

## Диагностика сочетанной наследственной сердечно-сосудистой патологии у подростка

Д.И. Садыкова<sup>1,2</sup>, О.С. Грознова<sup>3-5</sup>, Г.В. Пирогова<sup>6</sup>, Е.С. Слестникова<sup>1,2</sup>, Л.Ф. Галимова<sup>1,5,7</sup>,  
Н.Н. Фирсова<sup>7</sup>, А.А. Кучерявая<sup>7</sup>, Ч.Д. Халиуллина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГАО ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», Москва, Россия;

<sup>6</sup>БУЗОО «Омская центральная районная больница», Омск, Россия;

<sup>7</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Diagnostics of combined hereditary cardiovascular pathology in a teenager

D.I. Sadykova<sup>1,2</sup>, O.S. Groznova<sup>3-5</sup>, G.V. Pirogova<sup>6</sup>, E.S. Slastnikova<sup>1,7</sup>, L.F. Galimova<sup>1,5,7</sup>,  
N.N. Firsova<sup>7</sup>, A.A. Kucheriavaia<sup>7</sup>, Ch.D. Khaliullina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Charity Fund for medical and social genetic aid projects "Life Genome," Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Omsk Central District Hospital, Omsk, Russia;

<sup>7</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Дилатационная кардиомиопатия — одна из ведущих причин сердечной недостаточности у детей. Представлено описание пациента 12 лет с дилатационной кардиомиопатией и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, перенесшего оперативное лечение по имплантации системы обхода левого желудочка Abbott HeartMate III в качестве моста к трансплантации донорского сердца. Установление точного диагноза в представленном наблюдении стало возможным благодаря применению современного молекулярно-генетического метода — полногеномного исследования ДНК методом секвенирования следующего поколения (NGS). Описание данного случая поможет расширить спектр возможных клинических проявлений дилатационной кардиомиопатии и напоминает нам о важности динамического наблюдения за детьми с нарушениями ритма сердца.

**Ключевые слова:** дети, дилатационная кардиомиопатия, семейная гиперхолестеринемия, секвенирование генома, механическая поддержка кровообращения.

**Для цитирования:** Садыкова Д.И., Грознова О.С., Пирогова Г.В., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А., Халиуллина Ч.Д. Диагностика сочетанной наследственной сердечно-сосудистой патологии у подростка. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 95–101. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-95-101

Dilated cardiomyopathy is one of the leading causes of heart failure in children with a variety of clinical characteristics. A 12-year-old patient with dilated cardiomyopathy and heterozygous familial hypercholesterolemia, who underwent surgical treatment for implantation of the Abbott HeartMate III Left Ventricular Assist Device as a bridge to donor heart transplantation, is presented. Establishing an accurate diagnosis in the presented observation became possible thanks to the use of a modern molecular genetic method — whole genome DNA testing by next generation sequencing (NGS). The description of this case will help expand the range of possible clinical manifestations of dilated cardiomyopathy and reminds us of the importance of dynamic monitoring of children with cardiac arrhythmias.

**Key words:** children, dilated cardiomyopathy, familial hypercholesterolemia, genome sequencing, mechanical circulatory support.

**For citation:** Sadykova D.I., Groznova O.S., Pirogova G.V., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Firsova N.N., Kucheryavaya A.A., Khaliullina Ch.D. Diagnostics of combined hereditary cardiovascular pathology in a teenager. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(5): 95–101 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-95-101

Дилатационная кардиомиопатия представляет собой заболевание сердечной мышцы, характеризующееся увеличением желудочков и систолической дисфункцией миокарда, которое неуклонно прогрессирует вплоть до сердечной недостаточности и летального исхода [1, 2]. Ежегодная частота внезапной смерти у таких детей составляет от 2 до 3% [3, 4]. В педиатрической популяции дилатационная кардиомиопатия в 45% случаев служит показанием к трансплантации сердца. Некоторым пациентам

в терминальной стадии сердечной недостаточности трансплантация сердца не может быть проведена в виду тяжести их состояния и/или несоответствия критериям для проведения данной процедуры. Кроме того, донорские сердца не всегда доступны, в связи с чем механическая поддержка кровообращения может быть использована как краткосрочное решение в качестве «моста к трансплантации». В связи с разработкой новых видов «насосов» и удовлетворительными результатами их использования вспомо-

гательное устройство левого желудочка (LVAD — left ventricular assist device) все чаще стали рассматривать в качестве альтернативного лечения.

От 25 до 50% случаев заболевания дилатационной кардиомиопатией имеет наследственный характер [5, 6]. Патофизиологический механизм реализации наследственных форм дилатационной кардиомиопатии связан с генами, кодирующими синтез саркомерных белков, компонентов цитоскелета, белков ядерной оболочки и ионных каналов [7]. Даже среди форм дилатационной кардиомиопатии, обусловленных негенетическими причинами, такими как гипертония, заболевания клапанов сердца, воспалительные/инфекционные заболевания и токсины, генетический фон может влиять на клинические проявления заболевания и прогноз [5]. Одним из тяжелых заболеваний, увеличивающих сердечно-сосудистые риски, является семейная гиперхолестеринемия. Заболевание имеет наследственный характер, передается

преимущественно аутосомно-доминантным путем, вызывается мутацией генов, влияющих на обмен липопротеидов низкой плотности. В результате у человека с рождения повышен уровень липопротеидов низкой плотности, что приводит к атеросклеротическому поражению сосудов, преимущественно коронарных артерий, и клинической манифестации ишемической болезни сердца в молодом и даже детском возрасте.

Выполнение генетического исследования даже на уровне панелей генов может иметь диагностическую ценность до 40% при дилатационной кардиомиопатии. В настоящее время это считается экономически эффективным диагностическим подходом. Применение для молекулярно-генетической диагностики методов с широким покрытием генома (полногеномное и полноэкзомное секвенирование) позволяет повысить диагностический выход на десятки процентов. Обнаружение специфического генетического субстрата (каузативного генетического варианта), объясняющего заболевание, может иметь важные последствия для клинического ведения, особенно для семейного каскадного скрининга, оптимизации медикаментозного лечения и улучшения стратификации аритмического риска [8].

В статье приведено описание пациента с имплантированной системой обхода левого желудочка Abbott HeartMate III на фоне хронической сердечной недостаточности при дилатационном фенотипе кардиомиопатии в сочетании с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии с полным молекулярно-генетическим подтверждением диагноза.

**Клинический случай.** Девочка К., в 2022 г. (в возрасте 12 лет) была направлена на обследование и наблюдение в Республиканский Центр липидологии для детей Детской республиканской клинической больницы, проведенные в НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина для оперативного лечения с диагнозом: «МКБ-10 [I42.0] Дилатационная кардиомиопатия. Недостаточность митрального клапана I степени. Состояние после операции (08.12.2021) имплантация системы обхода левого желудочка Abbott HeartMate III. Хроническая сердечная недостаточность 2A степени. Функциональный класс 2. Гиперхолестеринемия (?). Сопутствующее заболевание: синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, манифестный. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия. Экзогенно-конституциональное ожирение III степени. Органическое расстройство личности с легким когнитивным и умеренными эмоциональными нарушениями. Ночной энурез». От родителя получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического наблюдения.

При поступлении девочка предъявляла жалобы на быструю утомляемость, чувство нехватки воздуха при физической нагрузке, снижение аппетита,

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, зав. научно-исследовательской лабораторией «Генетика и клиника липидного обмена человека» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0002–6662–3548 e-mail: sadykovadi@mail.ru

Сластникова Евгения Сергеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, детский кардиолог Детской республиканской клинической больницы, научно-исследовательской лаборатории «Генетика и клиника липидного обмена человека» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0002–1732–7443

Халиуллина Чулпан Данилевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–6667–7725 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., проф. кафедры факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, директор Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», ORCID: 0000–0002–7511–3240

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Пирогова Галина Васильевна — зам. гл. врача по детству и родовспоможению в Омской центральной районной больнице, ORCID: 0009–0000–9659–6504 644012 Омск, ул. Малиновского, д. 14

Галимова Лилия Фаридовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, зав. отделением ультразвуковой диагностики Детской республиканской клинической больницы, научно-исследовательской лаборатории «Генетика и клиника липидного обмена человека» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0001–5576–5279

Фирсова Наталия Николаевна — зав. отделением кардиологии Детской республиканской клинической больницы,

Кучерявая Анна Александровна — врач-педиатр, детский кардиолог отделения кардиологии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0003–4288–3297

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

которые она стала отмечать у себя с 11-летнего возраста. Родителей пациентки беспокоил имеющийся у ребенка повышенный уровень общего холестерина (7,32 ммоль/л при норме до 5,3 ммоль/л, 95-й перцентиль для пола и возраста), который впервые обнаружили в 2021 г. [9].

При объективном осмотре рост пациентки составлял 165 см, масса тела 86 кг (индекс массы тела 31,6 кг/м<sup>2</sup>, z-score +2,11), что свидетельствует о наличии ожирения. Обращал внимание послеоперационный келоидный рубец по передней срединной линии грудной клетки. Девочка имеет на себе механическое устройство Abbott HeartMate с небольшой сумкой с парой сменных аккумуляторов, подключаемых к аппарату с помощью выведенного в околопупочной области наружу кабеля. На коже спины, конечностей и живота пациентки выявлены розовые стрии. При аускультации тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивается шум аппарата Abbott HeartMate.

**Анамнез жизни.** Ребенок от 4-й беременности, протекавшей с токсикозом и анемией, третьих родов на сроке 39 нед. Масса тела при рождении 3600 г, длиной тела 53 см, окружность головы 35 см, окружность груди 33 см. Была выписана из роддома с диагнозом «церебральная ишемия I степени, синдром возбуждения, неонатальная желтуха». Физическое и нервно-психическое развитие на первом году жизни было без особенностей.

Семейный анамнез отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям: отмечается повышенный уровень общего холестерина у матери — 5,8 ммоль/л, принимает статины; у отца уровень общего холестерина 8,7 ммоль/л, статины не принимает; дедушка по материнской линии умер в возрасте 56 лет после третьего инфаркта миокарда.

**Анамнез заболевания.** В возрасте одного года была госпитализирована с диагнозом «синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW)». На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировались синусовый ритм, тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 176–200 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево; феномен WPW, тип Б. Признаки повышения электрической активности левого желудочка, выраженная электрическая альтернация желудочного комплекса.

Следующая госпитализация у ребенка произошла в возрасте 4 лет с диагнозом «энцефалопатия на фоне резидуально-органического поражения ЦНС. Дизартрия, смешанный тип. Общее недоразвитие речи IV уровня. «Сопутствующий диагноз»: полная блокада левой ножки пучка Гиса. Неспецифическое диффузное нарушение процесса реполяризации миокарда». На фоне лечения у девочки отмечена положительная динамика состояния центральной нервной системы в виде улучшения звукопроизношения, расширения словарного запаса, появления интереса к знаниям, улучшения мелкой моторики.

Дебют настоящего заболевания в возрасте 12 лет, когда ребенок был госпитализирован с приступом ортодромной тахикардии, купированной внутривенным введением аденозинтрифосфата. При дальнейшем обследовании по результатам эхокардиографии впервые выявлены увеличение левых отделов сердца, систолическая миокардиальная дисфункция левого желудочка (фракция выброса по методу Тейхольца составила 31–52% при норме более 60%), повышенная трабекулярность левого желудочка, парашютообразный митральный клапан, невыраженный стеноз и недостаточность митрального клапана.

Пациентка была направлена на дальнейшее обследование и лечение в НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра. На ЭКГ у ребенка зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 91–111 уд/мин с признаками предвозбуждения желудочков. При эхокардиографии обнаружена выраженная дилатация левых камер сердца (диаметр левого предсердия 51 мм, конечный диастолический объем левого желудочка 323 см<sup>3</sup>, конечный систолический объем левого желудочка 216 см<sup>3</sup>) и правого желудочка (диаметр правого желудочка 28 мм), снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса левого желудочка по Симпсону 30%), признаки некомпактного миокарда левого желудочка, митральная регургитация III–IV степени, трикуспидальная регургитация I степени. При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ выявлены следующие особенности: синусовый ритм с признаками преэкситация, широкие (до 200 мс) деформированные комплексы QRS. В анализах крови выявлены гиперхолестеринемия (общий холестерин 7,32 ммоль/л), повышение уровня лактатдегидрогеназы до 283 ед/л при норме до 250 ед/л, NT-proBNP 3190 пг/мл (при норме до 200 пг/мл), тропонин I менее 0,01 нг/мл.

По итогам обследования выставлен диагноз: «нарушение ритма сердца: манифестный синдром WPW. Недифференцированная кардиомиопатия (дилатационный фенотип, ассоциированный с функционированием дополнительного предсердно-желудочкового соединения). Недостаточность митрального клапана III степени. Функциональный класс II (NYHA). Экзогенно-конституциональное ожирение II–III степени». Ребенок направлен на плановую госпитализацию в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина с целью определения дальнейшей тактики ведения и хирургического лечения. При проведении магнитно-резонансной томографии сердца выявлены расширение левых отделов сердца (конечный диастолический размер левого желудочка 79 мм, конечный систолический размер левого желудочка 77 мм), снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса левого желудочка 18%), митральная

регургитация II степени, некомпактный миокард левого желудочка (повышенная трабекулярность миокарда левого желудочка по передней стенке среднем уровне, по нижней и боковой стенкам на нижнем уровне). В лабораторных анализах крови NT-proBNP 258,9 пг/мл, что свидетельствовало об эффективности консервативного лечения сердечной недостаточности. Учитывая наличие показаний к механической поддержке (дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, снижение фракции выброса левого желудочка до 15–18%, недостаточность митрального клапана III степени) ребенку была имплантирована система обхода левого желудочка Abbott HeartMate III.

Госпитализации для катamnестического наблюдения после оперативного лечения состоялись через 2 и 5 мес. Была выполнена оценка работы системы обхода левого желудочка, по итогам которой сбоев не обнаружено, место вывода питающего кабеля без признаков воспаления и других особенностей. Пациентка включена в лист ожидания трансплантации донорского органа. Выполнен забор крови на HLA-типирование, cross-match-тест, назначена пероральная липидснижающая терапия в виде аторвастатина 10 мг/сут.

Пациентка направлена в Республиканский центр липидологии для детей с целью исключения наследственных нарушений липидного обмена и определения тактики ведения. На фоне терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут уровень общего холестерина составил 5,04 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — 3,43 ммоль/л, липопротеидов высокой плотности — 1,05 ммоль/л, триглицеридов — 1,32 ммоль/л. На ЭКГ сохранялся феномен WPW, сопровождающийся блокадой левой ножки пучка Гиса, депрессией ST сегмента в боковых отведениях до 1 мм, инверсией зубца Т в нижних и боковых отведениях. При контрольной эхокардиографии на фоне состояния после имплантации системы обхода левого желудочка системой Abbott HeartMate III существенной динамики показателей не выявлено: сохранялись значительная дилатация левых отделов сердца в виде увеличенного конечного диастолического размера левого желудочка до 80 мм, конечного диастолического объема до 246 мм, конечного систолического объема до 199 мм, выраженное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка до 16% (по Симпсону), недостаточность митрального клапана I–II степеней, а также гипертрофия миокарда левого желудочка с толщиной задней стенки и межжелудочковой перегородки до 10 мм (см. рисунок). При суточном мониторингировании ЭКГ регистрировался синусовый ритм с феноменом WPW и признаками внутрижелудочковой блокады.

В связи с выявленной стойкой гиперхолестеринемией, отягощенным семейным анамнезом по сер-

дечно-сосудистым заболеваниям, соответствием критериям Саймона Брума (Simon Broome Registry Criteria) для диагностики семейной гиперхолестеринемии пациентка была направлена на молекулярно-генетическое исследование. Методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 на материале ДНК клеток крови проведен анализ кодирующей последовательности 60 ядерных генов, ассоциированных с развитием дислипидемий. Данные секвенирования были обработаны с помощью автоматизированной программы, включающей выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19). Список исследованных генов: *ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, AGPAT2, ALMS1, ANGPTL3, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, APOH, BSCL2, CAV1, CAV2, CAVINI, CETP, CH2SH, CIDEA, COO2, CPT2, CREB3L3, GSK, GPDI, GPIIBP1, HNF1A, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMFI, LM, INA, LMNB2, LPA, LPL, MTTP, MYLIP, NPC1, NPC2, PCSK9, PLIN1, PLTP, PPARA, PPARG, PPPIR17, PYGM, SARIB, SCARBI, SLCO1B1, SLCO1B3, STAP1*. Интегральная оценка покрытия панели составляет 95%. По результатам массового параллельного панельного секвенирования 60 генов патогенных и вероятно патогенных вариантов, соответствующих клинической картине пациента, не выявлено.

В связи с имеющимися жалобами, отягощенным семейным анамнезом, клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности, персистирующей гиперхолестеринемией, отрицательными результатами секвенирования 60 генов принято решение о проведении полногеномного секвенирования ДНК методом секвенирования нового поколения NGS. Секвенирование всего генома проводили с использованием платформы DNBSEQ-G400 с FCL PE150 и DNBSEQ-T7 с FCL PE200 в соответствии с протоколом производителя. Был выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене *TTN* (см. таблицу), приводящий к сдвигу рамки считывания и нарушению синтеза полноразмерного белка. Гетерозиготные варианты в гене *TTN*, в том числе нарушающие синтез белка, описаны у пациентов, в частности с дилатационной и семейной гипертрофической кардиомиопатией (OMIM: 613765, OMIM: 604145). У пациентки также обнаружен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене *LDLR* (см. таблицу). Гетерозиготные варианты типа миссенс в гене *LDLR* описаны у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (OMIM: 143890). Других значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

Планируется проведение сегрегационного анализа в семье по методу Сенгера для валидации выяв-

Таблица. Номенклатурное обозначение выявленного патогенного варианта при полногеномном секвенировании ДНК  
Table. Nomenclature designation of the identified pathogenic variant in whole genome DNA sequencing

| Ген         | Ассоциированное заболевание (OMIM)                                                                       | Изменение ДНК (HG38) (изменение белка)                                                                        | Зиготность (тип наследования)           | Частота (gnomAD v3.1.1) |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| <i>TTN</i>  | Дилатационная кардиомиопатия, тип I G (613765); Семейная гипертрофическая кардиомиопатия, тип 9 (604145) | chr2:178583887CTCAGGTT>C<br>ENST00000589042.5:<br>с.65288 65294del<br>ENSP00000467141:<br>p.Lys21763Argfs* 12 | Гетерозигота (доминантный)              | 0                       |
| <i>LDLR</i> | Семейная гиперхолестеринемия, тип I (143890)                                                             | chr19:11116885 G>T<br>ENST00000558518.6:<br>с.1732G>T<br>ENSP00000454071:<br>p.Val578Phe                      | Гетерозигота (доминантный, рецессивный) | 0                       |

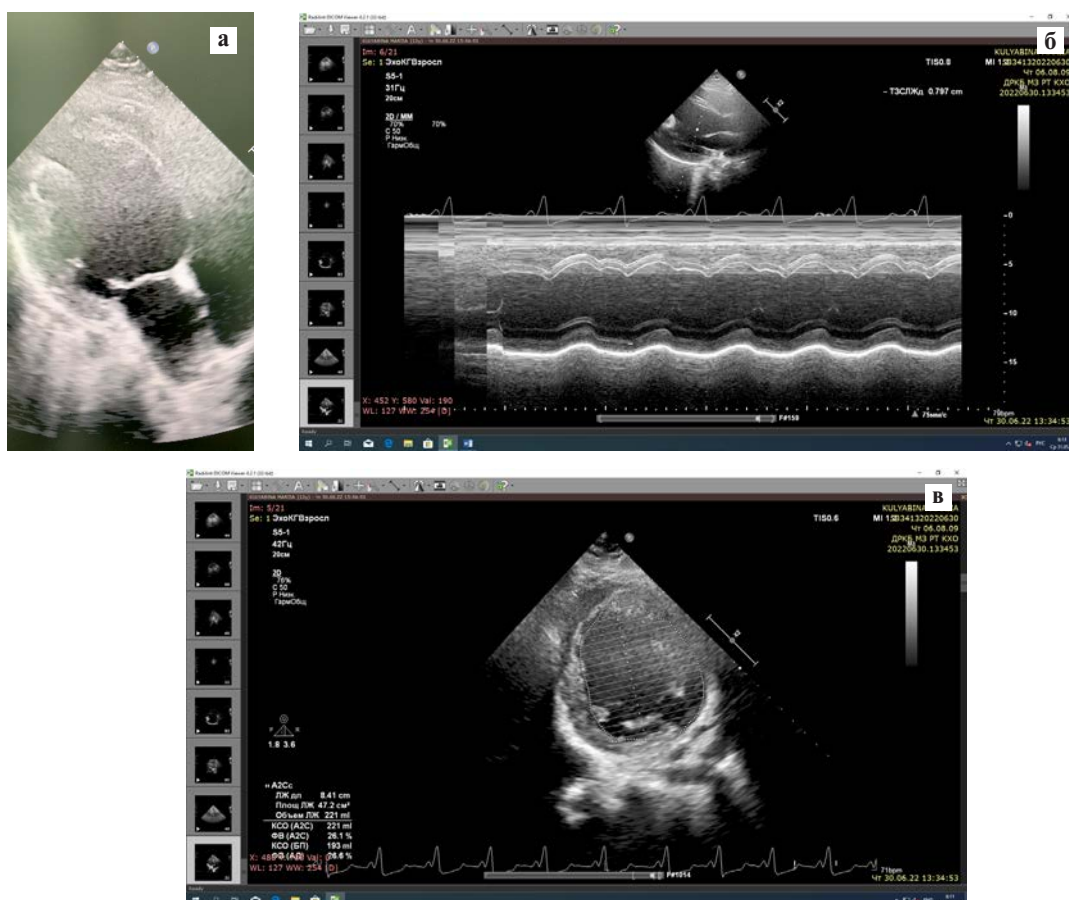


Рисунок. Данные эхокардиографии, выполненной после имплантации системы обхода левого желудочка системой Abbott HeartMate (В-режим, 4-камерная позиция).

а — дилатация левых отделов сердца; в области верхушки левого желудочка лоцируется тоннель заборной канюли; б — дилатация левых отделов сердца (В-режим, 4-камерная позиция): конечный диастолический размер левого желудочка 80 мм (М-режим), конечный диастолический объем левого желудочка 264 мл, конечный систолический объем левого желудочка 221 мл, фракция выброса по Симпсону 26,6% (выраженная гипокинезия); в — М-режим, продольная парастернальная позиция: дискинезия межжелудочковой перегородки.

Figure. Echocardiography performed after implantation of the Abbott HeartMate LV Bypass System (B-mode, 4-chamber position). а — dilatation of the left parts of the heart; tunnel of the intake cannula is located in the apex of the left ventricle; б — dilatation of the left parts of the heart (B-mode, 4-chamber position). End diastolic size of the left ventricle is 80 mm (M-mode). End diastolic volume of the left ventricle is 264 ml, end systolic volume of the left ventricle is 221 ml. The Simpson ejection fraction is 26.6% (hypokinesia); в — M-mode, longitudinal parasternal position. Dyskinesia of the interventricular septum.

ленных изменений и подтверждения генетического варианта в статусе *de novo* у ребенка. Однако полное соответствие клинической картины у ребенка с выявленными генетическими вариантами, а также качество и плотность покрытия данного участка генома при секвенировании методом NGS, не оставляют сомнений в каузативности выявленных генетических нарушений в генах *TTN* и *LDLR* для данной больной.

### Обсуждение

В данном клиническом случае на основании жалоб, клинической картины, лабораторно-инструментальных данных и результатов генетического исследования у ребенка диагностированы семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма, дилатационная кардиомиопатия, манифестный синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, экзогенно-конституциональное ожирение II–III степени, органическое расстройство личности с легким когнитивным и умеренными эмоциональными нарушениями.

Дилатационная кардиомиопатия — третья по распространенности причина сердечной недостаточности у детей и наиболее частая причина пересадки сердца в педиатрии [10]. Стремительное развитие генетики и секвенирования ДНК позволили идентифицировать новые гены, каузативные варианты в которых ассоциированы с развитием дилатационной кардиомиопатии [11,12]. В 20–40% случаев дилатационная кардиомиопатия имеет семейный характер и наследуется по аутосомно-доминантному типу, т.е. абсолютное большинство генетически детерминированных случаев относится к спорадическим [13]. Наиболее часто дилатационная кардиомиопатия у детей развивается в связи с возникновением генетической поломки в гене *TTN*, которая составляет 15–25% от всех генетических причин этого заболевания. Ген *TTN* (коннектин) кодирует синтез белка титина — крупнейшего из одиночных пептидов — и содержит самое большое количество экзонов из всех известных генов. Титин — это гигантский мышечный белок, который экспрессируется в миокарде, скелетных мышцах и занимает половину саркомера, а также играет ключевую роль в осуществлении мышечного сокращения.

Семейная гиперхолестеринемия — генетическое заболевание, вызванное преимущественно аутосомно-доминантными мутациями в генах рецептора липопротеида низкой плотности (*LDLR*), аполипопротеина В (*APOB*) и пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (*PCSK9*), характеризующееся повышенным уровнем общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови с рождения, и, как следствие, преждевременным атеросклерозом [14]. В Российской Федерации гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии регистриру-

ется у 1 из 108 обследованных [14]. Наиболее частой причиной развития семейной гиперхолестеринемии служит мутация в гене *LDLR* (85–95% случаев), которая была выявлена у пациентки в описанном нами случае [15].

Клинический прогноз у данной больной сомнительный в связи с трудностью поиска донорского сердца для конкретного ребенка указанных массовых характеристик. Кроме того, генетически обусловленная дилатационная кардиомиопатия повышает риск рецидива заболевания после трансплантации сердца [16]. Повреждение миокарда в ходе основного заболевания, наличие аритмии в виде синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта и имплантированный аппарат механической поддержки кровообращения в значительной мере повышают риск тромбообразования. Гиперхолестеринемия также вносит свои неблагоприятные коррективы в прогноз данного ребенка. В мировой литературе описывают изменения в миокарде у детей с первичной гиперхолестеринемией, в частности гетеро- и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В ряде исследований показано, что у пациентов детского возраста с семейной гиперхолестеринемией стенки левого желудочка толще, а его масса, индексированная по высоте ( $p=0,0008$ ) и по площади поверхности тела ( $p < 0,0001$ ), значительно больше, чем у детей контрольной группы. Экспериментальные исследования показали, что высокий уровень холестерина может влиять на мембраны кардиомиоцитов и приводить к изменениям в паттернах экспрессии изоформ тяжелых цепей миозина, и таким образом приводя к снижению сократительной способности миокарда. В представленном нами клиническом случае у пациентки обнаружена первично обусловленная кардиомиопатия ввиду наличия мутации в гене *TTN*, что само приводит к изменению архитектоники миокарда, а имеющаяся семейная гиперхолестеринемия потенциально может вносить дополнительный вклад в течение заболевания у ребенка [17].

### Заключение

С каждым годом генетическое тестирование играет все большую роль в диагностике заболеваний. Это связано в первую очередь с существенным увеличением удельного веса наследственных заболеваний в структуре заболеваемости и смертности детей. Представленное нами наблюдение собой первое в отечественной литературе описание больного ребенка с сочетанием генетически обусловленной кардиомиопатии дилатационного фенотипа и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии с ранее не описанными каузативными генетическими вариантами в генах *TTN* и *LDLR* с молекулярно-генетическим подтверждением диагноза методом NGS.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Jefferies J.L., Towbin J.A. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2010; 375: 752–762. DOI: 10.1016/S0140–6736(09)62023–7
2. Rossano J.W., Dipchand A.I., Edwards L.B., Goldfarb S., Kucheryavaya A.Y., Levvey B.J. et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth pediatric heart transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1185–1195. DOI: 10.1016/j.healun.2016.08.018
3. Halliday B.P., Cleland J.G.F., Goldberger J.J., Prasad S.K. Personalizing risk stratification for sudden death in dilated cardiomyopathy: the past, present, and future. *Circulation* 2017; 136: 215–231. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027134
4. Singh R.K., Canter C.E., Shi L., Colan S.D., Dodd D.A., Everitt M.D. et al. Survival without cardiac transplantation among children with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2663–2673. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1089
5. McNally E.M., Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res* 2017; 121: 731–748. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309396
6. Rusconi P., Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Lu M., Cox G.F., Towbin J.A. et al. Differences in presentation and outcomes between children with familial dilated cardiomyopathy and children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ: Heart Fail* 2017e002637. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002637
7. Dellefave L., McNally E.M. The genetics of dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2010; 25: 198–204. DOI: 10.1097/HCO.0b013e328337ba52
8. García-Hernández S., Iglesias L.M. Genetic Testing as a Guide for Treatment in Dilated Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep* 2022; 24: 1537–1546. DOI: 10.1007/s11886–022–01772–8
9. Balder J.W., Lansberg P.J., Hof M.H., Wiegman A., Hutten B.A., Kuivenhoven J.A. Pediatric lipid reference values in the general population: The Dutch lifelines cohort study. *J Clin Lipidol* 2018; 12(5): 1208–1216. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.05.011
10. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392(10159): 1736–1788. DOI: 10.1016/S0140–6736(18)32203–7
11. Harakalova M., Kummeling G., Sammani A., Linschoten M., Baas A.F., van der Smagt J. et al. A systematic analysis of genetic dilated cardiomyopathy reveals numerous ubiquitously expressed and muscle-specific genes. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(5): 484–493. DOI: 10.1002/ehf.255
12. Hershberger R.E., Givertz M.M., Ho C.Y., Judge D.P., Kantor P.F., McBride K.L. et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018; 20: 899–909. DOI: 10.1038/s41436–018–0039–z
13. Bilinska Z.T., Michalak E., Piatosa B., Grzybowski J., Skwarek M., Deptuch T.W. et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for clinical and immunogenetic heterogeneity. *Med Sci Monit* 2003; 9(5): CR167–74
14. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз 2019; 15(1): 58–98. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V. et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2019; 15(1): 58–98. (in Russ.)]
15. Berberich A.J., Hegele R.A. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev* 2022; 43(4): 611–653. DOI: 10.1210/endo/bnab037
16. Садыкова Д.И., Лутфуллин И.Я. Первичная артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда в детском и подростковом возрасте. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2009; 88 (5): 16–21. [Sadykova D.I., Lutfullin I.Ya. Primary arterial hypertension and myocardial hypertrophy in childhood and adolescence. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo* 2009; 88(5): 16–21. (in Russ.)]
17. Di Salvo G., D'Aiello A.F., Castaldi B., Fadel B., Limongelli G., D'Andrea A. et al. Early left ventricular abnormalities in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(10): 1075–1082. DOI: 10.1016/j.echo.2012.07.002

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Исследование поддержано грантом Международного научного совета для молодых ученых Казанского государственного медицинского университета 2023 года.

The study was supported by a grant from the International scientific council for young scientists of the Kazan State Medical University 2023.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.