НЕКЛАССИФИЦИРУЕМАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В РАМКАХ МОНОГЕННЫХ СИНДРОМОВ И ХРОМОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

© Сдвигова Наталия Андреевна, Басаргина Елена Николаевна, Гандаева Лейла Ахатовна, Деревнина Юлия Владимировна, Савостьянов Кирилл Викторович, Журкова Наталия Вячеславовна

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства Здравоохранения Российской Федерации 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1. E-mail: sdvigova-natalya@yandex.ru

Ключевые слова: кардиомиопатия; некомпактный миокард; дети; диагностика; генетика.

Введение. К неклассифицируемой кардиомиопатии (КМП) в настоящее время относится некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ), являющийся формой генетически гетерогенной КМП с наличием двухслойной структуры миокарда (внутреннего некомпактного и лежащего под ним компактного слоя). Клинические проявления варьируют и включают в себя как асимптомное течение, так и выраженную хроническую сердечную недостаточность, развитие жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти (ВСС). НМЛЖ может быть как самостоятельным заболеванием, так и входить в состав различных синдромов.

Целью исследования являлось установление генетического диагноза у пациентов с НМЛЖ в рамках моногенных синдромов и хромосомных заболеваний.

Методы: всем пациентам проводился анализ семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и ВСС; клинический осмотр с оценкой стигм дидэмбриогенеза; общеклинические методы исследования; эхокардиография с доплерографией (ЭХО-КГ); электрокардиография; суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру. По результатам вышеизложенных методов исследований выбирался метод молекулярно-генетического анализа: первой группе пациентов проведено исследование методом прямого автоматического секвенирования всех кодирующих экзонов, а также прилегающих интронных областей гена TAZ; второй группе — наиболее часто встречающихся микроделеций и микродупликаций методом хромосомного микроматричного анализа.

Результаты. В первую группу пациентов были включены 4 мальчика в возрасте от 5 до 27 месяцев (средний возраст — 12 месяцев) с отягощенным семейным анамнезом (в 1 случае — у старшего брата, умершего в возрасте 1 года — НМЛЖ; в двух случаях — пробанды являлись двоюродными братьями, при обследовании выявлен дилатационный фенотип некомпактной кардиомиопатии; в 1 случае — по материнской линии случаи ВСС мальчиков до 1 года). По данным клинического анализа крови обращала на себя внимание выраженная нейтропения (средний уровень нейтрофилов составил 0,51*109/л), клинически — выраженная мышечная гипотония, задержка моторного развития, сложности с введением прикорма (поперхивания). По данным ЭХО-КГ в 3 случаях выявлен НМЛЖ с дилатацией левого желудочка, в 1 случае — изолированный НМЛЖ. Клинически заподозрен синдром Барта, проведено исследование методом прямого автоматического секвенирования всех кодирующих экзонов, а также прилегающих интронных областей гена TAZ: у двух родственных пробандов — в экзоне 02 делеция c.208del в гемизиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания p.E70Sfs*31. В двух других случаях в интроне 03 — нуклеотидная замена c.338+1G>A в гемизиготном состоянии, которая может приводить к нарушению сплайсинга; и в экзоне 02 гена TAZ — нуклеотидная замена c.275A>G в гемизиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене p.D92G. Все выявленные нуклеотидные замены ранее не описаны, по данным компьютерного анализа (Alamut Visual, версия 2.10) являются патогенными.

Во вторую группу пациентов было включено 5 детей (3 девочки, 2 мальчика) в возрасте от 2 до 96 месяцев (средний возраст составил 33,6 месяцев). По данным предоставленной медицинской документации, опроса семейный анамнез по ССЗ не отягощен. ЭХО-КГ в 3 случаях выявлено сочетание дилатационного фе-

нотипа кардиомиопатии с НМЛЖ, в 2 случаях — изолированный НМЛЖ. По результатам клинического осмотра — множественные стигмы дизэмбриогенеза: относительная брахидактилия, широкие терминальные фаланги пальцев, изменение дерматоглифики на ладонях, широкий кончик носа и переносье, выступающий лоб, относительная гипоплазия средней трети лица, глубокопосаженные глаза, узкие глазные щели, диспластичные, низкопосаженные ушные раковины, задержка психо-моторного развития, у 3 из 5 детей — судороги. При обследовании гормонального профиля — гипотиреоз. Методом молекулярно-цитогенетического исследования с использованием микроматриц высокой плотности проведен анализ геномной ДНК, в хромосомной области 1p36 обнаружены делеции разной протяженности.

Выводы. Установление молекулярно-генетического диагноза позволяет проводить полноценное медико-генетическое консультирование семей по вопросам последующих беременностей, а также обеспечить комплексное наблюдение за пациентами с привлечением специалистов разного профиля для своевременного лечения сопутствующих патологий и состояний (неврологов, ортопедов, диетологов, гематологов, эндокринологов).