

Дебют генетически обусловленной дилатационной кардиомиопатии в исходе перенесенного миокардита (клинический случай)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Замараева Диана Валиевна – очный аспирант кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)
E-mail: shakhmaevadiana@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2363-1510>

Замараева Д.В.¹, Трунина И.И.^{1,2}, Котлукова Н.П.^{1,2}, Шарыкин А.С.^{1,2}, Шестак А.Г.³, Заклязьминская Е.В.³, Тележникова Н.Д.², Карелина Е.В.²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы», 125373, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

Ключевые слова:

миокардит, дилатационная кардиомиопатия, десмин, медико-генетическое консультирование, генетика, тропонин I

В данной статье представлен клинический случай манифестации первичной дилатационной кардиомиопатии в исходе течения миокардита от дебюта заболевания до окончательного диагноза, наглядно демонстрирующий клинический полиморфизм и сложность проведения дифференциальной диагностики между ними. Выявление мутации p.Glu410Lys в гене *DES* позволило верифицировать первичный генез кардиомиопатии и провести медико-генетическое консультирование семьи. Вероятно, персонализированный подход и внедрение генетических исследований у кардиологических пациентов помогут в разработке индивидуальных превентивных мероприятий с учетом сердечно-сосудистого риска и смогут повлиять на отдаленный прогноз.

Финансирование. Генетическое исследование выполнено при поддержке гранта РНФ 16-15-10421.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Замараева Д.В., Трунина И.И., Котлукова Н.П., Шарыкин А.С., Шестак А.Г., Заклязьминская Е.В., Тележникова Н.Д., Карелина Е.В. Дебют генетически обусловленной дилатационной кардиомиопатии в исходе перенесенного миокардита (клинический случай) // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020. Т. 8, № 3. С. 110–118. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-3-110-118>

Статья поступила в редакцию 01.08.2020. **Принята в печать** 25.08.2020.

The manifestation of genetic-related cardiomyopathy after myocarditis (a clinical case)

CORRESPONDENCE

Diana V. Zamaraeva – Full-Time Graduate Student, Department of Hospital Pediatrics named after academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) (Moscow, Russian Federation)
E-mail: shakhmaevadiana@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2363-1510>

Zamaraeva D.V.¹, Trunina I.I.^{1,2}, Kotlukova N.P.^{1,2}, Sharykin A.S.^{1,2}, Shestak A.G.³, Zaklyazminskaya E.V.³, Telezhnikova N.D.², Karelina E.V.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 117997, Moscow, Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of the Moscow City Health Department, 125373, Moscow, Russian Federation

³ Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

Here we present a clinical case of manifestation of dilated cardiomyopathy (DCM) as an outcome of myocarditis, from debut to final diagnosis. It demonstrates the variety of clinical symptoms and difficulties of differential diagnosis between myocarditis and dilated cardiomyopathy. Identification of genetic mutation p.Glu410Lys in the *DES* gene allowed us to confirm primary origin of

cardiomyopathy and to perform genetic counseling for family members. Personal approach and genetic testing in patients with primary cardiac disorders provide an important tool to develop preventive measures for improving long-term prognosis and to minimize cardiovascular risk.

Funding. The genetic study was carried out with the support of the Russian Science Foundation grant 16-15-10421.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Zamaraeva D.V., Trunina I.I., Kotlukova N.P., Sharykin A.S., Shestak A.G., Zaklyazminskaya E.V., Telezhnikova N.D., Karelina E.V. The manifestation of genetic-related cardiomyopathy after myocarditis (a clinical case). *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2020; 8 (3): 110–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-3-110-118> (in Russian)

Received 01.08.2020. **Accepted** 25.08.2020.

Keywords:

myocarditis, dilated cardiomyopathy, DCM, DES, genetic counseling, genetics, troponin I

Острый миокардит относится к воспалительным заболеваниям миокарда инфекционного, токсического или аутоиммунного генеза, которые могут привести к острой сердечной недостаточности, тяжелым нарушениям ритма или к внезапной сердечной смерти. Оценить истинную частоту встречаемости миокардитов у детей сложно ввиду большого разнообразия неспецифических клинических симптомов и наличия атипичных форм течения заболевания. Миокардит может протекать бессимптомно либо под маской различных патологий, вплоть до имитации инфарктоподобного состояния. Точных статистических данных о распространенности миокардита нет [1]. По результатам аутопсии у детей с синдромом внезапной сердечной смерти диагноз «миокардит» гистологически подтверждается в 2–27% случаев [2].

Общепринятой классификации миокардитов не существует. В педиатрии наиболее часто используется классификация Н.А. Белоконов 1984 г. в модификации рабочей группы Ассоциации детских кардиологов России (2010). Согласно данной классификации, миокардиты подразделяют по периоду возникновения, этиологическому фактору, локализации, течению и тяжести. В исходе миокардита возможно как полное выздоровление, так и формирование постмиокардического кардиосклероза и других осложнений, приводящих к развитию дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), нарушениям ритма сердца и сердечной недостаточности, вплоть до летального исхода [1].

Среди педиатрических пациентов вопрос дифференциальной диагностики между миокардитом и ДКМП до конца не решен и остается актуальным, так как подходы к ведению пациентов при данных нозологиях отличаются. Точная идентификация причины позволяет ориентировать семьи на возможный отдаленный прогноз. В работе американских коллег D. Suthar и соавт. на основе ретроспективного анализа историй болезни (с 1995 по 2015 г.) были выявлены определенные зако-

номерности клинической картины и проведена оценка неинвазивных мер в диагностике педиатрических пациентов с острым миокардитом и ДКМП [3]. В исследование были включены 58 пациентов младше 18 лет, из них 46 детей наблюдались с идиопатической ДКМП, 12 – с острым миокардитом. Предварительно всем обследуемым уже была выполнена эндомиокардиальная биопсия, на основании которой проводили корреляционный анализ полученных клинико-инструментальных и морфологических данных. В пользу миокардита достоверно свидетельствовали лихорадка в анамнезе, нарушения ритма сердца, более высокая степень повышения уровня кардиоспецифических ферментов (тропонина I и креатинкиназы, КФК-МВ).

По данным эхокардиографии, отмечалось локальное нарушение сократимости стенки левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии выраженной дилатации камер сердца и значимого снижения фракции выброса. Определялась митральная регургитация преимущественно легкой степени. При этом ДКМП практически всегда сопровождалась выраженной дилатацией камер сердца, тяжелой митральной недостаточностью и значительно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В отличие от миокардита, ДКМП имеет более серьезный прогноз и неуклонно прогрессирующее течение.

В развитии ДКМП принимают участие как первичные факторы (генетические), так и внешние (инфекционные, токсические, системные заболевания). Около 30–50% среди всех случаев ДКМП имеют генетическую природу. С внедрением в генетическое исследование метода массового параллельного секвенирования (NGS) перечень заинтересованных генов постоянно пополняется [4]. В 2019 г. группой ученых Детского центра Джона Хопкинса было опубликовано исследование [5], указывающее на значимость генетического тестирования у кардиологических пациентов. Важность генетических исследований в дифференциальной диагностике

миокардита и ДКМП также обсуждается и в других литературных источниках [6]. В статье авторами было показано, что у 12% детей, у которых был диагностирован миокардит с явлениями острой сердечной недостаточности, были обнаружены редкие биаллельные несинонимичные мутации или мутации в сайтах сплайсинга в 6 генах, ассоциированных с кардиомиопатией (*BAG3*, *DSP*, *PKP2*, *RYR2*, *SCN5A*, *TNNI3*) (рис. 1). Согласно описанным данным, прослеживается тесная связь острого миокардита с прогрессированием дисфункции миокарда при некоторых вариантах наследственных кардиомиопатий.

Ниже представлено собственное клиническое наблюдение генетически обусловленной ДКМП, манифестировавшей на фоне тяжелого миокардита, протекавшего с явлениями острого коронарного синдрома у ребенка 11 лет.

Пациентка М., 11 лет, поступила в отделение кардиологии ДГКБ им. З.А. Башляевой переводом из оториноларингологического отделения для

кардиологического обследования с жалобами на боли в области сердца. Из анамнеза известно, что девочка с отягощенным соматическим анамнезом (хронический тонзиллит). Ранее на учете у кардиолога не состояла. По результатам предоставленных данных электро- (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ), планово выполненных в 7 лет, перед поступлением в школу, патологии со стороны сердца не выявлено.

Девочка больна с 06.06.2019, когда появились жалобы на боль в горле, выраженные катаральные явления, повышение температуры тела до фебрильных значений. В связи с усилением боли в горле на 8-й день болезни она была госпитализирована в отделение ЛОР-патологии городской детской больницы, где было проведено вскрытие выявленного паратонзиллярного абсцесса.

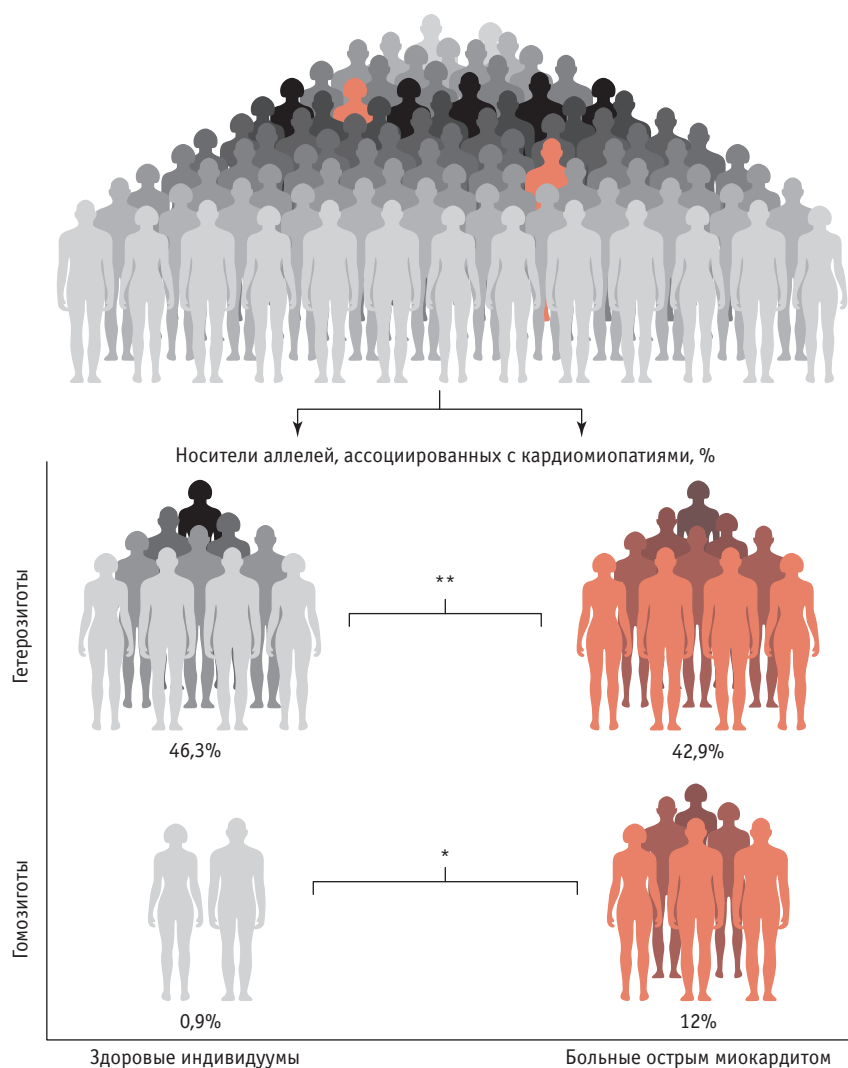
В анализах крови отмечалось повышение лейкоцитов до $18 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивного белка (СРБ) – до 50,4 мг/л, антистрептолизина-0 (АСЛ-0) – до 439,3 ед/мл.

Рис. 1. Анализ результатов полноэкзомного секвенирования детей с острым миокардитом (оранжевый цвет) выявил статистически значимое увеличение частоты редких гомозиготных мутаций, ассоциированных с кардиомиопатией, по сравнению с группой здоровых пациентов (серый цвет) и пациентов с гетерозиготными мутациями

* – статистически значимо.
** – статистически незначимо.
Адаптировано из [7].

Fig. 1. The analysis of whole-exome sequencing results in children with acute myocarditis (orange) revealed a statistically significant increasing frequency of rare homozygous mutations associated with cardiomyopathy, which were compared to the group of healthy patients (gray) and patients with heterozygous mutations.

* – statistically significant.
** – no significant.
Adapted from [7].



Belkaya S., et al. J Am Coll Cardiol. 2017; 69 (13): 1653–65.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациентки М.

Показатель	Референсные значения	19.06.2019	21.06.2019	24.06.2019	28.06.2019
Лейкоциты	4–9 тыс./мкл	19,7	8,8	7,1	9,6
СРБ	0–10 мг/л	20	59,2	9,3	4
КФК	175–402 ед./л	3324	305	78	104
КФК-МВ	0–24 ед./л	357	39	23	22
АЛТ	0–41 ед./л	85	41	23	84
АСТ	0–37 ед./л	393	48	19	61
ЛДГ	0–480 ед./л	2588	1788	1026	468
Тропонин I	До 0,1 нг/мл	16,69	–	–	0
NT-pro BNP	До 200 нг/л	–	–	–	1790
D-димер, нг/мл	До 500 нг/мл	743,61	948,63	330,76	–

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; NT-pro BNP – мозговой натрийуретический пептид.

14.06.2019 на ЭКГ впервые были зафиксированы субэпикардиальные ишемические изменения переднеперегородочной области, синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 88–102/мин. По данным ЭхоКГ патологии не выявлено. Кардиомаркеры (КФК, КФК-МВ) в пределах нормы. В отделении оториноларингологии ребенок консультирован кардиологом, заподозрен острый миокардит.

18.06.2019 девочка пожаловалась на острую за грудиной боль колющего характера, слабость. Появились многократная рвота (до 6 раз в день), жидкий стул, температура тела при этом не повышалась.

По данным повторной ЭхоКГ выявлены признаки локального нарушения сократимости миокарда ЛЖ в области межжелудочковой перегородки с ее неравномерной гипертрофией. На ЭКГ – синусовая брадикардия 57–62/мин, изменения в миокарде по типу трансмуральной (эпикардиальной) ишемии переднеперегородочной области ЛЖ.

В связи с обнаруженными изменениями 19.06.2019 ребенок экстренно переведен в отделение реанимации ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой. При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое (недостаточность кровообращения 2Б степени). В процессе обследования у ребенка выявлены нарушения, характерные для острого ишемического повреждения миокарда. На ЭКГ от 19.06.2019 наблюдались синусовая тахикардия с ЧСС 115–125/мин, признаки ишемии миокарда ЛЖ в переднеперегородочной области, одиночная и парная желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) (рис. 2, А).

На ЭхоКГ были выявлены патологические изменения в виде увеличения конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ с нарушением его геометрии и гипокинезом межжелудочковой перегородки (МЖП), более выраженным в области верхушки, утолщение и повышение эхогенности миокарда МЖП, снижение сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ по Тейхольцу 52%).

Кардиомаркеры (тропонин I, КФК-МВ) и биохимические показатели на 2-е сутки от возникновения болевого синдрома – с превышением референсных значений (табл. 1). В отделении реанимации проводилась комплексная терапия – антибактериальная (цефепим 100 мг/кг в сутки, ванкомицин 40 мг/кг в сутки), антикоагулянтная (гепарин 20–40 ЕД/кг в час), диуретическая. С целью улучшения коронарного кровоснабжения проводилась терапия нитроглицерином в течение 7 дней (перлинганит 0,7–0,35 мкг/кг в минуту, внутривенно).

На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось – отмечена нормализация уровня СРБ, снижение лейкоцитов, D-димера. Субъективно девочка стала чувствовать себя лучше, купировался болевой синдром, исчезла одышка.

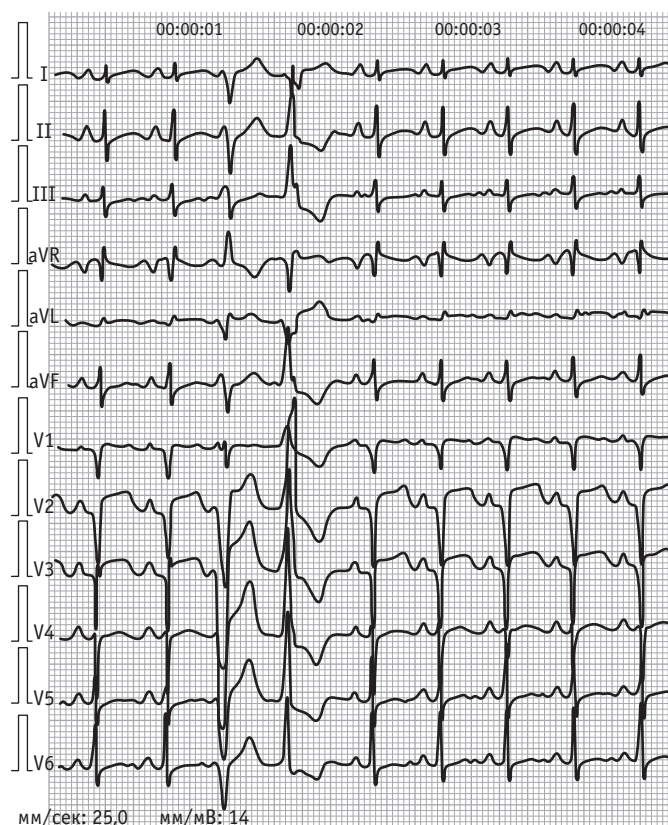
27.06.2019 после стабилизации состояния ребенок переведен из отделения реанимации в отделение кардиологии ДГКБ им. З.А. Башляевой для продолжения лечения. Клинически при аускультации обращали на себя внимание «ритм галопа», склонность к тахикардии (ЧСС – 130/мин), систолическая артериальная гипотензия, расширение границ сердца влево, умеренно выраженная гепатомегалия.

На 11-е сутки от возникновения болевого синдрома (28.06.2019) маркеры повреждения миокарда тропонин I и КФК-МВ нормализовались. При этом показатель NT-proBNP, отражающий степень выраженности сердечной недостаточности, был существенно повышен – 1790 нг/л (см. табл. 1).

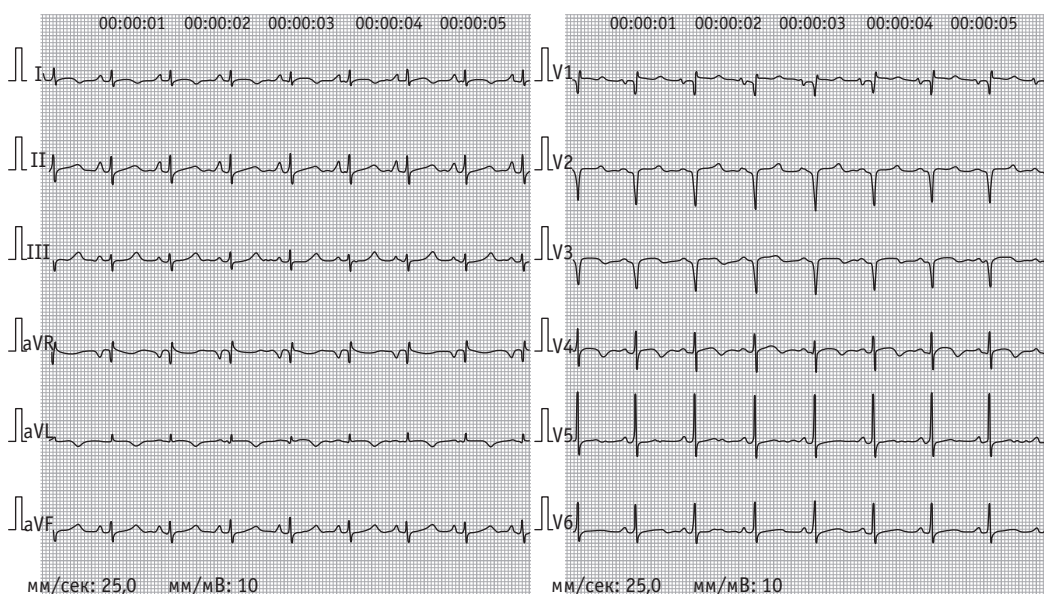
По данным неоднократно проведенных ЭхоКГ в отделении отмечались снижение сократительной способности миокарда ЛЖ – 36–38% (Симпсон би-план), диффузный гипокинез стенок ЛЖ, небольшая сепарация листков перикарда за верхушкой ЛЖ – до 9 мм, в АВ-борозде – до 8 мм. Для оценки систолической функции сердца выполняли исследование глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain), которая составила -10% (норма -19...-21%) (табл. 2, рис. 3).

Рис. 2. ЭКГ пациентки М. в 12 отведениях:
 А – при поступлении в ДГКБ им. З.А. Башляевой: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 115–125/мин, признаки ишемии миокарда левого желудочка в переднеперегородочной области, желудочковая экстрасистолия;
 Б – на фоне терапии (через 1 мес после возникновения болевого синдрома): ЧСС – 87–91/мин, неполная блокада правой ветви пучка Гиса; QS в V_2 – V_3 , удлинение QTc

Fig. 2. 12-leads ECG of patient M.
 А – in admission to Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital: sinus tachycardia with a heart rate of 115–125 bpm, ischemic changes in the anteroseptal leads, premature ventricular contractions.
 Б – after treatment correction (1 month later after acute coronary syndrome): sinus rhythm with a heart rate of 87–91 bpm, incomplete right bundle-branch block; QS complexes in V_2 – V_3 leads, QTc prolongation



А (А)



Б (В)

По результатам холтеровского мониторирования (02.07.2019) отмечалась выраженная тахикардия в течение суток, средняя ЧСС – 118/мин (днем), 105/мин (ночью). Зарегистрированы пароксизмы неустойчивой полиморфной желудочковой (1) и наджелудочковой (3) тахикардии, одиночные полиморфные желудочковые экстрасистолы (около 1,3 тыс.).

Таким образом, на основании данных анамнеза (перенесенный накануне паратонзиллярный абсцесс), клинической картины (интоксикационный синдром, боль в области сердца, одышка, тахикардия, гепатомегалия), лабораторных методов исследования (повышение воспалительных показателей в крови, кардиомаркеров) и инструментальных методов (снижение ФВ ЛЖ по ЭхоКГ, ST-T измене-

Таблица 2. Динамика показателей эхокардиографии пациентки М.

Показатель	Референсные значения	06.2019	10.2019	12.2019	01.2020
КДР ЛЖ (z)	Zmin -1,65 Zmax 1,65	1,15	1,83	1,67	2,42
КСР ЛЖ (z)	Zmin -1,65 Zmax 1,65	3,03	4,17	3,44	4,43
ФВ ЛЖ, % по Симпсону	>55	37	25	38	27
GLS, %	-19...-21	-10	-11	-12,6	-11
иКСО ЛП, мл/м ²	До 34	32	40	35	26
иКДО ЛЖ, мл/м ²	40–60	46	90	98	99

Примечание. иКСО ЛП – индексированный конечно-систолический объем левого предсердия (на площадь поверхности тела); иКДО – индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ (на площадь поверхности тела); КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ); КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ по Симпсону биплану; GLS – глобальная продольная деформация миокарда.

ния на ЭКГ) ребенку был сформулирован *основной клинический диагноз*: острый инфекционный миокардит, тяжелое течение. Тип клинического течения – острый коронарный синдром. Недостаточность кровообращения II-I степени. *Осложнение основного диагноза*: снижение сократительной способности миокарда левого желудочка. Нарушение ритма сердца: неустойчивая наджелудочковая и желудочковая тахикардия, редкая полиморфная желудочковая экстрасистолия. *Сопутствующий диагноз*: правосторонний паратонзиллярный абсцесс, реконвалесцент.

В отделении кардиологии ребенку продолжена антибактериальная, диуретическая и гепаринотерапия, назначен строгий постельный режим. Учитывая выраженное снижение сократительной способности миокарда, в терапию был подключен карведилол с постепенным титрованием дозы до терапевтической 0,3 мг/кг в сутки. На фоне назначенной терапии самочувствие ребенка улучшалось, но аускультативно и по данным ЭКГ сохранялись синусовая тахикардия и трехчленный ритм. Принимая во внимание острую ишемию миокарда в анамнезе, снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, сохраняющуюся стойкую синусовую тахикардию, было решено добавить в терапию с 10.07.2019 ингибитор ионных f-каналов ивабрадин в дозе 0,1 мг/кг в сутки с целью замедления ритма сердца и улучшения как диастолической, так и систолической функции миокарда. На фоне приема ивабрадина отмечена отчетливая положительная динамика, изменилась «мелодия» сердечного ритма (перестал выслушиваться «ритм галопа»), исчезло субъективное ощущение сердцебиения, ЧСС снизилась до 90–100/мин. На ЭКГ положительная динамика в виде регресса ST-T изменений (рис. 2, Б). Фракция выброса ЛЖ осталась прежней – 38%. После полного купирования воспалительных изменений в анализах крови завершена антибактериальная терапия, отменен гепарин. В то же время, несмотря на проводимое лечение, нормализацию лабораторных показателей, купирование симптомов недостаточности кровообращения у ребенка сохранялось стойкое снижение кон-

трактильности миокарда с нарастанием показателя маркера систолической дисфункции NT-proBNP до 3975 нг/л (17.07.2019). Тяжелое течение заболевания с отсутствием тенденции к восстановлению систолической функции сердца послужило поводом для медико-генетического консультирования с последующим исследованием образцов крови всех членов семьи для исключения генетической неполноценности белков миокарда. Ребенок выписан в стабильном состоянии с рекомендациями продолжать назначенное лечение (карведилол 12,5 мг/сут, ивабрадин 5 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, триметазидин 70 мг/сут) и с контролем NT-proBNP через 2–3 мес для оценки эффективности терапии.

Далее девочка продолжала регулярно проходить обследования на базе кардиологического отделения ДГКБ им. З.А. Башляевой. Динамика результатов обследования представлена на рис. 4.

При повторной госпитализации в октябре 2019 г. по сравнению с результатами предыдущей госпитализации отмечена отрицательная динамика в виде снижения ФВ ЛЖ с 37 до 25%, нарастания размеров левых отделов сердца (иКДО ЛЖ – 90 мл/м², иКСО ЛП – 40 мл/м²), нарушения диастолической функции по 3-му типу (рестриктивному) (см. табл. 2). Учитывая затяжное течение заболевания и про-

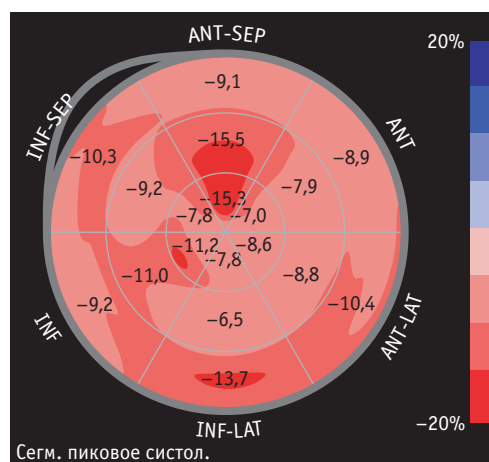
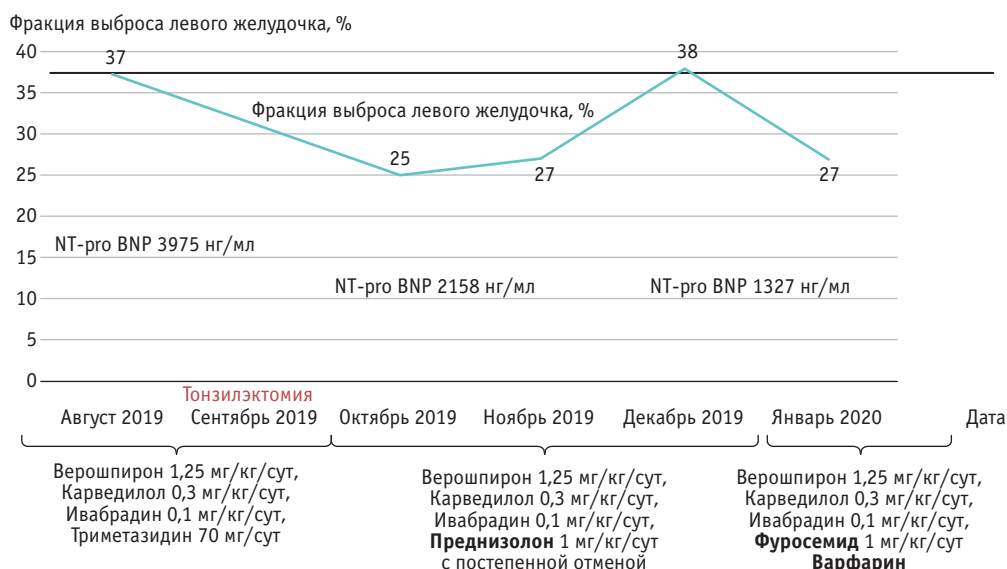


Рис. 3. Исследование глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении (GLS). У данного ребенка показатель GLS составил -10%

Fig. 3. Echocardiographic parameters of global longitudinal strain (GLS) in patient M. According to the results GLS was -10%

Рис. 4. Динамика показателей и проводимой терапии пациентки М. в ДГКБ им. З.А. Башляевой с августа 2019 г. по январь 2020 г.

Fig. 4. Dynamics of patient M. condition and treatment from August 2019 to January 2020 (in Z.A. Bashlyeva Children City Clinical Hospital)



грессирующую систолическую дисфункцию ЛЖ, ребенку был назначен преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки курсом на 1 мес с постепенной отменой.

По данным холтеровского мониторинга в динамике пробежек тахикардии не зарегистрировано, выявлено 3 тыс. полиморфных ЖЭС (не менее двух морфологий), ночной циркадный тип, плотность 2,6%. Зафиксировано 28 парных ЖЭС, в том числе моно- и полиморфных, в ночное время периоды желудочковой бигеминии. Маркеры повреждения миокарда (тропонин I, СК-МВ) отрицательные. NTproBNP снизился до 2158 нг/л. После курса гормональной терапии последовал нестойкий эффект в виде небольшого улучшения систолической функции ЛЖ. Однако при последующих госпитализациях фракция выброса ЛЖ вновь снизилась и в дальнейшем не превышала 25–27%, КДР ЛЖ с нарастанием до 55 мм (Z-score – 2,42) (см. табл. 2). В связи с выраженным снижением сократительной способности миокарда и высоким риском тромбообразования в терапию был добавлен варфарин (с достижением целевых значений международного нормализованного отношения, МНО). Дополнительно потребовалось усиление диуретической поддержки фуросемидом. NTproBNP на фоне коррекции терапии уменьшился до 1327 нг/л.

Для уточнения причины заболевания пациентке выполнено полноэкзомное секвенирование. В ходе дальнейшего динамического наблюдения получены результаты генетического тестирования. У девочки выявлена новая мутация p.Glu410Lys в гетерозиготном состоянии в гене *DES*. В результате каскадного семейного скрининга было доказано происхождение мутации *de novo*. Данный вариант был классифицирован как «вероятно патогенный» (класс патогенности IV) на основании критериев патогенности РОМГ (2017). Таким образом, был

подтвержден первичный характер заболевания, верифицирована *DES*-ассоциированная аутодоминантная форма кардиомиопатии. Важным для семьи вопросом была оценка риска рождения детей с кардиомиопатией в будущем. При мутациях *de novo* прогноз для потомства в этой семье хороший, риск для последующих детей – очень низкий.

Девочка продолжает наблюдаться в отделении кардиологии до настоящего времени. На момент настоящей публикации на фоне назначенной терапии симптомы недостаточности кровообращения купированы, самочувствие удовлетворительное.

Обсуждение

Роль миокардита как фактора, провоцирующего манифестацию генетически детерминированной ДКМП в детском возрасте, неоднократно обсуждалась. В исследовании [5] авторы провели ретроспективный анализ пациентов с диагнозом «миокардит», поступивших в отделение интенсивной терапии с клинической картиной острой сердечной недостаточности. Исследование проведено на небольшой выборке – 8 детей, которые наблюдались в их клинике с 2008 по 2017 г. У всех пациентов отмечалось снижение фракции выброса ЛЖ и повышение уровня тропонина I в сыворотке крови. Только часть из них имела связь с перенесенной инфекцией. Диагноз был установлен по результатам эндомикардиальной биопсии или МРТ сердца. В отдаленном периоде у данных пациентов проводился поиск мутаций в таргетных панелях генов, ассоциированных с кардиомиопатиями. Авторами было установлено, что у 87% из этих пациентов выявлены патогенные мутации, ответственные за заболевания сердца. Важно отметить, что ни один из исследуемых паци-

ентов не имел в анамнезе семейных случаев кардиомиопатии, которые могли бы навести на мысль о необходимости генетического тестирования. В исходе у всех пациентов имел место неблагоприятный прогноз в виде летального исхода в раннем возрасте или трансплантации сердца.

В представленном клиническом наблюдении девочка также была первой больной в семье, а выявленная мутация p.Glu410Lys возникла *de novo*. Это еще раз напоминает о том, что отсутствие отягощенного семейного анамнеза не исключает генетической причины заболевания. Авторы акцентируют внимание на том, что зачастую у пациентов с первичными кардиомиопатиями диагноз ошибочно трактуется как миокардит. Кроме того, не исключено, что у таких пациентов повышена восприимчивость к миокардиту. Поэтому мы полагаем, что генетическое исследование может быть полезным диагностическим инструментом при обследовании детей не только с уже несомненной ДКМП, но и при изолированных миокардитах. Однако широкое применение ДНК-диагностики в настоящее время ограничивается выраженным генетическим полиморфизмом ДКМП, а вследствие этого – большим объемом и затратностью исследования.

В настоящее время известно около 100 генов, мутации в которых могут приводить к развитию данной патологии, и большинство генетических форм встречаются очень редко. Только для нескольких генов был показан значимый вклад в структуру заболевания: *MYH7*, *MyBPC3*, *TRPM1*, *TNNT2*, *LMNA*, *EDM* и *DES* [7]. Данные о вкладе мутаций в гене *TTN* в развитие ДКМП в педиатрической группе пациентов противоречивы [7, 8].

Десмин-ассоциированная кардиомиопатия является одной из достаточно широко распространенных форм ДКМП с частотой встречаемости 1:2000 [9]. Десмин является важным структурным белком промежуточных филаментов III типа цитоскелета клеток мышечных тканей, он представлен в виде гомодимера [10]. Изменения в этом гене могут сопровождаться вовлечением не только сердечной, но и скелетной мускулатуры. Мутация p.Glu410Lys локализована в высококонсервативном 2В-сегменте α -спирали белка десмина, в IF-последовательности, включающей аминокислоты ⁴⁰²YRKLLLEGEE⁴¹⁰ [11]. Имеются данные, что эта область белка является ключевой для димеризации десмина [11]. Известны несколько десятков мутаций, затрагивающих 2В-сегмент α -спирали десмина, и все они приводят к прогрессирующему поражению сердечной мышцы.

Ремоделирование миокарда при этих мутациях чаще всего развивается по типу дилатации или рестриктивной дисфункции. Средний возраст манифестации составляет 20–40 лет, что на десятилетие выше приведенного здесь клинического

наблюдения. Мы полагаем, что фактором, существенно сместившим сроки манифестации заболевания, мог быть миокардит. Кроме высокой частоты миокардита, для десмин-ассоциированных кардиомиопатий характерны прогрессирующие нарушения проводимости – от минимально выраженных атриовентрикулярных блокад до полной поперечной блокады сердца, а также наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца [7]. Как известно, ДКМП имеет прогрессирующее течение и в долгосрочной перспективе требует выполнения ортотопической трансплантации сердца. В целом пациенты с кардиомиопатиями, вызванными мутациями в генах *DES*, *LMNA*, *PLN*, *RBM20*, *FLNC* и *SCN5A*, имеют еще более серьезный прогноз и нуждаются во взвешенной оценке риска внезапной сердечной смерти и в своевременных профилактических мероприятиях [7].

Специфического лечения десминопатий пока не разработано. Активно ведутся исследования в области геномного редактирования *DES*-ассоциированных заболеваний, однако все они еще находятся на стадии экспериментальных разработок [8]. Своевременная диагностика десминопатий позволяет спланировать долгосрочную схему ведения таких пациентов, а также провести семейную ДНК-диагностику и оказать помощь в принятии репродуктивных решений.

Заключение

Данный случай демонстрирует результат мутации *de novo* в гене *DES* (p.Glu410Lys), когда на фоне «генетической платформы» в виде неполноценного структурного белка миокарда (десминопатия) инфекционный миокардит стал триггерным фактором, запустившим реализацию ДКМП. Представленное клиническое наблюдение ребенка 11 лет служит наглядным примером трансформации миокардита в ДКМП, когда тяжелое течение заболевания и отсутствие динамики в восстановлении систолической функции ЛЖ должны навести специалиста на мысль о возможном существовании первичной, генетически обусловленной патологии сердца. Возможность правильной верификации диагноза была обеспечена своевременным молекулярно-генетическим обследованием, что подчеркивает важность последнего в каждом случае тяжелого миокардита с гипоконтрактильностью миокарда. Уточнение генетической этиологии позволит составить стратегию дальнейшего наблюдения не только конкретного пациента, но и всей семьи, осуществить необходимые вмешательства для замедления прогрессирования заболевания, а при планировании следующей беременности провести пренатальную диагностику плода с поиском соответствующей мутации.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с миокардитами. Москва : Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России (утв. Минздравом России), 2015.
2. Pettit M.A., Koefman A., Foran M. Myocarditis // *Pediatr. Emerg. Care*. 2014. Vol. 30, N 11. P. 832–835; quiz P. 836–838.
3. Suthar D., Dodd D.A., Godown J. Identifying non-invasive tools to distinguish acute myocarditis from dilated cardiomyopathy in children // *Pediatr. Cardiol*. 2018. Vol. 39, N 6. P. 1134–1138.
4. Заключенная Е.В., Букаева А.А., Шестак А.Г., Поляк М.Е., Благова О.В., Мершина Е.А. и др. Дилатационная кардиомиопатия: разнообразие генетических причин и стратегия ДНК-диагностики // *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2019. Т. 7, № 3. С. 44–53.
5. Brown E.E., McMillan K.N., Halushka M.K., Ravekes W.J., Knight M., Crosson J.E. et al. Genetic aetiologies should be considered in paediatric cases of acute heart failure presumed to be myocarditis // *Cardiol. Young*. 2019. Vol. 29, N 7. P. 917–921.
6. Belkaya S., Kontorovich A.R., Byun M., Mulero-Navarro S., Bajolle F., Cobat A. et al. Autosomal recessive cardiomyopathy presenting as acute myocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017. Vol. 69, N 13. P. 1653–1665.
7. Bondue A., Arbustini E., Bianco A. et al. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology // *Cardiovasc. Res*. 2018. Vol. 114, N 10. P. 1287–1303. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy122>
8. Zaklyazminskaya E., Mikhailov V., Bukaeva A. et al. Low mutation rate in the TTN gene in paediatric patients with dilated cardiomyopathy – a pilot study // *Sci. Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. Article ID 16409. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52911-1>
9. Кочергин-Никитский К.С., Заключенная Е.В., Лавров А.В., Смирнихина С.А. Кардиомиопатии, ассоциированные с мутациями гена десмина: молекулярный патогенез и генотерапевтические подходы // *Альманах клинической медицины*. 2019. Т. 47, № 7. С. 603–613.
10. Алиева И.Б., Узбеков Р.Э. Цитоскелет – современный взгляд на архитектуру клетки // *Природа*. 2012. № 10. С. 16–23.
11. Goldfarb L.G., Dalakas M.C. Tragedy in a heartbeat: malfunctioning desmin causes skeletal and cardiac muscle disease [published correction appears in *J. Clin. Invest*. 2011. Vol. 121, N 1. P. 455] // *J. Clin. Invest*. 2009. Vol. 119, N 7. P. 1806–1813. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI38027>

References

1. Federal clinical guidelines for providing medical care to children with myocarditis. Moscow: Soyuz peditrov Rossii, Assotsiatsiya detskikh kardiologov Rossii, 2015. (in Russian)
2. Pettit M.A., Koefman A., Foran M. Myocarditis. *Pediatr Emerg Care*. 2014; 30 (11): 832–5; quiz 836–8.
3. Suthar D., Dodd D.A., Godown J. Identifying non-invasive tools to distinguish acute myocarditis from dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiol*. 2018; 39 (6): 1134–8.
4. Zaklyazminskaya E.V., Bukaeva A.A., Shestak A.G., Polyak M.E., Blagova O.V., Mershinina E.A., et al. Dilated cardiomyopathy: a variety of genetic causes and a strategy for DNA diagnostics. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya* [Clinical and Experimental Surgery]. 2019; 7 (3): 44–53. (in Russian)
5. Brown E.E., McMillan K.N., Halushka M.K., Ravekes W.J., Knight M., Crosson J.E., et al. Genetic aetiologies should be considered in paediatric cases of acute heart failure presumed to be myocarditis. *Cardiol Young*. 2019; 29 (7): 917–21.
6. Belkaya S., Kontorovich A.R., Byun M., Mulero-Navarro S., Bajolle F., Cobat A., et al. Autosomal recessive cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (13): 1653–65.
7. Bondue A., Arbustini E., Bianco A., et al. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2018; 114 (10): 1287–303. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy122>
8. Zaklyazminskaya E., Mikhailov V., Bukaeva A., et al. Low mutation rate in the TTN gene in paediatric patients with dilated cardiomyopathy – a pilot study. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 16409. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52911-1>
9. Kochergin-Nikitskiy K.S., Zaklyaz'minskaya E.V., Lavrov A.V., Smirnikhina S.A. Cardiomyopathies associated with desmin gene mutations: molecular pathogenesis and gene therapy approaches. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2019; 47 (7): 603–13. (in Russian)
10. Alieva I.B., Uzbekov R.E. The cytoskeleton – a modern view of the architecture of the cells. *Priroda* [Nature]. 2012; (10): 16–23. (in Russian)
11. Goldfarb L.G., Dalakas M.C. Tragedy in a heartbeat: malfunctioning desmin causes skeletal and cardiac muscle disease [published correction appears in *J. Clin. Invest*. 2011. Vol. 121, N 1. P. 455]. *J Clin Invest*. 2009; 119 (7): 1806–13. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI38027>