без очаговых и инфильтративных изменений, картина альвеолярного отека легких. По данным ЭхоКГ: сократительная функция миокарда левого желудочка снижена до 42 % по Симпсону; сегментарная сократимость миокарда нарушена — акинез апикальных, гипокинез средних перегородочного, бокового, переднего сегментов; незначительный выпот в плевральной полости справа до 70 мл, слева до 30 мл; сепарация листков перикарда за ПЖ 4 мм. Пациентке предварительно поставлен диагноз: основной: Острый миокардит? Острый трансмуральный передне-перегородочный, верхушечно-боковой инфаркт миокарда левого желудочка неуточненного генеза от 07.11.2022. Осложнение: острая сердечная недостаточность 4 по Killip. Кардиогенный шок. Острая левожелудочковая недостаточность. Отек легких. Коронарит? Несмотря на высокие риски транспортировки, было принято решение о переводе пациентки в первые сутки в МЗ РБ ГБУЗ Республиканский кардиологический центр.

Объективно после перевода состояние очень тяжелое, в сознании. При разговоре закашливается, быстро устает. Одышка в покое 48 в мин. Подача

увлажненного O_2 через носовые канюли. Лежит с приподнятым головным концом. Т тела $37,0^\circ C$. Кожные покровы чистые, выраженная бледность, видимые слизистые обычной окраски, сыпи нет, трофических изменений нет. Лимфатические узлы мелкие подчелюстные, безболезненные. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Рост 158 см, масса 40 кг (средний), ИМТ 16,02 (пониженный вес). Над всеми отделами грудной клетки перкуторно тимпанит; аускультативно дыхание жесткое, мелкопузырчатые хрипы, больше в нижних отделах справа. Сатурация O_2 — 88 %. Границы относительной сердечной тупости несколько расширены влево на 0,5 см от левой среднеключичной линии. Верхушечный толчок ослаблен, тоны сердца приглушены, ритм сердца правильный, тахикардия с ЧСС 128–133 уд/мин, выслушивается короткий систолический шум и трехчленный ритм в 5 точке. Наполнение пульса снижено. Гипотония, АД 80/50 мм рт. ст. Пульсация на доступных осмотру артериях ослаблена, шумы не выслушиваются. Вены без изменений. Зубы санированы. Зев чистый. Язык слегка обложен беловато-желтоватым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 0,5 см выступает от края реберной дуги, мягкая, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Пастозность нижних конечностей до коленных суставов.

Почки не пальпируются. Симптом поколачивания по пояснице отрицателен с обеих сторон. Стул 1 раз в сутки. Мочеиспускание не нарушено.

Учитывая выраженность левожелудочковой недостаточности при поступлении в ОАР № 1 ГБУЗ РКЦ, явления начинающегося отека легких на фоне острого коронарного нарушения, снижения сатурации O_2 менее 90 %, возникла необходимость в инвазивной вентиляции легких (находилась на ИВЛ 3 суток). Проводилась комбинированная инотропная поддержка (дофамин 5 мкг/кг/мин 5 суток, норадреналин 0,1–0,05 мкг/кг/мин — 3 суток, инфузия нитратов 1 мкг/кг/мин с последующим снижением дозы в течение 6 суток, левосимендан 0,2 мкг/кг/сутки № 4). Получала антибактериальную терапию (цефуроксим, моксифлоксацин), на 8 сутки госпитализации добавлено противовирусное лечение (ацикловир). С целью лечения сердечной недостаточности были назначены фуросемид, спиронолактон, капотен и карведилол с постепенной титрацией доз до среднетерапевтических под контролем ЧСС и АД; проводилась коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния; для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий — антикоагулянтная терапия (эноксапарин 0,4мл 4 раза в сутки); симптоматическая терапия, парентеральное питание.



Рис. 1. ЭКГ 07.11.2022 (23:09)

По данным клинического анализа крови при поступлении — лейкоцитоз $29,1 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево, гранулоциты 91,3 %, анемия легкой степени (эритроциты $3,5\text{--}3,8 \times 10^{12}$, гемоглобин 103–91–111 г/л). По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение уровня СРБ 81,3 мг/л (N 0–5), КФК 381 Е/л (N 0–190), КФК МВ 34 Е/л (N 0–24), прокальцитонин 2,0 мкг/л

(N 0–0,5), ЛДГ 638 Е/л (N 0–290), тропонин — 4,1 нг/мл (N до 0,3 нг/л).

По данным ЭКГ 07.11.2022 (23:09): синусовая тахикардия с ЧСС 130 уд/мин. В динамике отмечаются ухудшение процессов реполяризации в области передней, верхушечной и частичной боковой областей левого желудочка с выраженной элевацией сегмента ST до 5 мм V2-V5 с переходом

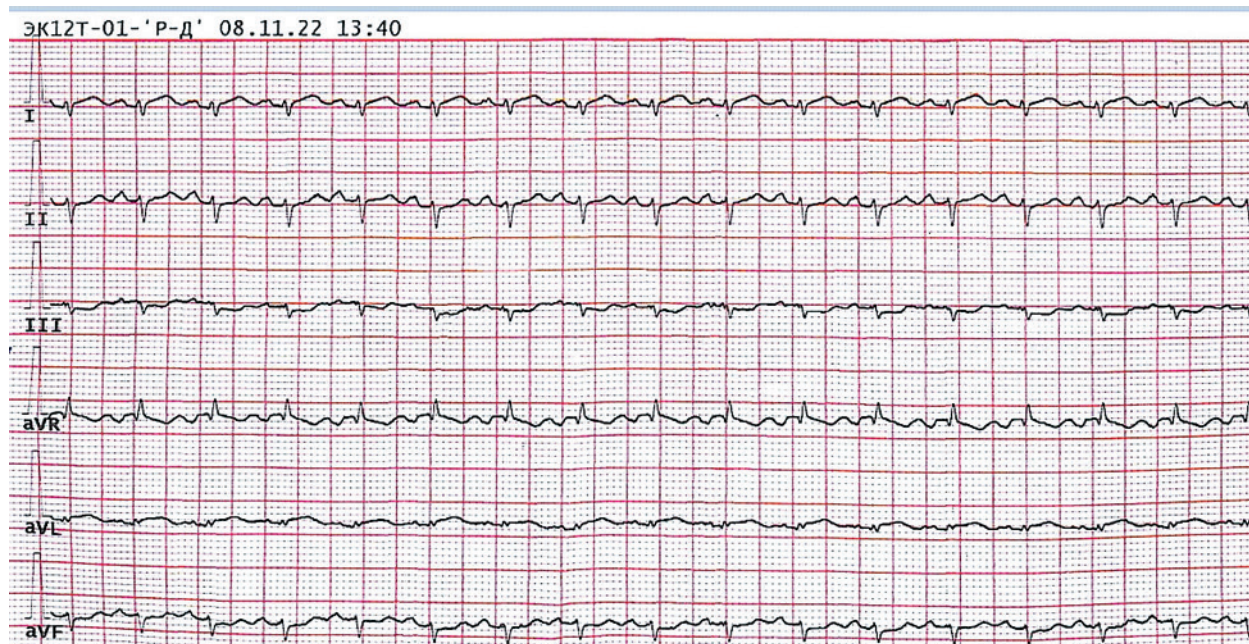


Рис. 2а. ЭКГ пациентки 08.11.2022 (13:40) в стандартных отведениях

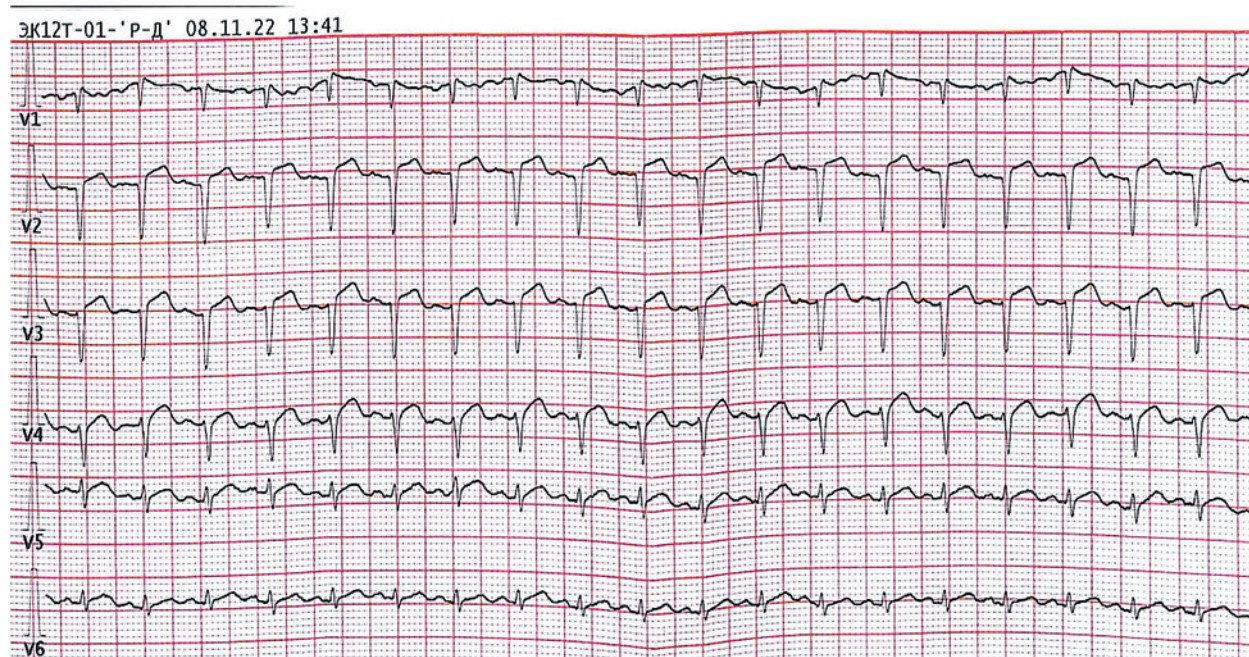


Рис. 2б. ЭКГ 08.11.2022 (13:40) в грудных отведениях

в (-) T, на фоне отсутствия нарастания R V1-V4 (рис. 1).

ЭКГ 08.11.2022 (13:40): синусовая тахикардия с ЧСС 132 уд/мин. В динамике изменения процессов реполяризации в области передней, верхушечной и боковой областей ЛЖ в виде элевации ST до 2 мм с переходом в (-) T (I, AVL, V2-V6). В области нижней стенки ЛЖ депрессия ST до 1 мм с (+) T (III, AVF) (рис. 2а и 2б).

ЭКГ 09.11.2022 (10:10): АВ-диссоциация с интерференцией двух ритмов (синусового и идиовентрикулярного) с ЧСС 75 уд/мин, очаговые изменения в передней, верхушечной и частично боковой областях ЛЖ в виде тенденции к приближению сегмента ST к изолинии с (+) T V4-V6, слабо (-) T V2, V3 (рис. 3а, 3б).

По результатам рентгенографии органов грудной клетки — картина альвеолярного отека легких.

По данным ЭхоКГ (08.11.2022): КДР ЛЖ 45 мм (Z-score 0,43), КСР ЛЖ 29 мм; КДО 85 мл; ЛП 27 мм, апикально 43 * 32 мм; МЖП 6 мм; ЗСЛЖ 7 мм. Сократительная функция миокарда ЛЖ снижена. Сегментарная сократимость миокарда нарушена: акинез апикальных, гипокинез средних перегородочного, бокового, переднего сегментов. ФВ ЛЖ 30 % (Симпсон). В перикарде выпота нет. Сепарация листков плевры слева 0,6 см, справа 1,0 см. Далее динамика ЭхоКГ представлена в таблице 1.

Компьютерная томография (КТ) легких и сердца с контрастированием (08.11.2022): альвеолярный отек легких, малый выпот в перикарде (рис. 4). Ис-

ключены аномалии и тромбозы венечных сосудов, тромбоэмболия легочной артерии, аномалии коронарных артерий и др. На рисунке 5 представлена положительная динамика по КТ легких и сердца от 11.11.2022.

По результатам коагулограммы отмечалась гиперкоагуляция: фибриноген 8,58 г/л (N 2–4 г/л), РФМК 9,5–8,5 мг% (N 0–4 мг%), АВР 77 сек (N 40–70), показатели постепенно нормализовались на 10–13 сутки. Отмечалось повышение маркера тромбообразования Д-димеров с первых дней с 850–1 200 мкг/л (N 0–250 мкг/л), до 1 750 мкг/л на 9 день госпитализации, с последующим снижением 990 мкг/л перед выпиской на фоне проводимой антикоагулянтной терапии эноксапарином. В результате обследований (КТ легких, УЗИ сосудов верхних и нижних конечностей, магистральных артерий головы, сосудов почек) были исключены тромбозы периферических сосудов и тромбоэмболии легочной артерии. Повышение Д-димеров и выявление положительного IgG к SARS-Cov2 нами оценивались как проявления перенесенной ранее новой коронавирусной инфекции, постковидного синдрома, которые повлияли на картину течения молниеносного миокардита в настоящее время. Результат исследований крови на антитела к SARS-Cov2: иммуноглобулины M (IgM) — отрицательный результат, IgG — положительный (коэффициент позитивности = 17,8).

По результатам комплексного иммунологического обследования установлен глубокий дефицит

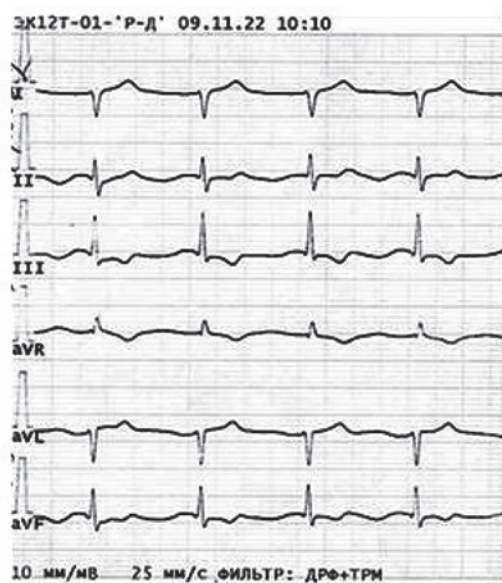


Рис. 3а. ЭКГ 09.11.2022 в стандартных отведениях

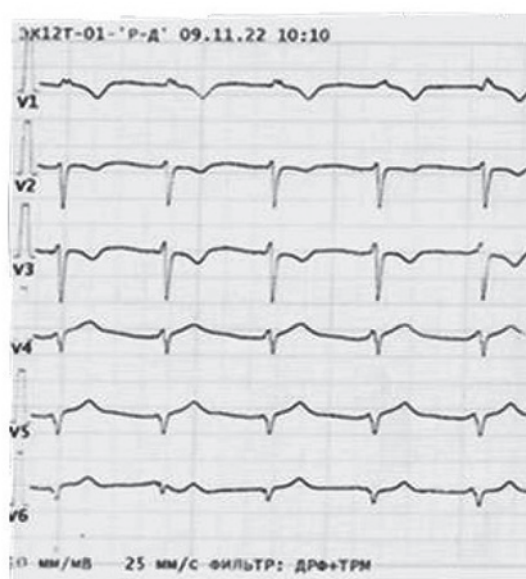


Рис. 3б. ЭКГ 09.11.2022 в грудных отведениях

естественных киллерных клеток, активация цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов, наибольшая дисиммуноглобулинемия и пограничный уровень циркулирующих иммунных комплексов. Обнаружены антитела класса G к герпес-вирусам, вирусу Эбштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусу (ЦМВ) без признаков реактивации инфекции. Иммунологические исследования на энтеровирусы и парвовирус-19 — не обнаружены. Результат исследования на антитела к вирусу простого герпеса

(ВПГ) 1, 2 типов (IgG 3,0, N < 0,15; IgM 1,21, N < 0,26) свидетельствуют о реактивации герпетической инфекции и ее этиопатогенетической роли в воспалительном процессе.

На основании жалоб, анамнеза, объективных данных и результатов обследования установлен клинический диагноз: Основной: Фульминантный миокардит, тяжелое течение (вероятнее вирусной этиологии). Осложнение: ОШН 4 по Killip от 08.11.2022. Кардиогенный шок. Отек легких.

Таблица 1. Динамика показателей ЭхоКГ пациентки Полины Ш., 13 лет

ЭхоКГ	08.11.2022	11.11.2022	14.11.2022	17.11.2022	21.11.2022	30.11.2022
КДР, см	4,5	4,0	3,5	3,4	4,1	4,1
ФВ %, Тх/Симп	46/30	52/36	59/50	/57	/57	/62
ПП, см			2,8 x 2,3	3,0 x 2,2		
ЛП, см		3,8 x 3,7	3,0 x 2,6	3,3 x 2,2		
ПЖ, см	1,5	1,5		1,5		
МЖП, см		1,0	0,8–1,15	1,2	0,85	0,7
ЗСЛЖ, см		1,0	0,97	1,0	0,9	0,7
Акинез-/Гипокинез миокарда	+/+	+/+	+/+	+/+	/+	/+-
Выпот плевры	30–70 мл	0,6–1,0 см	-	-	-	-
Выпот в перикарде		-	0,1–0,4 см	0,1–0,7 см	0,1 см	



Рис. 4. КТ легких и сердца 08.11.2022 — альвеолярный отек легких



Рис. 5. КТ легких и сердца — положительная динамика от 11.11.2022

Коронарит? Сопутствующий: ОРВИ от 05.11.2022 (герпес-вирусная). Нарушение ритма сердца (эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям, эпизоды предсердного ритма, редкая суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия). Дефицитная анемия легкой степени тяжести.

В течение 3 суток пациентка находилась на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и получала комбинированную инотропную терапию: 3 дня дофамин + норадреналин и 2 суток только дофамин. В связи с реактивацией герпес-вирусной инфекции в течение 5 суток получала Ацикловир 500 мг/20 мл по 400 мг 3 раза в сутки, а также внутривенный иммуноглобулин Сигардис 50 мг/мл, 100 мл, 1 раз в сутки № 4 в суммарной дозе 20 000 мг. Проводилась поликомпонентная терапия сердечной недостаточности (диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента); кардиометаболическая, антибактериальная, симптоматическая терапия, ограничительный режим, реабилитация в условиях ГБУЗ РКЦ.

На фоне лечения состояние пациентки улучшилось. На 23 сутки терапии в ГБУЗ РКЦ была выписана с положительной динамикой клинико-лабораторных исследований и объективного состояния ближе к удовлетворительному. Самочувствие улучшилось. Жалоб не предъявляет. Сознание ясное. Положение активное. Кожные покровы бледно-розовые. Appetit улучшился. Прибавила в весе около 1,5 кг. Стала активнее. В легких дыхание везикулярное. Сердце — границы не расширены, тоны звучные. ЧСС 80 уд/мин. ЧД 18–20 в мин. АД 106/62 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и мочеиспускание не нарушены. Отеков нет. Диурез адекватный. Положительная динамика по ЭхоКГ (ФВ ЛЖ 62 %, ЗСЛЖ 0,7 см, МЖП 0,7 см), закономерная картина по ЭКГ, анализам.

При выписке было рекомендовано: наблюдение педиатра и кардиолога по месту жительства первые 3 месяца ежемесячно, затем 1 раз в 3–6 месяцев с контролем ЧСС, ЧД, АД, ЭКГ, ЭхоКГ, иммунолога. Направлена на 3 этап реабилитации в детский санаторий кардиологического профиля. Для исключения коагулопатии — дообследование у генетика и гематолога. Наблюдение гастроэнтеролога, эндокринолога с контролем гормонов щитовидной железы. Контроль ОАК, Д-димеры — через 2–3 нед., ЭхоКГ и ЭКГ через 1–1,5 мес. Домашний режим, обучение на дому не менее 3 мес. Продолжить медикаментозную терапию: Карведилол 12,5 мг по ¼ таб. 3 раза в день постоянно. Капотен 25 мг по ¼ таб. 3 раза в день длительно. Эликвис 2,5 мг по 1 таб. 2 раза в день не менее 3 мес. Спиро-

нолактон 25 мг по 1/2 таб. 4 раза в день 2 нед., затем по 1/2 таб. 3 раза в день длительно. L-карнитин (Элькар 30 %) по 0,5 мл 2 раза в день 2 мес., затем Кудесан по 20 кап. утром 1 мес. Ограничение физических нагрузок. Профилактика инфекционных заболеваний. Медицинский отвод от профилактических прививок до 12 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На благоприятный исход заболевания повлияли своевременность обращения родителей за медицинской помощью в первые дни заболевания, соблюдение правильной маршрутизации пациента с оказанием квалифицированной медицинской помощи, начиная с догоспитального периода. Объем диагностических исследований и лечение полностью соответствовали существующим клиническим рекомендациям по лечению миокардита у детей (2022 г.).

Выражаем глубокую благодарность специалистам ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в оказании консультативной помощи по лечению пациентки.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить. / The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Clinical recommendations. Myocarditis in children. SBI "ADKR" 2022. Клинические рекомендации «Миокардиты у детей», ВОО «АДКР». 2022.
2. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, et al. Clinicopathologic description of myocarditis. J Am Coll Cardiol. 1991;18(7):1617–1626.
3. Matsuura H, Ichida F, Saji T, et al. Clinical features of acute and fulminant myocarditis in children. Circ J. 2016; Vol.80 (11): 2362–2368. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0234.
4. Arola A, Pikkarainen E, et al. Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. J Am Heart Assoc. 2017; Nov. Vol.6(11). e005306. DOI: 10.1161/JAHA.116.005306.
5. Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, et al. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. Heart. 2006;92(9):1269–1273.
6. Vashist S, Singh GK. Acute myocarditis in children: current concepts and management. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2009;11(5):383–391.

7. Bregel LV, Subbotin VM, Belozarov YM, et al. Experience of observation of acute and fulminant myocarditis in children. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. 2017; 62(6): 69–76. In Russian [Брегель Л.В., Субботин В.М., Белозеров Ю.М. и др. Опыт наблюдения острого и фульминантного миокардита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(6): 69–76].

8. Sadykova DI. Principles of medical therapy of myocarditis in children. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2013. Volume 6. No.3: 54–60. In Russian [Садыхова Д.И. Принципы медикаментозной терапии миокардитов у детей. Вестник современной клинической медицины. 2013. Том 6. №3: 54–60].

9. Balykova LA, Krasnopol'skaya AV, Vlasova EA. Myocarditis in children: clinical picture, diagnosis and treatment. Pediatric pharmacology. 2020; Vol. 17 No. 2: 37–147. In Russian [Балыкова Л.А., Краснополянская А.В., Власова Е.А. Миокардиты у детей: клиническая картина, диагностика и лечение. Педиатрическая фармакология. 2020; том 17 № 2: 37–147].

10. Tolstikova TV, Bregel LV, Kiklevich VT, et al. Coronaritis in children. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2009; № 2: 110–112. In Russian [Толстикова Т.В., Брегель Л.В., Киклевич В.Т. и др. Коронариты у детей. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009; № 2: 110–112].

11. Pellaton C, Monney P, Ludman AJ, et al. Clinical features of myocardial infarction and myocarditis in young adults: a retrospective study. BMJ Open. 2012; 30(6):2.

Информация об авторах:

Раянова Римма Раисовна, к.м.н., заведующий кардиологическим (детским) отделением ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» Минздрава Республики Башкортостан, врач — детский кардиолог высшей категории;

Николаева Ирина Евгеньевна, главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава РБ, главный врач ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» Минздрава Республики Башкортостан, председатель Башкортостанского отделения Российского кардиологического общества, председатель Ассоциации специалистов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний Республики Башкортостан;

Яковлева Людмила Викторовна, д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО БГМУ, профессор, председатель РОО по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканское общество педиатров Башкортостана», председатель Башкортостанского отделения Ассоциации детских кардиологов России;

Хабибуллин Ильдар Маратович, к.м.н., заведующий отделением реанимации № 1 (детское), ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» Минздрава Республики Башкортостан, врач — анестезиолог-реаниматолог высшей категории.

Authors information:

Rayanova Rimma R., Candidate of Medical Sciences, Head of the Cardiology (Children's) Department of the State Medical Institution Republican Cardiology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, pediatric cardiologist, higher category;

Nikolaeva Irina E., Chief freelance cardiologist of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Chief Physician of the Republican Cardiology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Chairman of the Bashkortostan Branch of the Russian Society of Cardiology, Chairman of the Association of Specialists in the Treatment of Cardiovascular Diseases of the Republic of Bashkortostan;

Yakovleva Lyudmila V., MD, Head of the Department of Polyclinic and Emergency Pediatrics with the course of IDPO BSMU, Professor, Chairman of the NGO for the Development of Pediatrics in the Republic of Bashkortostan "Republican Society of Pediatricians of Bashkortostan", Chairman of the Bashkortostan branch of the Association of Pediatric Cardiologists of Russia;

Khabibullin Ildar M., PhD, Head of the Intensive Care Unit No. 1 (children's), GBUZ Republican Cardiology Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan anesthesiologist-resuscitator, highest category.

