

Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии

И.В. Леонтьева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy

I.V. Leontyeva

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Гипертрофическая кардиомиопатия – наиболее частая форма кардиомиопатий, встречающаяся в детском возрасте, возникающая при мутации генов, кодирующих белки саркомерного и несаркомерного комплексов. В основу диагностики заболевания положены данные эхокардиографии, выявляющие структурные изменения в сердечной мышце по типу гипертрофии, при этом генез этих изменений остается невыясненным. Причины гипертрофической кардиомиопатии в детском возрасте разнообразны. Большое значение имеет ранняя диагностика метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, так, в ряде случаев возможен регресс гипертрофии на фоне ферментозамещающей или иной медикаментозной терапии. В статье представлены клинические (кардиальные и экстраракардиальные симптомы) и лабораторные маркеры гипертрофической кардиомиопатии при мутациях генов белков саркомерного комплекса, врожденных нарушениях обмена веществ (гликогенозы, лизосомальная патология, нарушения обмена жирных кислот, митохондриальные заболевания), генетических синдромах (Нунан, LEOPARD, Костелло, сердечно-лице-кожный), нервно-мышечных заболеваниях. Приводятся критерии дифференциальной диагностики генетических форм гипертрофической кардиомиопатии и гипертрофии миокарда у спортсменов.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, этиология, синдромальные формы, врожденные нарушения обмена веществ, митохондриальные кардиомиопатии, мышечные дистрофии, синдромы Нунан, LEOPARD, Костелло, гипертрофия миокарда у спортсменов.

Для цитирования: Леонтьева И.В. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 20–31. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-20-31

Hypertrophic cardiomyopathy is the most common form of cardiomyopathy, occurring in childhood, occurring when a gene is mutated that encodes proteins of sarcomeric and non-sarcomeric complexes. The diagnosis of the disease is based on the data of echocardiography, revealing structural changes in the heart muscle according to the type of hypertrophy, while the genesis of these changes remains unclear. The causes of hypertrophic cardiomyopathy in childhood are diverse. Of great importance is the early diagnosis of metabolic forms of hypertrophic cardiomyopathy, so in some cases regression of hypertrophy is possible against the background of enzyme-substitution or other drug therapy. The article presents a clinical (cardiac and extracardiac symptoms) and laboratory markers of hypertrophic cardiomyopathy with mutations of genes of proteins of the sarcomeric complex, congenital metabolic disorders (glycogenoses, lysosomal pathology, fatty acid metabolism disorders, and mitochondrial diseases), genetic syndromes (Noonan, LEOPARD, Costello, cardio-fascial-cutaneous), neuromuscular diseases. The criteria for differential diagnosis of genetic forms of hypertrophic cardiomyopathy and myocardial hypertrophy in athletes are presented.

Key words: children, hypertrophic cardiomyopathy, etiology, syndromal forms, congenital metabolic disorders, mitochondrial cardiomyopathy, muscular dystrophies, syndromes Noonan, LEOPARD, Costello, myocardial hypertrophy in athletes.

For citation: Leontyeva I.V. Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(3): 20–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-20-31

Согласно современным представлениям, под гипертрофической кардиомиопатией понимают заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда левого желудочка, не связанной с повышением нагрузки давлением [1]. Основными морфологическими критериями заболевания являются гипертрофия миокарда асимметричного или симметричного характера с обязательной гипертрофией межжелудочковой перегородки, уменьшение полости левого желудочка; возможна дилатация предсердий, выраженные нарушения диастолической функции, развитие в систолу градиента

давления в выходном тракте левого и/или правого желудочка. Распространенность гипертрофической кардиомиопатии достаточно высока. Так, по данным популяционного эхокардиографического скрининга, среди взрослых лиц молодого возраста (от 25 до 35 лет) она составляет 1 на 500. Заболевание чаще встречается у мужчин [1, 2]. По результатам эпидемиологических исследований, проведенных среди детского населения в различных странах, ежегодная частота случаев заболевания у детей колеблется от 0,3 до 0,5 на 100 000 [3, 4]. Гипертрофическая кардиомиопатия является наиболее коварной формой кардиомиопатий в детской практике, так как в течение долгого времени может протекать бессимптомно, в связи с чем плохо диагностируется, и в такой ситуации внезапная смерть становится ее первым и последним проявлением [5, 6].

© Леонтьева И.В., 2017

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Остается дискутабельным вопрос о первичности и вторичности различных форм гипертрофической кардиомиопатии. Так, американская классификация кардиомиопатий разделяет их на первичные и вторичные формы. При этом к первичной гипертрофической кардиомиопатии относят заболевание, при котором сердце является единственным вовлеченным органом, а кардиомиопатию, развивающуюся при нарушениях обмена веществ, генетических синдромах и нервно-мышечных заболеваниях, относят к вторичным, или специфическим формам болезни [2]. В то же время Европейская классификация определяет гипертрофическую кардиомиопатию на основании специфических морфологических и функциональных критериев, вне зависимости от наличия внесердечных проявлений, затем разделяя ее на две большие группы: семейные/генетические и несемейные/негенетические состояния [7]. Первая группа включает заболевания, обусловленные мутациями генов, кодирующих белки саркомерного комплекса, и наследственные подтипы кардиомиопатии, ассоциированные с врожденными нарушениями обмена веществ, нервно-мышечными заболеваниями, генетическими синдромами. К несемейным/негенетическим формам относят гипертрофическую кардиомиопатию, если она не выявляется у других членов семьи (на основании анализа семейного анамнеза и клинической оценки). Указанные формы разделяются на идиопатические, причина которых не известна, и приобретенные, при которых дисфункция желудочков служит осложнением какого-либо заболевания, а не его проявлением.

Основным методом диагностики гипертрофической кардиомиопатии является эхокардиография, этим исследованием исключаются пороки сердца, но причина возникновения заболевания требует уточнения. Этиология гипертрофической кардиомиопатии разнообразна, особенно в детском возрасте. Она может возникать при генетической патологии кардиомиоцитов, при наследственных заболеваниях обмена веществ, генетических синдромах с полигранным вовлечением, нервно-мышечных заболеваниях [3, 8], а также может развиваться вследствие спортивного перенапряжения и артериальной гипертензии [9]. Такой широкий круг причин гипертрофии миокарда требует в каждом конкретном случае установления истинной этиологии процесса, так как от этой информации зависит тактика ведения пациентов.

Мутации генов, кодирующих белки сердечного саркомера, как причина гипертрофической кардиомиопатии. Наиболее частой причиной изолированной (первичной) гипертрофии миокарда являются мутации белков, кодирующих различные компоненты сердечного саркомера, наследование этих состояний – аутосомно-доминантное [10, 11]. Большинство (50–60%) взрослых больных с гипертрофической кардиомиопатией имеют мутацию одного из генов белков сердечного саркомера. Установлены 14 генов (более

200 мутаций) белковых компонентов сердечного саркомера, дефекты которых наблюдаются у больных с гипертрофической кардиомиопатией. К ним относятся мутации генов бета-миозина тяжелой цепи (*MYH7*), миозинсвязывающего белка С (*MYBPC3*), сердечного тропонина Т (*TNNT2*), тропонина I (*TNNI3*), альфа-тропомиозина (*TPM1*), альфа-сердечного актина (*ACTC*), сенсиального миозина легких цепей (*MYL3*), регуляторного миозина легких цепей (*MYL2*), сердечного тропонина С (*TNNC1*), альфа-миозина тяжелой цепи (*MYH6*) и титина (*TTN*).

Наиболее часто наблюдаются мутации гена бета-миозина тяжелых цепей – в 30–50% семей пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. К настоящему времени известно более 40 различных мутаций этого гена, которые определяют выраженность гипертрофии и прогноз болезни. Так, «неблагоприятные» мутации (например, R719Q и R403Q) часто ведут к большей выраженности гипертрофии левого желудочка, чем другие мутации с благоприятным прогнозом. Однако данная закономерность прослеживается не всегда. У членов одной и той же семьи с одинаковой мутацией выраженность клинических проявлений может широко варьировать [10, 11].

Мутации генов тропонина Т (*TNNT2*), тропонина I (*TNNI3*) приводят к возникновению гипертрофической кардиомиопатии в 5–15% случаев, по данным разных исследований. Идентификация мутации указанных генов имеет большое клиническое значение, так как при этом наблюдается достаточно благоприятное течение заболевания, отмечается слабая выраженность гипертрофии, но высок риск внезапной смерти [10, 11]. Мутации гена *TPM1* связаны со значительной частотой развития дилатации левого желудочка в поздней стадии заболевания и смерти как внезапной, так и от сердечной недостаточности [11].

Возраст манифестации заболевания при гипертрофической кардиомиопатии вследствие дефекта генов, кодирующих белки саркомерного комплекса, варьирует. Так, ранняя манифестация более характерна для мутаций в гене миозина тяжелых цепей. В других случаях дебют заболевания часто приходится на пубертатный период, в момент интенсивного роста ребенка. При гипертрофической кардиомиопатии, причиной которой является мутация гена, кодирующего тропонин Т или С-связывающий белок, манифестация возможна после 21 года [12]. Следует подчеркнуть, что генетические дефекты характеризуются разной степенью пенетрантности. Установлено, что у пациентов, имеющих несколько патологических мутаций, наблюдается более тяжелое течение заболевания и худший прогноз [13].

У 5–10% пациентов причиной гипертрофической кардиомиопатии являются другие генетические заболевания – наследственные нарушения обмена веществ, нервно-мышечные болезни и генетические синдромы [1, 13].

Таблица 1. Гены несаркомерного комплекса, вызывающие различные формы гипертрофической кардиомиопатии
Table 1. Nonsarcomere protein gene mutation causing various forms of hypertrophic cardiomyopathy

Ген	Аббревиатура	Локализация	Наследование	Фенотип
Alpha-glucosidase	<i>GAA</i>	17q25	Аутосомно-рецессивное	Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)
Glycogen debranching enzyme	<i>GDE</i>	1p21	То же	Гликогеноз III а типа (болезнь Кори–Фербеса)
Alpha-galactosidase	<i>GLA</i>	Xq22	Х-сцепленное	Болезнь Фабри
Frataxin	<i>FRDA</i>	9q	Аутосомно-рецессивное	Атаксия Фридreichа
Transthyretin I	<i>TTR</i>	18q11	Аутосомно-доминантное	Амилоидоз I типа
Protein kinase, AMP-activated, noncatalytic, gamma-2	<i>PRKAG2</i>	17q25	То же	Гипертрофия левого желудочка, синдром WPW, нарушение проведения
Lysozyme associated membrane protein 2	<i>LAMP2</i>	Xq24	Х-сцепленное	Болезнь Данона

Примечание. Синдром WPW – синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта.

Метаболические формы гипертрофической кардиомиопатии. Гипертрофическая кардиомиопатия часто служит составляющей метаболических заболеваний, возникающих в результате мутаций генов белков несаркомерного комплекса, следствием чего является отложение продуктов нарушенного метabolизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов [1, 14]. В ранних исследованиях показано, что врожденные нарушения обмена веществ могут быть причиной развития кардиомиопатий в 5% случаев [8]. В настоящее время приводятся данные о более высокой распространенности – 26% случаев [15]. Прогноз течения гипертрофической кардиомиопатии значительно хуже при метаболической природе болезни, смертность в этой группе пациентов за двухлетний период наблюдения достигает 57% по сравнению с 2% при первичной форме [16]. Определение метаболической этиологии гипертрофической кардиомиопатии уже на первом году жизни больного ребенка имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии и своевременного медико-генетического консультирования [8, 15]. Следует подчеркнуть, что в случае поздней диагностики кардиомиопатий, имеющих метаболическую этиологию, прогноз резко ухудшается. Основные гены, вызывающие метаболические формы гипертрофической кардиомиопатии, представлены в табл. 1.

Гликогенозы – наиболее частая метаболическая причина гипертрофической кардиомиопатии, согласно данным педиатрического регистра кардиомиопатий [8, 17]. Мутация в гене *PRKAG2* (γ_2 -субъединица аденоизомофонофосфат-активирующей протеинкиназы), расположенного на длинном плече хромосомы 7, является причиной развития гликоген-ассоциированной кардиомиопатии, или изолированного гликогеноза сердца. При данном заболевании гликоген откладывается преимущественно в миокарде [18]. Характерна диффузная гипертрофия левого и правого желудочков,

правого предсердия, при этом степень гипертрофии умеренная (менее 20 мм). Часто выявляется выраженная брадикардия за счет синдрома слабости синусового узла, характерен феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW). Экстракардиальные проявления отсутствуют, возможна легкая задержка умственного развития [18, 19]. Кардиомиопатия на фоне мутации в гене *PRKAG2* составляет 1% среди всех случаев гипертрофической кардиомиопатии [19].

Болезнь Данона. Мутации гена лизосом-ассоциированного мембранных протеина (*LAMP2*) служат причиной развития гликогеноза II в типа (псевдо-Помпе с нормальной кислой мальтазой), получившего название болезни Данона. Дефекты гена приводят к нарушению функции лизосомальной мембраны, следствием чего является нарушение структурной целостности лизосом, а также нарушение транспорта продуктов деградации лизосомального содержимого в цитоплазму. При этом в кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры накапливаются вакуоли, содержащие продукты деградации содержимого лизосом, в том числе большое количество гликогена. Заболевание наследуется доминантно, сцеплено с хромосомой X [20]. Клинические проявления характеризуются типичной триадой: кардиомиопатия (основное клиническое проявление), скелетная миопатия и отставание в умственном развитии [20, 21]. По клиническим проявлениям кардиомиопатия при болезни Данона практически не отличается от тяжелой формы гипертрофической кардиомиопатии, возникающей на фоне мутации генов белков саркомерного комплекса. Характерна концентрическая экстремально выраженная гипертрофия левого желудочка (толщина стенок достигает 50 мм) в сочетании с выраженной систолической дисфункцией [22]. Заболевание отличается неблагоприятным прогредиентным течением с высокой вероятностью развития внезапной смерти или прогрессирования тяжелой сердечной недостаточности. Важным ЭКГ-маркером является синдром WPW,

способствующий возникновению нарушений сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий. Возможны случаи внезапной сердечной смерти, связанные с возникновением жизнеугрожающих аритмий [22]. Болезнь Данона должна быть заподозрена при сочетании диффузной симметричной гипертрофии левого желудочка и синдрома WPW с экстракардиальными симптомами: скелетная миопатия, отставание в умственном развитии и лабораторные маркеры (повышение уровня трансаминаз и креатинкиназы). Диагноз должен быть верифицирован данными генетического анализа.

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) также может быть причиной гипертрофической кардиомиопатии. Заболевание возникает при наследственном дефиците фермента кислой альфа-1,4-глюказидазы (кислой мальтазы), который осуществляет гидролиз гликогена и других олигосахаридов до свободной глюкозы. Морфологические проявления включают диффузную вакуолизацию миокарда с накоплением гликогена, в том числе и в области проводящей системы сердца. Депозиты гликогена также откладываются в гладкомышечных клетках, эндотелии, в скелетных мышцах и печени. В зависимости от времени появления симптоматики выделяют инфантильную, юношескую и взрослую формы. Заболевание преобладает у лиц мужского пола [23, 24]. Поражение сердца неоднократно развивается еще во внутриутробном периоде, что может привести к внутриутробной смерти плода из-за тяжелой сердечной недостаточности (водянка плода). При инфантильной форме кардиомиопатия манифестирует в возрасте 2–7 мес, отмечается резкое увеличение размера сердца, у 20% пациентов – выраженный фиброзэластоз эндокарда. В других случаях заболевание проявляется гипертрофической кардиомиопатией, чаще симметричной концентрической, реже – асимметричной с преимущественной гипертрофией межжелудочковой перегородки, может сопровождаться обструкцией выходных трактов желудочков (чаще левого) [23, 24].

ЭКГ-критериями являются экстремально высокий вольтаж комплексов *QRS*, гипертрофия правого предсердия, левожелудочковая или бивентрикулярная гипертрофия миокарда, узкие и глубокие зубцы *Q* в отведениях II, III, aVF, V₄–V₆, нарушения деполяризации в виде депрессии, реже подъема сегмента *ST* и симметричной инверсии зубца *T* в I, II и левых грудных отведениях [24, 25]. Возможны нарушения сердечного ритма и проводимости, синдром WPW, укорочение интервала *P–R* (до 0,04–0,08 с) предрасполагает к суправентрикулярной тахикардии. Могут обнаруживаться признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости. В ряде случаев начало болезни у новорожденных проявляется патологической брадикардией или суправентрикулярной тахикардией [26]. Смерть больных наступает из-за сердечной декомпенсации или внезапно [24].

Ведущими экстракардиальными проявлениями при инфантильной форме являются генерализованная мышечная гипотония, снижение глубоких сухожильных рефлексов, затруднение дыхания, гепатомегалия, макроглоссия [23, 24]. Лабораторные критерии диагностики: значительное повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, сниженное содержание кислой альфа-1,4-глюказидазы в сухих пятнах крови, выявление мутаций гена *GAA* [23, 24]. Сообщены положительные результаты лечения детей с болезнью Помпе путем применения ферментозамещающей терапии (рекомбинантная кислая альфа-глюказидаза) [27].

Гликогеноз III типа (болезнь Кори/Форбеса, Cori's/Forbes disease) также может быть причиной гипертрофической кардиомиопатии, которая обычно носит симметричный, концентрический необструктивный характер, реже развиваются обструктивные формы [28]. Поражение сердца наблюдается более чем у 60% пациентов, в детском возрасте заболевание длительно протекает субклинически, прогрессируя с возрастом. На ЭКГ имеют место признаки гипертрофии левого желудочка, нарушение процесса деполяризации, незначительное укорочение интервала *P–R* [28], возможны эпизоды желудочковой тахикардии [29]. По данным рентгенографии возможно умеренное увеличение тени сердца, магнитно-резонансная томография выявляет распространенный миокардиальный фиброз. Экстракардиальными симптомами заболевания, возникающими на первом году жизни, являются гепатомегалия и задержка психомоторного развития, затем в клинической картине начинают доминировать миопатические признаки (мышечная гипотония, слабость дистальной мускулатуры, мышечные атрофии). Характерны повторные респираторные инфекции, склонность к ожирению. Могут определяться ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, гиперлипидемия, увеличение уровня печеночных трансаминаз в крови, гипогликемические кризы [28].

Лабораторными маркерами служат гипогликемия, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, увеличение уровня печеночных трансаминаз, креатининкиназы. Уровень глюкозы в крови после введения глюкагона не повышается, но толерантность к галактозе и фруктозе сохранена. Степень биохимических изменений достоверно коррелирует с тяжестью кардиомиопатии. В биоптатах мышц и печени обнаруживается перегрузка клеток гликогеном, снижение уровня амило-1,6-глюказидазы при нормальном содержании кислой мальтазы, вторичное снижение активности глюкозо-6-фосфатазы или фосфорилазы [28, 29].

Болезнь Андерсона–Фабри относится к лизосомальной патологии, вызванной генетически детерминированным дефицитом лизосомального фермента тригексозилцерамид-альфа-галактозидазы, следствием чего служит накопление в тканях галактозилцерамида. Встречается у 1% взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [30]. Гипертрофическая

кардиомиопатия является одним из основных проявлений болезни Фабри. Чаще встречается необструктивная симметричная форма, реже – обструктивная форма с обструкцией 1–2-й степени [30, 31]. Вначале преобладает диастолическая дисфункция, в дальнейшем часто возникает снижение систолической функции с развитием левожелудочковой сердечной недостаточности [30]. Возможна гипертрофия не только левого, но и правого желудочка [32]. Аккумуляция гликосфинголипидов в гладких мышечных клетках и эндотелии сосудистой стенки приводит к значительному снижению коронарного кровотока и миокардиального резерва [33]. Нарушения ритма и проводимости проявляются различными вариантами гетеротопных аритмий. Часто возникает слабость синусового узла с развитием симптомной брадикардии, мерцания–трепетания предсердий; при поражении атриовентрикулярного соединения развивается по-перечная атриовентрикулярная блокада. Нарушения сердечного ритма и проводимости создают условия для возникновения синдрома внезапной смерти [34].

Экстракардиальные проявления часто предшествуют развитию кардиальных нарушений. Нередко первыми симптомами являются парастезии (болезненность и жжение) в руках и ногах. Характерны кожные изменения по типу ангиокератом на ягодицах, в области пупка, паха, на губах и пальцах рук, помутнение роговицы; у 1/3 детей наблюдается суставной синдром. Часто возникает поражение почек, дебютирующее с протеинурией, быстро развивается почечная недостаточность. Характерна симптоматическая реноваскулярная артериальная гипертензия [30].

Диагностика болезни Фабри основывается на определение альфа-галактозидазной активности в лейкоцитах или культивированных кожных фибробластах. Диагноз верифицируется по данным молекулярно-генетической диагностики. Своевременное назначение ферментозамещающей терапии (*agalsidase alfa*) существенно улучшает систолическую и диастолическую функции левого желудочка [35].

Мукополисахаридозы. Гипертрофическая кардиомиопатия возникает при мукополисахаридозах вследствие нарушения обмена кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов). Гипертрофическая кардиомиопатия носит симметричный концентрический характер, степень гипертрофии умеренная, как правило, не превышает 15 мм, часто сочетается с клапанными пороками сердца и нарушениями ритма за счет отложения продуктов метаболизма как в кардиомиоцитах, так и в клетках проводящей системы и клапанного аппарата [36]. Гипертрофическая кардиомиопатия наблюдается при мукополисахаридозах I, II, III, IV и VII типов. Заболевание диагностируют на основании характерного фенотипа; подтверждают диагноз биохимическими маркерами (в том числе исследованием ключевых ферментов) и генетическим

тестированием. Своевременная диагностика важна для раннего назначения ферментозамещающих препаратов, что значительно улучшает прогноз [37].

Амилоидоз относится к инфильтративным формам гипертрофической кардиомиопатии вследствие отложения амилоида в стенках сердца. В соответствии с химической структурой амилоида выделяют AL-амилоид, состоящий из легких цепей иммуноглобулинов [38]. Семейный амилоидоз (ATTR) является результатом мутации в гене *TTR*, ответственном за синтез молекулы транстиреина. Скопления амилоида в межклеточном пространстве, а также периваскулярно приводят к атрофии мышечных волокон, в результате чего теряется эластичность миокарда, нарушается функция диастолического расслабления, возникает увеличение предсердий. Характерна выраженная концентрическая гипертрофия миокарда левого и правого желудочков с неоднородной эхогенной структурой, умеренным снижением амплитуды движения миокарда левого желудочка, утолщение межпредсердной перегородки, увеличение объема предсердий. ЭКГ-маркером является выраженное снижение вольтажа комплекса *QRS* [38–40]. Данные магнитно-резонансной томографии подтверждают симметричную концентрическую гипертрофию миокарда левого желудочка с неотчетливым диффузным накоплением контраста в отсроченную фазу, а также утолщение стенок предсердий. Окончательный диагноз должен быть подтвержден по данным эндомиокардиальной биопсии [38, 39].

Острый миокардит в ряде случаев может сопровождаться гипертрофией стенок левого желудочка, однако причиной утолщения миокарда в таком случае является отек. Заболевание диагностируется на основании характерной клинической картины, снижения систолической функции и выявления отека стенок миокарда по данным магнитно-резонансной томографии [41].

Нарушения карнитинового обмена и/или врожденные нарушения метаболизма жирных кислот также являются частой причиной метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии. Дефекты трансмембранных транспортеров жирных кислот – подгруппа заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов (карнитинпальмитоилтрансферазы I и II, карнитинацилкарнитин-транслоказа), осуществляющих перенос соединений карнитина с ацильными остатками жирных кислот (ацилкарнитины) в митохондрии. Нарушения окисления жирных кислот включают несколько форм аутосомно-рецессивно наследуемых заболеваний, обусловленных дефектами ферментов, принимающих участие в митохондриальном β -окислении: ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с очень длинной, средней, короткой цепью и др. Заболевания характеризуются полиморфизмом клинической картины. Выделяют ранние и поздние формы, отличающиеся по тяжести клинических

проявлений [42]. Поражение сердца при дефектах трансмембранных транспорта жирных кислот проявляется с рождения в виде гипертрофии левого желудочка или бивентрикулярной гипертрофии, реже возможно развитие дилатационной кардиомиопатии с низкой сократительной способностью миокарда. Часто регистрируются нарушения ритма сердца [43].

Для раноманифицирующего дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью характерно формирование гипертрофической кардиомиопатии в сочетании со сниженной контракtilьной способностью и нарушениями сердечного ритма, что может приводить к внезапной сердечной смерти [43, 44]. Экстракардиальными проявлениями заболевания являются гипотония, вялость, сонливость, судороги, дыхательные расстройства, нарушение стула, Рейе-подобный синдром, поражение печени, печеночная энцефалопатия. Своевременное назначение заместительной терапии позволяет корректировать биохимические нарушения и способствует регрессии гипертрофии миокарда [42]. Лабораторными маркерами являются гипокетотическая гипогликемия, ацидоз, повышение активности трансаминаз и креатинкиназы, иногда гипераммониемия. Для уточнения причины нарушений необходимо определение свободного карнитина и ацилкарнитинов в комбинации с оценкой наличия или отсутствия дикарбоксильной ацидурии, которая служит признаком нарушения окисления жирных кислот. При отсутствии дикарбоксильной ацидурии необходимо исключать системный дефицит карнитина или дефект карнитинзависимого транспорта жирных кислот [42]. Для верификации диагноза требуется проведение молекулярно-генетической диагностики.

Митохондриальная патология. Гипертрофическая кардиомиопатия является частым (40%) проявлением митохондриальных заболеваний. С митохондриальными кардиомиопатиями ассоциированы точковые мутации митохондриальных генов транспортных РНК: *MTTL1* (3243A>G, 3260A>G, 3303C>T), *MTTK* (8344A>G, 8348A>G, 8363A>G), *MTTI* (4269A>G, 4295A>G, 4300A>G, 4317A>G, 4320C>T), *MTTG* (9997T>C), *MTTL2* (12297T>C), *MTTT* (15923A>G), а также мутации митохондриальных генов белков дыхательной цепи: *MTATP6* (8528T>C), *MTATP8* (8993T>C), мутации гена цитохрома b *MTCYB* (14849T>C, 15498G>A). Мутации около 30 генов ядерной ДНК также могут быть причиной развития митохондриальной кардиомиопатии – изолированной (реже) или в структуре полисистемного заболевания. Для генетического подтверждения диагноза используют панели генов или прибегают к экзомному секвенированию [45–48].

В большинстве случаев митохондриальная кардиомиопатия характеризуется ранним дебютом [46, 47]. Она может возникать на фоне классических митохондриальных синдромов (например, MELAS),

синдромов Сенгерса, Барта. Митохондриальная гипертрофическая кардиомиопатия представлена преимущественно симметричной формой, возможно быстрое прогрессирование с развитием дилатации и систолической дисфункции. Наблюдаются нарушения в проводящей системе и синдром предвозбуждения желудочек. Высока частота случаев внезапной сердечной смерти [45–47].

При синдроме Сенгерса (дефект гена *AGK*) гипертрофическая кардиомиопатия сочетается с миопатическим синдромом, низкой переносимостью физической нагрузки, врожденной катарактой и лактат-ацидозом [48]. При дополнительном обследовании могут быть выявлены деплекция митохондриальной ДНК, феномен RRF («рваные» красные волокна) в мышце.

Синдром *MELAS* (митохондриальная энцефаломиопатия – лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды). Изменения со стороны сердца возникают у 38% пациентов. Характерна концентрическая (симметричная) гипертрофическая кардиомиопатия. Особенностью гипертрофической кардиомиопатии являются раннее развитие миокардиальной дисфункции диффузного гипокинеза, возможности дальнейшей трансформации в дилатационную кардиомиопатию [49]. Реже описаны варианты асимметричной гипертрофической кардиомиопатии с нормальной систолической функцией. Характерными являются нарушения сердечного ритма: предсердный ритм, суправентрикулярная экстрасистолия от единичной до аллоритмии по типу бигемии, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) [50].

Экстракардиальные клинические симптомы – судороги, рецидивирующая головная боль, рвота, анорексия, непереносимость физических нагрузок, инсультоподобные эпизоды, снижение интеллекта, миопатический симптомокомплекс, признаки периферической невропатии. По данным мышечной биопсии, характерен выраженный феномен RRF [49].

Синдром *MERRF* (миоклонус-эпилепсия, «рваные» красные мышечные волокна) наиболее часто возникает при точковой мутации в позиции 8344A>G в гене *MTTK* tРНК лизина [51]. Изменения со стороны сердца сходны с таковыми при синдроме *MELAS*, характеризуются симметричной гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с выраженной миокардиальной систолической дисфункцией и быстрой трансформацией в дилатационную кардиомиопатию с формированием застойной сердечной недостаточности. Характерны нарушения сердечного ритма и проводимости. Часто встречается синдром WPW, желудочковые тахиаритмии, что создает предпосылки для возникновения жизнеугрожающих состояний [52].

Экстракардиальными симптомами, доминирующими в клинической картине, являются миоклонус-эпилепсия, атаксия, деменция, потеря слуха и мышечная слабость. С этих же симптомов заболе-

Таблица 2. Гены, вызывающие синдромальные формы гипертрофической кардиомиопатии
Table 2. Genes as the causes syndromic forms of hypertrophic cardiomyopathy

Ген	Аббревиатура	Локализация	Наследование	Фенотип
Protein-tyrosine phosphatase non-receptor-type 11	<i>PTPN11</i>	12q24	Аутосомно-доминантное	Синдромы Нунан, LEOPARD, сердечно-лице-кожный (CFC)
Kirsten rat sarcoma viral oncogen homolog	<i>KRAS2</i>	12q12.1	То же	Синдромы Нунан, LEOPARD
Son of sevenless homolog 1	<i>SOS1</i>	2p22-p21	То же	Синдром Нунан
V-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B1	<i>BRAF1</i>	7q34	То же	Синдромы LEOPARD, сердечно-лице-кожный (CFC)
Mitogen-activated protein kinase kinase 1,2	<i>MAP2K1</i> <i>MAP2K2</i>	15q21 7q32	То же	Сердечно-лице-кожный синдром (CFC)
V-HA-RAS Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog	<i>HRAS</i>	11p15.5	То же	Синдром Костелло

вание может манифестирувать. При компьютерной томографии головного мозга выявляются множественные церебральные инфаркты [51, 52].

NARP-синдром (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит) обусловлен точковой мутацией 8993T>G или 8993T>C в гене *MTATP6*. Поражение сердца характеризуется гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с выраженной миокардиальной дисфункцией, что приводит к возникновению сердечной недостаточности. Основные экстракардиальные проявления заболевания – периферическая нейропатия, атаксия, пигментный ретинит, сенсоневральная тугоухость, когнитивные нарушения [53].

Важное значение для диагностики митохондриальной патологии имеют биохимические показатели: увеличение в плазме крови уровня лактата и пирувата, высокое соотношение лактат/пируват, повышение активности лактатдегидрогеназы. Информативным для диагностики может быть гистохимическое исследование мышечного биоптата. Характерно увеличенное количество мышечных волокон типа RRF, субсарколеммальные скопления гликогена, липидов и кальция [54], снижение активности митохондриальных ферментов.

Синдром Барта возникает при дефекте гена *TAZ*, наследуется X-сцепленно рецессивно. Ген *TAZ* кодирует ацилтрансферазу, которая катализирует remodeling кардиолипина в митохондриальных мембранах. Кардиолипин играет важную роль в поддержании структуры и функций митохондрий. При синдроме Барта кардиомиопатия манифестирует с первых недель/месяцев жизни, иногда пренатально. Чаще развивается дилатационная, реже – гипертрофическая форма. Характерными экстракардиальными симптомами являются задержка физического развития, выраженный миопатический синдром, нейропатия. Биохимическим маркером является высокая почечная экскреция 3-метилглутаконовой кислоты, отражающая вовлечение в патологический процесс внутренней митохондриальной мембранны. Возможен вторичный дефицит карнитина. Приме-

нениелевокарнитина уменьшает степень гипертрофии миокарда [55].

Синдромальные формы гипертрофической кардиомиопатии. Большое количество генетических синдромов сопровождается кардиомиопатией, на их долю приходится около 10% случаев гипертрофической кардиомиопатии в детской практике. Для синдромальных форм характерна ранняя манифестация заболевания, начиная уже с первых месяцев жизни. У детей с синдромами Нунан и LEOPARD отмечены наиболее высокие показатели смертности [56]. В табл. 2 представлены основные гены, вызывающие синдромальные формы гипертрофической кардиомиопатии.

Синдром Нунан является наиболее частой причиной гипертрофической кардиомиопатии, которая выявляется у 90% пациентов с этим синдромом. Гипертрофия локализуется не только в левом, но и в правом желудочке, характерна обструкция выходного тракта левого желудочка, что часто сочетается с пульмональным стенозом [56]. Типичные экстракардиальные проявления – лицевой дисморфизм, низкорослость, скелетные мальформации. В половине случаев синдром Нунан обусловлен мутацией в гене *PTPN11*, который кодирует RAS-митогенактивирующую протеинкреатинкиназу (RAS-MARK). В последних исследованиях показано, что другая форма генетического дефекта RAS-MARK приводит к ассоциации клинических проявлений синдрома Нунан с множественными лентиго и другими нарушениями. Ранее эта патология классифицировалась как *синдром LEOPARD* (лентиго, электрокардиографические аномалии, гипертelorизм, пульмональный стеноз, нарушение гениталий, умственная отсталость и глухота) [57]. Гипертрофическая кардиомиопатия при синдроме LEOPARD чаще носит асимметричный характер, преобладают обструктивные формы [58].

Синдром Костелло встречается с частотой 1:1 000 000. Экстракардиальными проявлениями служат задержка психоречевого развития, макроцефалия, короткая шея, грубые черты лица, аномалии

Таблица 3. Экстракардиальные маркеры позволяющие уточнить этиологию гипертрофических кардиомиопатий (по Rapezzi C. и соавт. в модификации [64])

Table 3. Extracardiac markers suggestive of specific diagnosis the etiology of hypertrophic cardiomyopathy [64]

Симптом «RED FLAG»	Диагноз
Парастезии, нарушения чувствительности	Болезнь Андерсона–Фабри Амилоидоз
Кистевой туннельный синдром	Амилоидоз
Мышечная слабость	Митохондриальная патология Гликогенозы Атаксия Фридрайха Мышечная дистрофия Синдром Барта Болезнь Помпе
Птоз век	Митохондриальная патология синдромы Нунан, Leopard
Трудности в обучении, задержка умственного развития	Митохондриальная патология Нунан, LEOPARD, Костелло синдромы Болезнь Данона
Лентиго, пятна кофе с молоком	Нунан, LEOPARD синдромы
Ангиokerатома	Болезнь Андерсона–Фабри
Сенсоневральная тугоухость	Митохондриальная патология Болезнь Андерсона–Фабри LEOPARD синдром Болезнь Рефсума
Нарушения зрения	Митохондриальная патология Болезнь Андерсона–Фабри Амилоидоз Болезнь Данона Мукополисахаридозы
Нарушения походки	Атаксия Фридрайха Мышечная дистрофия
Миопатия, гипотония, отставание в физическом развитии, нейтропения	Синдром Барта
Черепно-лицевая дизморфия	Сердечно-лице-кожный синдром Костелло синдром Мукополисахаридозы

пальцев, папиломы, курчавые волосы, вялая, легко растяжимая кожа, гиперкератоз, множественные стигмы дизэмбриогенеза. Гипертрофическая кардиомиопатия выявляется у 1/3 пациентов, чаще носит симметричный характер, возможна обструкция выходного тракта левого желудочка, приводящая к внезапной сердечной смерти в периоде новорожденности [59].

Сердечно-лице-кожный синдром (cardio-fascio-cutaneus syndrome, CFC) генетически гетерогенен, обусловлен мутациями в генах *BRAF1*, *MAP2K1*, *MAP2K2*. Характерны выраженные проявления дисморфизма: большой размер головы, раскосые глаза, редкие брови, вьющиеся волосы, ихтиоз. Часто наблюдаются задержка роста и психомоторного развития, нарушение строения пальцев рук и ног. Гипертрофическая кардиомиопатия выявляется у 1/3 пациентов. Отмечен широкий клинический полиморфизм – от умеренной гипертрофии до быстрого прогрессирования с развитием систолической дисфункции и рефрактерной сердечной недостаточ-

ности. В ряде случаев встречается асимметричная обструктивная форма, которая требует проведения хирургического вмешательства – миоэктомии [60].

Нервно-мышечные заболевания составляют 10% в структуре всех форм гипертрофической кардиомиопатии [1, 61].

Атаксия Фридрайха наиболее часто сочетается с гипертрофической кардиомиопатией. Заболевание возникает на фоне мутации гена фратаксина, наследуется аутосомно-рецессивно. Характерно поражение сердца по типу концентрической гипертрофии левого желудочка, возможна трансформация гипертрофии в дилатацию левого желудочка со снижением систолической функции. Экстракардиальными проявлениями служат атаксия, мышечная гипотония, нарушения опорно-двигательной системы (сколиоз, деформация стоп), возможно изменение почерка, дизартрия. Наблюдаются снижение слуха и зрения. Лечение с использованием антиоксиданта идебеноно может уменьшить степень гипертрофии миокарда

Таблица 4. Лабораторные маркеры для дифференциальной диагностики этиологии гипертрофических кардиомиопатий
Table 4. Laboratory markers suggestive of specific diagnosis the etiology of hypertrophic cardiomyopathy

Биохимические нарушения	Диагноз
Повышение в плазме уровня лактата, аланина, пролина	Митохондриальная патология
Повышение в моче уровня 3-метилглютаконовой кислоты	Синдром Барта
Гипогликемия, повышение уровня креатинкиназы и $C_{14:1}$ ацилкарнитина	Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью
Гипогликемия, повышение уровня креатинкиназы и $C_{10}-C_{14}$ ацилкарнитинов	Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью
Гипогликемия, ацидоз, гипераммониемия, низкий уровень свободного карнитина, повышение уровня $C_{16}-C_{18}$ ацилкарнитинов	Дефицит карнитин пальмитоил- трансферазы II
Гипокетонемическая гипогликемия в комбинации с высокими значениями инсулина	Синдром Беквита–Видемана
Снижение активности кислой альфа-глюказидазы	Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)
Повышение уровня фитановой кислоты	Болезнь Рефсума
Повышение экскреции гликозаминогликанов, снижение активности альфа-L-идуронидазы	Мукополисахаридоз I типа
Повышение экскреции гликозаминогликанов, снижение активности идуронатсульфатазы	Мукополисахаридоз II типа

и вызвать положительную динамику со стороны экстракардиальных проявлений [62].

Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса – генетически неоднородное заболевание, связанное с дефектами в гене эмерина (*EMD*) – наследование X-цепленное рецессивное или в гене ламина A/C (*LMNA/c*) – наследование аутосомно-домinantное. Поражение сердца возможно как по дилатационному, так и по гипертрофическому фенотипу. Гипертрофическая кардиомиопатия носит симметричный характер, часто возникает атриомегалия. Характерны тяжелые нарушения ритма (трепетание предсердий, желудочковые тахиаритмии) и нарушения проводимости (синдром слабости синусового узла, блокада ножек пучка Гиса), тромбоэмбolicкие проявления, клапанная дисфункция, высок риск внезапной смерти. Экстракардиальными симптомами являются мышечная слабость, мышечные контрактуры, невозможность сгибания шеи, синдром ригидной спины, лордоз поясничного отдела позвоночника, контрактуры локтевых суставов [63].

Болезнь Рефсума – наследственная мотосенсорная нейропатия IV типа, относится к группе пероксидомных заболеваний. В основе заболевания – отсутствие кислой альфа-гидроксилазы фитановой кислоты (ген *RHYN*) вследствие чего повышается уровень фитановой кислоты. Гипертрофическая кардиомиопатия носит симметричный характер, часто возникают нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала *Q–T*. Отличительные особенности, атаксия, хроническая полинейропатия дистальных отделов, пигментный ретинит, ихтиоз, глухота [1].

Дифференциальная диагностика генетических форм гипертрофической кардиомиопатии. Для уста-

новления этиологии кардиомиопатии наибольшее значение имеет анализ сопутствующих экстракардиальных проявлений и лабораторных маркеров, (табл. 3, 4). Эти симптомы обозначаются в англоязычной литературе как «RED FLAG» («красный флаг»)

Негенетические формы гипертрофии миокарда у детей связаны с эндокринной патологией (ожирение, сахарный диабет у матери), синдромом спортивного перенапряжения.

Эндокринная патология матери (сахарный диабет), сопровождающаяся увеличенным уровнем материнского инсулиноподобного фактора роста, способствует развитию гипертрофии миокарда у новорожденных детей, при этом возможно ее спонтанное нивелирование в возрасте 3–6 мес [65].

Гипертрофия миокарда у спортсменов. Интенсивные тренировки спортсменов часто вызывают функциональные и структурные изменения в сердечной мышце в виде утолщения сердечной мышцы. В этом случае гипертрофия миокарда носит компенсаторный адаптационный характер. Наиболее часто гипертрофия миокарда развивается при занятиях циклическими видами спорта, особенно у лиц, занимающихся легкой атлетикой (бег на длинные дистанции), плаванием, велогонками [9, 66]. Основными критериями, помогающими в дифференциальной диагностике гипертрофии миокарда у спортсменов, является симметричный характер гипертрофии, при которой толщина межжелудочковой перегородки не превышает 12–13 мм (при гипертрофической кардиомиопатии она, как правило, более 16 мм). На ЭКГ, в отличие от первичной гипертрофической кардиомиопатии, редко выявляются глубокие *Q*-зубцы и отрицательные *T*-зубцы.

Размер полости левого желудочка у спортсменов нормальный, в то время как при гиперофиической кардиомиопатии он уменьшен. Нарушения диастолической функции (гипертрофический, псевдонормальный или рестриктивный типы) характерны для гипертрофической кардиомиопатии и отсутствуют при спортивном сердце. Очень важны для дифференциальной диагностики данные кардиопульмонального нагрузочного теста – пик потребления кислорода у спортсменов обычно более 50 мл/кг/мин, или 120% от нормы. Наиболее информативным дифференциально-диагностическим критерием является уменьшение степени гипертрофии на 2–5 мм после прекращения интенсивных физических нагрузок [9, 66]. Ранняя диагностика гипертрофии миокарда у спортсменов крайне важна, так как позволяет рекомендовать уменьшить уровень физической нагрузки, что имеет значение для профилактики дальнейшего прогрессирования заболевания и возникновения внезапной сердечной смерти.

Заключение

Этиология гипертрофической кардиомиопатии очень разнообразна, особенно в детском возрасте.

Для гипертрофической кардиомиопатии, возникающей в случае наличия мутаций в генах сердечного саркомера, характерно изолированное поражение сердца, семейный характер патологии. Дифференциальная диагностика со спортивной гипертрофией миокарда представлена выше, при этом основное значение имеет умеренная степень гипертрофии и ее регресс при уменьшении уровня физических нагрузок. Синдромальные формы заболевания не вызывают больших трудностей для диагностики, так как имеют характерные фенотипические проявления в виде дисморфичных черт и мультисистемного поражения. Наибольшие трудности вызывает диагностика метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, при этом раннее определение причины заболевания имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии. Назначение специфического лечения позволяют корректировать метаболические расстройства, улучшить прогноз течения заболевания и профилактировать развитие ряда серьезных осложнений. Окончательный диагноз верифицируется по данным генетического обследования.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Elliott P., Anastasakis A., Borger M., Borggreve M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; 35(39): 2733–2779. DOI: 10.1093/euroheartj/ehu284.
2. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Diarini J.A., Fifer M.A., Link M.S. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 124: 1304–1377.
3. Moak J.P., Kaski J.P. Hypertrophic cardiomyopathy in children. Heart 2012; 98: 1044–1054. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300531.
4. Maron B.J., Spirito P., Roman M.J., Paranicas M., Okin P.M., Best L.G. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study. Am J Cardiol 2004; 93: 1510–1515.
5. Maron B., Spirito P., Ackerman M., Casey S.A., Semsarian C., Estes N.A. et al. 3rd 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.037.
6. O stman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence – strategies to prevent sudden death. Fundam Clin Pharmacol 2010; 24: 637–652. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00869.
7. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008; 29: 270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.
8. Wilkinson J.D., Landy D.C., Colan S.D., Towbin J.A., Sleeper L.A. et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. Heart Fail Clin 2010; 6: 401–41.
9. Corrado D., Cristina B., Chiavon M., Thiene G. Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in young athletes. New Engl J Med 1998; 339: 364–369.
10. Christiaans I., Birnie E., Bonsel G.J., Mannens M.M., Michels M., Majoor-Krakauer D., Dooijes D. et al. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy Eur Heart J 2011; 32(9): 1161–1170. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr092.
11. Coats C.J., Elliott P.M. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. Biomark Med 2013; 7: 505–516. DOI: 10.2217/bmm.13.79.
12. Ackerman M.J., Van Driest S.L., Ommen S.L., Will M.L., Nishimura R.A., Tajik A.J. et al. Prevalence and age dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy:a comprehensive outpatient perspective. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 2042–2048.
13. Girolami F., Ho C.Y., Semsarian C., Baldi M., Will M.L., Baldini K., Torricelli F. et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1444–1453. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.062.
14. Tariq M., Ware S. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. World J Cardiol 2014; 6: 11: 1156–1165. DOI: 10.4330/wjc.v6.i11.1156.
15. Kindel S.J., Miller E.M., Gupta R., Cripe L.H., Hinton R.B., Spicer R.L. et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. J Card Fail 2012; 18:396–403. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.017.

16. Lipshultz S.E., Orav E.J., Wilkinson J. D., Towbin J.A., Messere J.E., Lowe A.M. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61685-2.
17. Cox G.F. Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of metabolic genetic etiologies and their relation to therapy. *Prog Pediatr Cardiol* 2007; 24: 15–25. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2007.08.013.
18. Blair E., Redwood C., Ashrafian H., Oliveira M., Broxholme J., Kerr B. 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.
19. Murphy R.T., Mogensen J., McGarry K., Bahl A., Evans A., Osman E. et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 922–930. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.053.
20. Boucek D., Jirikovic J., Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med* 2011; 13: 6: 563–568. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820ad795.
21. Maron B.J., Roberts W.C., Ho C.Y., Kitner C., Haas T.S., Wright G.B. 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.
22. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M., Haas T.S., Spirito P., Wright G.B. et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009; 301(12): 1253. DOI: 10.1001/jama.2009.371.
23. Krishnan P.S., Steiner R.D. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 2006; 8: 5: 267–288. DOI: 10.1097/gim.0000218152.87434.f3.
24. Arad M., Maron B., Gorham J. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362–372. DOI: 10.1056/NEJMoa033349.
25. Tabarki B., Mahdhaoui A., Yacoub M., Selmi H., Mahdhaoui N., Bouraoui H. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff-Parkinson-White syndrome revealing type II glycogenosis. *Arch Pediatr* 2002; 9(7): 697–700.
26. Van Maldergem L., Haumont D., Saurty D. et al. Bradycardia in a case of type II glycogenosis (Pompe's disease) revealing in early neonatal period. *Acta Clin Belg* 1990; 45(6): 412–414.
27. Klinge L., Straub V., Neudorf U., Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics* 2005; 36(1): 6–11. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.10.009.
28. Moses S.W., Wanderman K.L., Myroz A., Frydman M. Cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr* 1989; 148(8): 764–766.
29. Tada H., Kurita T., Ohe T., Shimomura K., Ishihara T., Yamada Y. Glycogen storage disease type III associated with ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1995; 130(4): 911–912.
30. Elliott P., Baker R., Pasquale F., Quarta G., Ebrahim H., Mehta A.B. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011; 97: 1957–1960. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300364.
31. Ries M., Gupta S., Moore D.F., Sachdev V., Quirk J.M., Murray G.J. et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115(3): e344–355. DOI: 10.1542/peds.2004–1678.
32. Kamppmann C., Baehner F.A., Whybra C., Bajbouj M., Baron K., Knuf M. et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94(447): 15–18.
33. Kallikoski R.J., Kallikoski K.K., Sundell J., Engblom E., Penttinen M., Kantola I. et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2005; 28(4): 563–573. DOI: 10.1007/s10545-005-0563-2.
34. Blum A., Ashkenazi H., Haromankov I., Khazim K., Sheiman J. First-degree atrioventricular block and restrictive physiology as cardiac manifestations of Fabry's disease. *South Med J* 2003; 96(2): 212–23.
35. Shah J.S., Elliott P.M. Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94(447): 11–14.
36. Gross D.M., Williams J.C., Caprioli C., Dominguez B., Howell R.R. Echocardiographic abnormalities in the mucopolysaccharide storage diseases. *Am J Cardiol* 1988; 61: 170–176.
37. Auclair D., Hopwood J.J., Brooks D.A., Lemont J.F. Replacement therapy in Mucopolysaccharidosis type VI: advantages of early onset of therapy. *Mol Genet Metab* 2003; 78(3): 163–174.
38. Falk R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112: 2047–2060. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
39. Rahman J. E., Helou E. F., Gelzer-Bell R. Noninvasive diagnosis of biopsy proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Card* 2004; 43: 410–415. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.043.
40. Shah K. B., Inoue Y., Mehra M. R. Amyloidosis and the heart. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1805–1813. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1805.
41. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1475–1487. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
42. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2008; 53(6): 37–40. [Nikolaeva E.A., Mamedov I.S. Diagnostics of hereditary defects of metabolism of fatty acids in children. Ros Vestn perinatol i Pediatr 2008; 53(6): 37–40. (in Russ)]
43. Parini R., Vegni C., Martini J., Romeo A., Garavaglia B. Sudden infant death and multiple acyl-CoA dehydrogenation disorders. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 421–422.
44. Bonnet D., Martin D., de Lonlay P., Villain E., Jouvet P., Rabier D. et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999; 100: 2248–2253.
45. Berardo A., Musumeci O., Toscano A. Cardiological manifestations of mitochondrial respiratory chain disorders. *Acta Myologica* 2011; XXX: 9–15.
46. Holmgren D., Wahlander H., Eriksson B.O., Oldfors A., Holme E., Tulinius M. et al. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease: clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J* 2003; 4: 280–288.
47. Limongelli G., Masarone D., D'Alessandro R., Elliott PM. Mitochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course. *Future Cardiol* 2012; 8: 71–88. DOI: 10.2217/fca.11.79.
48. Jordens E.Z., Palmieri L., Huizing M. Adenine nucleotide translocator 1 deficiency associated with Sengers syndrome. *Ann Neurol* 2002; 52: 95–99.
49. Anan R., Nakagawa M., Miyata M., Higuchi I., Nakao S., Suehara M. et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995; 91: 955–961.
50. Sproule D.M., Kaufmann P., Engelstad K., Starc T.J., Hordof A.J., De Vivo D.C. Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with MELAS. *Arch Neurol* 2007; 64: 1625–1627. DOI: 10.1001/archneur.64.11.1625.
51. Molnar M.J., Perenyi J., Siska E., Nemeth G., Nagy Z. The typical MERRF (A8344G) mutation of the mitochondrial DNA associated with depressive mood disorders. *J Neurol* 2009; 256: 264–265. DOI: 10.1007/s00415-009-0841-2.
52. Wahbi K., Larue S., Jardel C., Meune C., Stojkovic T., Ziegler F. et al. Cardiac involvement is frequent in patients with

- the m.8344A > G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology* 2010; 74: 674–677. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ccf4.
53. Bugiani M., Invernizzi F., Alberio S., Briem E., Lamantea E., Carrara F. et al. Clinical and molecular findings in children with complex I deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1659: 136–147. DOI: 10.1016/j.bbabi.2004.09.006.
54. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2011; 288. [Sukhorukov V.S. Essays mitochondrial pathology. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2011; 288. (in Russ)]
55. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Поражение сердца при синдроме Барта. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(1): 26–32. [Leontyeva I.V., Nikolaeva E.A. Cardiac involvement in the Barth syndrome. *Ros Vestn perinatol i Pediatr* 2016; 61(1): 26–32. (in Russ)]
56. Wilkinson J.D., Lowe A.M., Salbert B.A., Sleeper L.A., Colan S.D., Cox G.F., Towbin J.A. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012; 164: 442–448. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.04.018.
57. Limongelli G., Pacileo G., Marino B., Digilio M.C., Sarkozy A., Elliott P. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 100: 736–741. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.093.
58. Sarkozy A., Digilio M.C., Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 13. DOI: 10.1186/1750-1172-3-13.
59. Lin A.E., Grossfeld P.D., Hamilton R.M., Smoot L., Gripp K.W., Proud V. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 111: 115–129.
60. Roberts A., Allanson J., Jadico S.K. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006; 43: 833–842. DOI: 10.1136/jmg.2006.042796.
61. Limongelli G., D'Alessandro R., Maddaloni V., Rea A., Sarkozy A., McKenna W.J. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013; 14: 837–861. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283641c69.
62. Lagedrost S.J., Sutton M.S., Cohen M.S. Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy—results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J* 2011; 161: 639–645. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.038.
63. Allen H.D., Thrush P.T., Hoffman T.M., Flanigan K.M., Mendell J.R. Cardiac management in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012; 23(4): 855–868. DOI: 10.1016/j.pmr.2012.08.001.
64. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L., Charron P., Gimeno-Blanes J., Helio T. et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 1448–1458. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs397.
65. Ullmo S., Vial Y., Di Bernardo S., Roth-Kleiner M., Sekarski N. et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1319–1325. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl416.
66. Lauschke J., Maisch B. Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol* 2009; 98(2): 80–88. DOI: 10.1007/s00392-008-0721-2.

Поступила 20.03.17

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Received on 2017.03.20

Conflict of interest:
The author of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.