

Фетисова  
Светлана Григорьевна

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ С ДЕБЮТОМ ДО 1 ГОДА

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Васичкина Елена Сергеевна** – доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Басаргина Елена Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста, главный научный сотрудник.

**Балыкова Лариса Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», администрация, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины; кафедра педиатрии, профессор.

**Ведущая организация**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Захита состоится 15 октября 2025 года в 15:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу, (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru))

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),  
кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одним из наиболее распространённых генетически детерминированных заболеваний сердца (Ommen S. R. et al., 2024). Частота встречаемости в разных возрастных группах варьируется от 1:500 до 1:200, показатель ежегодной заболеваемости у детей составляет 0,24-0,47 на 100 000 человек (Габрусенко С. А. и др., 2020).

Для дебюта ГКМП характерно три возрастных пика, два из которых приходятся на детский возраст, а именно первый год жизни и подростковый период (Marston N. A. et al., 2021). При этом, клиническая картина, естественное течение и прогноз различаются у пациентов раннего возраста, подростков и взрослых пациентов. Так, для гипертрофии миокарда с дебютом на первом году жизни характерна высокая частота встречаемости синдромальных форм и нейромышечных заболеваний, при которых смертность выше в 2-3 раза (Chan W. et al., 2022; Stegeman R. et al., 2021).

Кроме того, отмечается немалая представленность саркомерной формы ГКМП у пациентов с ранним дебютом заболевания, что ранее считалось нетипичным для данной возрастной группы (Marston N. A. et al., 2021). Рядом авторов подчеркнуто, что заболевание в данной когорте характеризуется относительно стабильным течением в раннем возрасте и увеличением неблагоприятных событий с возрастом (Norrish G. et al., 2021; Norrish G. et al., 2023).

Принимая во внимание высокую летальность у пациентов с дебютом ГКМП на первом году жизни, ведется активный поиск факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением заболевания (Norrish G. et al., 2021). Детальное понимание причин смертности, специфичных для конкретной этиологии гипертрофии миокарда, а также частоты неблагоприятных исходов, позволит применять более индивидуализированные подходы к лечению пациентов с ГКМП.

На сегодня данные исследования имеют ряд значимых ограничений, которые касаются отсутствия широкой доступности молекулярно-генетических исследований, согласованных критериев дифференциальной диагностики фенокопий ГКМП, а также фенотип-генотипических корреляций, имеющих важнейшее значение не только для стратификации риска, оценки прогноза, но и для формирования оптимальной стратегии лечения.

В рамках данной работы изучались особенности течения и исходы ГКМП у детей с дебютом заболевания на первом году жизни. У всех пациентов, включенных в исследование, проведено комплексное углубленное общесоматическое обследование и молекулярно-генетическая диагностика с использованием различных таргетных панелей и полноэкзомного секвенирования, что позволило выделить группы и проанализировать течение и исходы заболевания в зависимости от этиологического фактора.

### **Цель исследования**

Изучить клинические, молекулярно-генетические и гемодинамические особенности гипертрофической кардиомиопатии у детей с дебютом на первом году жизни для разработки программы ранней диагностики и плана наблюдения.

### **Задачи исследования**

1. Представить клиническую характеристику и особенности течения перинатального периода пациентов с дебютом гипертрофической кардиомиопатии на первом году жизни.
2. Изучить особенности течения заболевания с учетом анамнеза, результатов клинико-инструментального обследования, а также данных молекулярно-генетического исследования.
3. Установить предикторы неблагоприятного течения и прогноза гипертрофической кардиомиопатии в зависимости от этиологии.

4. Разработать программу ранней диагностики и план наблюдения у пациентов с гипертрофической кардиомиопатии, манифестирующей на первом году жизни.

### **Научная новизна работы**

Впервые представлена комплексная оценка перинатального периода, клинической картины и структуры гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни в одном центре на большой выборке пациентов.

Установлены факторы, связанные с неблагоприятным течением заболевания и прогнозом, к которым относятся этиология, степень гипертрофии левого желудочка, класс сердечной недостаточности, уровень тропонина I и N-концевого пропептида мозгового натрийуретического пептида.

Впервые описаны клинические особенности и течение заболевания у детей с мутациями в генах цитоскелета и Z-дисках.

Впервые установлена роль мутаций в генах ROBO4, KMT2D, а также генов, кодирующих ионные каналы (RYR2) как потенциально причинных для гипертрофической кардиомиопатии с ранней манифестацией, что подчеркивает необходимость переоценки роли генов в развитии гипертрофии миокарда.

Впервые показана роль гипертрофии правого желудочка как фактора, ассоциированного с неблагоприятным течением гипертрофической кардиомиопатии у детей с дебютом на первом году жизни.

Получены новые данные о взаимосвязи летальности и выживаемости в зависимости от этиологии гипертрофии миокарда.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Охарактеризованы клинические особенности и варианты течения гипертрофической кардиомиопатии у детей с дебютом на первом году жизни в зависимости от этиологического фактора. Обнаружена высокая частота внутриутробной манифестации заболевания, в особенности у пациентов с РАСопатиями. Показана высокая встречаемость синдромальных форм гипертрофической кардиомиопатии, а также мутаций в генах саркомерных белков. Продемонстрировано преобладание вариантов в гене MYH7 для саркомерной формы гипертрофической кардиомиопатии, в генах RAF1 и PTPN11 для РАСопатий.

Установлено, что основной причиной смертности у детей с дебютом гипертрофической кардиомиопатии на первом году жизни является прогрессирование сердечной недостаточности. У детей с врожденными нарушениями метаболизма, РАСопатиями возникновение неблагоприятных событий происходит в более раннем возрасте.

Установление этиологии гипертрофии миокарда на ранних этапах развития заболевания, позволяет провести стратификацию риска неблагоприятного исхода и сформировать персонифицированный диагностический и терапевтический подход к конкретному пациенту.

### **Методология и методы исследования**

Проведено наблюдательное аналитическое комбинированное (ретроспективное и проспективное) одноцентровое неинтервенционное исследование в соответствии с положениями Хельсинкской декларации.

В исследуемую группу вошли пациенты с манифестацией гипертрофической кардиомиопатии в возрасте до 1 года, проходившие обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2011 по 2024 годы. Главным критерием включения было утолщение миокарда левого желудочка в любом из сегментов в конце диастолы, превышающее 2,0 стандартных отклонения ( $>2,0$  z-критерия). Дети с врожденными пороками сердца, которые могли бы привести только к вторичной гипертрофии миокарда наблюдаемой

степени, были исключены из исследования. Также в исследование не вошли пациенты от матерей с гестационным сахарным диабетом.

Клинические данные включали сведения анамнеза, данные физикального обследования, наличие сопутствующей патологии, темпы физического развития в различные возрастные периоды. Биохимические тесты проводились с акцентом на следующие лабораторные параметры: аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-МВ, лактатдегидрогеназа, тропонин I и N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида. Эхокардиография выполнялась у всех детей по стандартным протоколам. 27 пациентам проведена магнитно-резонансная томография 11 детям — мультиспиральная компьютерная томография. Всем пациентам выполнено молекулярно-генетическое исследование с использованием целевых панелей генов, которые включали 172 и 39 генов, ассоциированных с развитием гипертрофической кардиомиопатии. 13 пациентам было проведено полноэкзомное секвенирование генома в связи с отрицательными результатами по данным целевых панелей генов. Определение причинной роли выявленных генетических вариантов проводилось в соответствии с классификацией Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG). Все описанные генетические варианты были проверены с помощью секвенирования по Сэнгеру.

Первичными конечными точками исследования были смерть от всех причин или трансплантация сердца. Вторичными - внезапная сердечная смерть, установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, миоэктомия и неустойчивая желудочковая тахикардия.

Статистическая оценка проведена с использованием критерия Шапиро-Уилка (нормальность распределения), Х<sup>2</sup>-критерий Пирсона (категориальные признаки) с поправкой Йетса, Критерий Краскелла-Уоллиса (количественный признак, если групп > 2), U критерий Мана-Уитни (если групп 2). Выживаемость оценивалась с помощью анализа Каплана-Майера.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Гипертрофическая кардиомиопатия с дебютом на 1 году жизни характеризуется высокой распространностью несаркомерных причин заболевания (70,6% по сравнению с 29,4% для саркомерных причин). Среди фенокопий преобладали РАСопатии, а также врожденные нарушения метаболизма, которые характеризовались более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. У 38% пациентов гипертрофия миокарда была диагностирована внутриутробно или в первый день после рождения, преимущественно при РАС-ассоциированной и саркомерной формах гипертрофической кардиомиопатии. В раннем неонатальном периоде у 36,8% детей с РАСопатиями отмечались различные дыхательные нарушения, при этом все дети имели синдром Нунан.
2. У пациентов с фенокопиями (РАСопатии, врожденные нарушения метаболизма) определены характерные кардиальные и системные особенности, которые позволяют заподозрить этиологический фактор гипертрофии миокарда до получения результатов генетического исследования.
3. Общая летальность в группе пациентов с дебютом заболевания на первом году жизни составила 16,2%. Медиана возраста на момент летального исхода - 2 года. 1-летняя выживаемость от всех причин смерти в когорте составила 92,7%, а 5-летняя выживаемость – 88,2%. Наиболее высокий уровень летальности характерен для пациентов с РАСопатиями и врожденными нарушениями метаболизма, критическим периодом для которых являются первые 2 года жизни. Для саркомерной формы гипертрофической кардиомиопатии, мутаций в генах цитоскелета и Z-дисков, а также у детей с гипертрофией миокарда без мутаций, характерно более благоприятное течение заболевания в первые 5 лет жизни. К факторам риска неблагоприятного исхода заболевания по данным нашего исследования относятся хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса, толщина задней стенки левого желудочка >10 Z-score, уровень тропонина I >0,03 нг/мл и N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида >3000 пг/мл, а также наличие гипертрофии миокарда правого желудочка.

## **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов, аналитических выводов и практических рекомендаций обеспечена правильной методологией исследования, использованием современных и апробированных методов лабораторной, генетической и инструментальной диагностики, формулированием рабочей гипотезы и расчётом размера выборки и типа распределения данных, мощности используемых критериев, для избежания ошибки первого и второго рода.

Результаты диссертационного исследования представлены в качестве докладов на Всероссийских и международных научных конференциях, съездах и конгрессах.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, учебный процесс на кафедре перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, в лечебно-диагностический процесс СПб ГБУЗ «Детская городская больница №2 святой Марии Магдалины», СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий». Полученные данные положены в основу алгоритма дифференциированного подхода к использованию таргетных панелей для генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии в зависимости от возраста дебюта заболевания.

### **Личный вклад автора в диссертационное исследование**

Автор создавал дизайн исследования, изучил опубликованную литературу по теме диссертационной работы. Автор осуществлял набор участников исследования, проанализировал особенности течения гипертрофической кардиомиопатии у детей с дебютом на первом году жизни. Проводил статистическую обработку полученных данных и их аналитическую оценку. Весь материал, представленный в диссертации, описан автором, все выводы и практические рекомендации основаны на полученных результатах.

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 7 полнотекстовых печатных работ как в отечественных, так и в зарубежных изданиях, из них 4 включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 1 статья, входящая в базу данных Scopus.

Получено свидетельство о государственной регистрации Базы Данных №2021621296 от 18.06.2021 «Регистр пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста и включает в себя введение, 4 главы - обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждения, а также заключение, выводы диссертационного исследования, практические рекомендации, список сокращений и использованной литературы. Текст диссертации дополнен 24 таблицами и 30 рисунками, 2 описания клинических случаев. В списке литературы указаны 187 источников, из них 10 отечественных и 177 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Проведено наблюдательное аналитическое комбинированное (ретроспективное и проспективное) одноцентровое неинтервенционное исследование. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией. Поскольку в ходе диссертационного исследования проводился анализ клинических данных по истории болезни пациентов без дополнительных визитов, использование информированного согласия не требовалось (согласно выписке №0301-23 из протокола заседания этического комитета № 01-23 от 23 января 2023 года).

В исследование включены 68 пациентов в возрасте до 18 лет с установленным диагнозом ГКМП, дебютировавшей в возрасте до 1 года жизни, которые проходили обследование и лечение на базе отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период 2021-2024 гг. Критерии исключения из исследования: пациенты в возрасте старше 18 лет; пациенты с дебютом ГКМП старше 1 года; дети с врождёнными пороками сердца (ВПС) (например, аортальный стеноз) и состояниями (гестационный сахарный диабет у матерей, гиперинсулинизм), способными вызывать исключительно вторичную гипертрофию миокарда. Длительность наблюдения составила 7,7 [2,0;15,0] лет. Дизайн исследований представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

Комплексное обследование пациентов включало изучение анамнеза жизни, заболевания и семейного анамнеза, сбор жалоб, оценку физического развития, клинических проявлений, анализ лабораторных и инструментальных данных, а также оценку характера течения заболевания и его исходов. Изучение анамнеза жизни включало в себя оценку течения беременности и родов у матери, антропометрические данные и состояние ребенка при рождении. Также проводилась оценка течения неонatalного периода и развитие ребенка на первом году жизни, уровень физического развития и перенесенные заболевания.

В качестве соответствия физического развития мы использовали показатель стандартного отклонения роста и веса (SDS) в сравнении с нормативными данными Всемирной организации здравоохранения.

При изучении анамнеза заболевания основное внимание уделялось срокам появления и динамике гипертрофии миокарда, а также семейному анамнезу с построением генеалогической карты при подозрении на семейный вариант. Проводилась оценка клинических проявлений и жалоб пациентов.

Лабораторное обследование включало биохимический анализ крови: аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа-МВ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), тропонина I и Натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид (NT-proBNP). Выбор данных показателей обоснован их значимостью для диагностики кардиомиопатий, лизосомных болезней накопления и митохондриальных нарушений. Тропонин I и NT-proBNP использовались как специфичные маркеры повреждения миокарда и прогрессирования СН. Оценивались частота превышения референсных значений и абсолютные уровни показателей.

Проводилось комплексное инструментальное обследование: поверхностная электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ) с допплерографией, магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием (по показаниям и при отсутствии ограничений), компьютерная томография сердца (по показаниям и при отсутствии ограничений), молекулярно-генетическое исследование.

При анализе ЭКГ и СМЭКГ анализировались следующие параметры: основной водитель ритма сердца, среднесуточные характеристики частоты сердечных сокращений, нарушения ритма и проводимости, а также наличие признаков синдрома WPW. Помимо этого, акцент уделялся нарушением процессов реполяризации, в том числе наличие ишемических изменений.

ЭХОКГ выполнялась согласно стандартному протоколу Американского общества эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI). Для каждого пациента измерялись следующие параметры: толщина миокарда в конце диастолы (межжелудочковая перегородка (МЖП), задняя стенка ЛЖ (ЗС ЛЖ), передняя стенка правого желудочка (ПЖ), размеры камер сердца и магистральных сосудов Z, функциональные параметры (фракция выброса ЛЖ, диастолическая функция, градиент давления в выходном тракте ЛЖ (ВТ ЛЖ), передне-sistолическое движение передней створки митрального клапана (МК), скоростные показатели клапанов) и морфологические особенности структур сердца (аномалии клапанов и подклапанного аппарата). Для более точной интерпретации данных у детей с ГКМП все измеренные параметры оценивались как в абсолютных значениях, так и в виде стандартизованных показателей – Z-Score.

Генетическое исследование было проведено с использованием целевых таргетных панелей из 172 и 39 генов, связанных с кардиомиопатиями и другими генетически детерминированными заболеваниями сердца и скелетной мускулатуры. В случае, если целевое секвенирование не приводило к идентификации причинных генов, пациенту проводилось полноэкзонное секвенирование. Все интересующие варианты были классифицированы в соответствии с критериями Американского коллежа медицинской генетики и геномики 2015 года (ACMG). На основании полученных результатов было определено шесть групп, в зависимости от этиологического фактора: дети с саркомерной формой ГКМП ( $n=20$ ), РАСопатии (мутации в генах RAS-MAPK сигнального пути) ( $n=20$ ), дети с мутациями в генах белков цитоскелета и Z-дисков ( $n=5$ ), врожденные нарушения метаболизма (болезни накопления, врожденные митохондриальные патологии) ( $n=7$ ), мутации в генах белков ионных каналов ( $n=3$ ), а также пациенты, у которых причина гипертрофии не была идентифицирована ( $n=13$ ).

В ходе дальнейшего динамического наблюдения за пациентами проводилась оценка динамики заболевания и регистрация исходов. Первичными конечными точками считались смерть от всех причин, трансплантация сердца. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), миоэктомия и неустойчивая желудочковая тахикардия (НУЖТ) рассматривались как вторичные точки. Был проведен дополнительный анализ между группами детей, которые

скончались, и теми, кто выжил, с целью поиска факторов, связанных с риском летального исхода.

Статистический анализ выполнялся в MedCalc: нормальность распределения проверялась критерием Шапиро-Уилка, для количественных данных применялись параметрические (t-критерий Стьюдента) или непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса), для категориальных – критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса или точный тест Фишера. При множественных сравнениях использовалась коррекция Холма для предотвращения ошибок первого рода. Пропущенные данные (<5%) исключались. Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Мейера и регрессии Кокса с оценкой мультиколлинеарности по коэффициенту Спирмена ( $rs > 0,7$ ). Разработана ранговая шкала риска на основе значимых предикторов (HR, 95% CI,  $p < 0,05$ ), валидированная методами бутстрэппинга и ROC-анализа. Данные представлены как среднее  $\pm$  SD или медиана (IQR).

## Результаты исследований

### Клиническая характеристика группы

В исследование включено 68 детей с дебютом ГКМП на первом году жизни. Среди них 42 (61,8%) мальчика, 26 (38,2%) девочек. Медиана возраста дебюта заболевания составила 2,5 [0;9] месяца. Длительность наблюдения составила 7,7 [2,0;15,0] лет. У 26 (38,2%) пациентов гипертрофия миокарда была диагностирована внутриутробно или в первый день после рождения, а у 42 (61,8%) детей после первого месяца жизни. Семейные формы ГКМП наблюдались у 12 (17,6%) пациентов. Случаи внезапной сердечной смерти (ВСС) среди близких родственников были отмечены в 8 (11,8%) семьях.

У 22 (32,4%) детей была диагностирована обструктивная форма ГКМП. Почти у половины пациентов ( $n=31$ ; 45,6%) наблюдалась бивентрикулярная гипертрофия миокарда.

При первичном комплексном обследовании симптомы сердечной недостаточности (СН) были выявлены практически у половины пациентов ( $n=33$ ; 48,5%). Наиболее распространенными жалобами были одышка, быстрая утомляемость, а также отставание в физическом развитии. Синкопальные состояния отмечены у 5 (7,4%) детей. Так, одышка была зарегистрирована у 31 (46,0%) ребенка, в то время как родители 25 (36,8%) детей сообщали о быстрой утомляемости, которая проявлялась при кормлении или в процессе ползания и ходьбы. Низкие темпы прибавок в весе и росте отмечены у 17 (25,0%) пациентов. Подробная характеристика жалоб представлена на Рисунке 2.

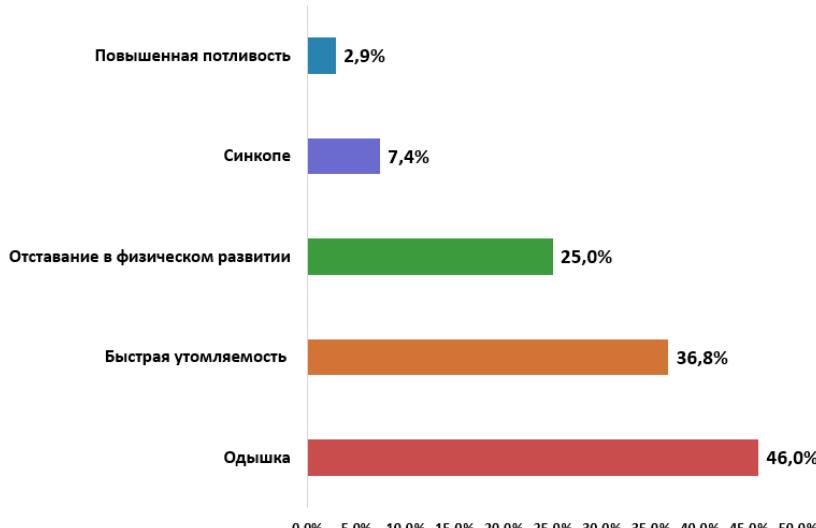


Рисунок 2 - Клинические проявления гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с дебютом заболевания на первом году жизни

Основным функциональным классом хронической СН (ХСН) был II, который установлен у 57 (83,8%) детей. Класс ХСН I наблюдался у 4 (5,8%) детей. ХСН более второго функционального класса была диагностирована у 7 (10,2%) пациентов и была связана с наличием как минимум трех симптомов СН. Признаки гепатомегалии отмечались у 15 (22,1%) пациентов, периферические отёки имели 5 (7,3%) пациентов.

В исследуемой группе пациентов было уделено особое внимание оценке физического развития. Согласно стандартам Всемирной организации здравоохранения задержка физического развития была выявлена у 19 (27,9%) детей с медианой SDS роста -2,60 [-3,17;-2,02] против 0,55 [-0,14;1,56] у детей без отставания в физическом развитии. Дефицит массы тела относительно роста был выявлен у 11 (16,2%) детей с медианой SDS веса -3,34 [-3,73;-2,3], в остальной выборке 0,27 [-0,89;1,08]. Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в темпах физического развития между детьми с внутриутробным и постнатальным дебютом ГКМП. ГКМП с дебютом на первом году жизни характеризуется ранним появлением симптомов и признаков СН.

### **Характеристика перинатального анамнеза обследуемой группы**

В изучаемой группе отягощенный акушерско-гинекологический анамнез отмечен у 52 (76,5%) матерей. Наиболее часто период беременности осложнялся анемией, которая наблюдалась у 17 (25,0%) матерей, а также угрозой прерывания беременности у 15 (22,1%) матерей. Инфекционные осложнения были зарегистрированы у 8 (11,7%) матерей. Осложнения в виде преэклампсии или эклампсии были отмечены у 5 (7,4%) матерей. Внутриутробный дебют был зарегистрирован у 26 (38,2%) детей с медианой выявления 30 [24;33] недель, что указывает на высокую частоту выявления гипертрофии ЛЖ при третьем УЗИ скрининге во время беременности.

Были изучены и сопоставлены особенности перинатального периода в группах с внутриутробным и постнатальным дебютом гипертрофии миокарда. Дети с внутриутробным дебютом ГКМП не имели статистически значимых отличий по частоте преждевременных родов, оценке по шкале Апгар, массе и росту при рождении по сравнению с детьми с более поздней манифестацией заболевания. Подробная сравнительная характеристика представлена в Таблице 1. Таблица 1 – Сравнительная характеристика течения перинатального периода в группах с внутриутробным и постнатальным (на первом году жизни) дебютом гипертрофической кардиомиопатии.

Признак	Внутриутробный дебют (n=26)	Постнатальный дебют (n=42)	p
Доношенность, абс (%)	19 (73,15%)	28 (73,7%)	0,95
Семейная форма ГКМП, абс (%)	4 (15,4%)	8 (19,1%)	0,7
Оценка по Апгар на 1 минуте, МЕ [ИКР]	7,0 [7,0;8,0]	7,0 [6,0;8,0]	0,72
Масса при рождении, г, МЕ [ИКР]	3600,0 [2520,0;4240,0]	3350,0 [2702,0;3637,5]	0,12
Рост при рождении, см, МЕ [ИКР]	53,0 [46,0;55,0]	51,0 [49,0;53,0]	0,2
Пол, мужской, абс (%)	13,0 (50,0%)	28,0 (68,3%)	0,13

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ИКР - размах интерквантильный, МЕ- медиана.р – уровень статистической значимости

### **Сопутствующая патология, выявленная в периоде новорожденности**

Врождённые пороки развития органов и систем в целом по группе при рождении были диагностированы у 31 (45,6%) ребёнка. Наиболее часто отмечены ВПС (n=16; 23,5%), среди которых преобладают клапанный стеноз легочной артерии, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки. Различные патологии нервной системы выявлены у 9 (13,2%) детей и представлены вентрикулодилатацией, сенсорной тугоухостью и частичной атрофией зрительных нервов. Аномалии мочевыделительной системы отмечены у 8,8% (n=6) пациентов и

включают врожденную пиелоэктазию, подковообразную почку и крипторхизм. Стигмы дизэмбриогенеза (низкий лоб, короткая шея, низкое расположение ушных раковин, широкая переносица, гипертелоризм) при рождении были выявлены у 14 (20,5%) пациентов. Достоверной разницы по частоте пороков развития между доношенными и недоношенными детьми, а также в зависимости от дебюта ГКМП не получено.

### **Оценка лабораторных показателей изучаемой группы**

При анализе лабораторных данных акцент был сделан на кардиоспецифических маркерам (КФК-МВ, тропонин I, NT-pro-BNP), а также биохимических параметрах (ЛДГ, АСТ, АЛТ, общий КФК, уровень лактата в крови).

Для показателя NT-pro-BNP рассчитанная медиана составила 2704,1 [248,1;11784,5] нг/мл, повышение показателя было отмечено у 31 ребёнка (45,6%) с медианой 1939,0 [481,9;4924,0] нг/мл. Медиана тропонина I составила 0,017 [0,003;0,092] пг/мл, при этом частота превышения референтных значений составила 22 (32,4%) случая с медианой 0,117 [0,077;0,238] пг/мл. Медиана КФК-МВ составила 35,60 [24,95;47,05] МЕ/мл, повышение показателя отмечено у большей части выборки – 56 (82,4%) ребёнка с медианой 35,6 [31,4;48,9] МЕ/мл.

Среди аминотрансфераз было выявлено, что медиана АЛТ составила 19 [13;25] МЕ/мл, а АСТ 28 [23;35] МЕ/мл. При этом, превышение референтных значений для АЛТ отмечено в 10 случаях (14,7%), медиана 85,5 [42,0;242,0] МЕ/мл), для АСТ в 14 случаях (20,6%), медиана 59,5 [46,0;343,0]. Повышение обоих показателей было выявлено в 8 случаях (11,8%). Медиана уровня КФК составила 117,5 [67,0;172,0] МЕ/мл, с превышением референтных интервалов у 8 пациентов (11,8%) с медианой 447,8 [358,5;594,7] МЕ/мл. Медиана уровня ЛДГ составила 274,5 [222,0;376,0] МЕ/мл. Зарегистрировано 7 (10,3%) случаев гиперферментемии с одновременным повышением КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, что требует дальнейшего уточнения и определения корреляции с этиологией гипертрофии миокарда в данном случае. Уровень лактата в крови определен у 15 пациентов (22,0%), повышение выше нормы отмечено у 4 пациентов (5,9%).

### **Нарушения ритма сердца у детей с дебютом гипертрофической кардиомиопатии на первом году жизни**

Нарушения ритма представлены как суправентрикулярными, так и желудочковыми аритмиями. Суправентрикулярные нарушения ритма в виде предсердной тахикардии зарегистрированы у 3 пациентов с медианой возраста регистрации 5 [3,4;9,1] лет, у 2 детей отмечен синдром WPW, который проявлялся пароксизмальной ортодромной реципрокной тахикардией. Еще у 2 пациентов отмечены критерии феномена WPW. НУЖТ была выявлена у 14,7% (n=10) пациентов, медиана регистрации составила 12 [0,3;12,8] лет. При этом НУЖТ у детей на первом году жизни отмечена у 4 пациентов Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) была зарегистрирована у 27 (39,7%) детей, у 9 (13,2%) детей отмечена парная ЖЭ. Удлинение интервала QT отмечено у 13 (19,1%) пациентов с медианой показателя для всей выборки 426,0 [387,0;460,0] мсек и 466,0 [460,5;488,0] для детей с удлинением QTc. Нарушение атриовентрикулярной проводимости в виде блокады 1 степени были зарегистрированы у 5 (7,4%) детей.

### **Гемодинамические особенности пациентов с гипертрофической кардиомиопатией**

В ходе исследования установлено, что обструктивная форма ГКМП выявлена у 32,4% (n=22) пациентов с медианой градиента на ВТ ЛЖ 77,05 [42,0;100,0] мм рт. ст. Переднесистолическое движение МК диагностировано у 36,7% (n=25) детей. Характерные изменения строения МК и подклапанного аппарата отмечены примерно у трети пациентов (36,8%, n=25) с

ГКМП, дебют которой пришелся на первый год жизни.

Гипертрофия ПЖ была выявлена у 31 (45,6%) ребенка с медианой толщины передней стенки 7,0 [5,9;8,6] мм.

Обструкция на ВТ ПЖ была диагностирована у 14 (20,6%) пациентов. Дилатация ЛП отмечена у 19,1% (n=13) пациентов. Систолическая дисфункция ЛЖ встречалась значительно реже и наблюдалась лишь у 4,4% (n=3) детей. Повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ выявлена в 7,4% (n=5) случаев.

Проведен сравнительный анализ данных анамнеза и клинических особенностей пациентов с обструктивной и необструктивной формами ГКМП (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика течения обструктивной и необструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии.

Признак	Обструктивная форма ГКМП n=22	Необструктивная форма ГКМП n=46	p
Доношенность, абс (%)	13 (59,1%)	34 (73,9%)	0,4
Внутриутробный дебют, абс (%)	10 (45,5%)	16 (34,7%)	0,6
Отставание в физическом развитии, абс (%)	7 (31,8%)	12 (26,1%)	0,4
Жалобы, есть, абс (%)	21 (95,5%)	28 (60,9%)	<b>p&lt;0,05</b>
МЖП, Z-Score ME [ИКР]:	8,36 [5,5;12,2]	7,645 [4,6;12,5]	0,6
ТЗСЛЖ, Z-Score ME [ИКР]:	2,74 [1,12;6,78]	3,2 [1,55;6,06]	0,3
Дилатация ЛП, абс (%)	6 (27,2%)	7 (15,2%)	0,2
Гипертрофия ПЖ, абс (%)	14 (63,6%)	17 (37,0%)	<b>p&lt;0,05</b>
Класс ХСН более 2 ФК, абс (%)	0	7 (15,2%)	<b>p=0,03</b>
Нарушения сердечного ритма, НУЖТ	5 (22,7%)	5 (10,9%)	0,2

Примечание: ГКМП –гипертрофическая кардиомиопатия, ИКР - размах интерквантильный, МЕ- медиана, МЖП – межжелудочковая перегородка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, НУЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия, p – уровень статистической значимости

### **Молекулярно-генетическая характеристика гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни**

Молекулярно-генетическая диагностика была выполнена всем детям с ГКМП, дебютировавшей на первом году жизни (n=68). Было установлено, что у 55 (80,9%) пациентов выявлены патогенные (P), вероятно-патогенные (PL) или варианты неопределенной значимости (VUS), которые с большой долей вероятности могут рассматриваться как причинные факторы заболевания.

Распределение вариантов между саркомерными генами и генами, связанными с RAS-MAPK сигнальным путем, было примерно одинаковым. В частности, у 20 (29,4%) детей были обнаружены 23 варианта в саркомерных генах, включая MYH7 (12 случаев), MYBPC3 (6 случаев), MYH6 (1 случай), ACTC1 (2 случая), MYL2 (1 случай) и MYLK2 (1 случай). Аналогично, 24 варианта в генах, связанных с РАСопатиями, выявлены у 20 (29,4%) детей, среди них PTPN11 (8 случаев), RAF1 (9 случаев), SOS1 (1 случай), MAP2K2 (1 случай), LZTR1 (1 случай), CBL (2 случая), BRAF (1 случай) и RHOD (1 случай). Варианты в генах белков Z-диска и цитоскелета (FLNC (4 случая), LDB3 (1 случай)) были определены у 5 (7,4%) пациентов. Метаболические, митохондриальные и связанные с протеостазом варианты генов были обнаружены у 7 (10,3%) детей, включая PRKAG2 (1 случай), COX10 (1 случай), GAA (2 случая), LAMP2 (1 случай) и ALPK3 (2 случая). У 3 (4,4%) пациентов были выявлены варианты генов, кодирующих ионные каналы, включая RYR2 (2 случая) и ABCC9 (1 случай). Не было выявлено значимых различий в частоте причинных генов при сравнении по половому признаку.

Целевое секвенирование генов не позволило установить определенную генетическую этиологию у 13 (19,1 %) пациентов. В последующем этим пациентам было проведено полноэкзомное секвенирование, которое позволило идентифицировать несколько потенциально значимых вариантов, предположительно связанных с развитием ГКМП (ROBO4, TBX20, OBSCN

и RASD1). Несмотря на применение методов высокопроизводительного секвенирования, у троих пациентов не было выявлено ни одного значимого варианта, ассоцииированного с ГКМП.

На основании полученных результатов было определено шесть групп, в зависимости от этиологического фактора: дети с саркомерной формой ГКМП ( $n=20$ ), РАСопатии (мутации в генах RAS-MAPK сигнального пути) ( $n=20$ ), дети с мутациями в генах белков цитоскелета и Z-дисков ( $n=5$ ), врожденные нарушения метаболизма (болезни накопления, врожденные митохондриальные патологии) ( $n=7$ ), мутации в генах белков ионных каналов ( $n=3$ ), а также пациенты, у которых причина гипертрофии не была идентифицирована ( $n=13$ ). Пациенты с мутациями в генах ионных каналов (менее 5 человек) не включены в сравнительный анализ из-за малой численности группы.

### **Сравнительный анализ основных этиологических групп**

Среди факторов антенатального анамнеза достоверная разница была выявлена по частоте случаев анемии во время беременности у пациентов с врожденными нарушениями метаболизма ( $n=5$ ; 71,4%) ( $p<0,05$ ).

Наиболее часто внутриутробный дебют отмечен у саркомерной ГКМП и РАС-ассоциированной. У половины пациентов из группы РАСопатий наблюдались респираторные нарушения различной степени тяжести ( $p=0,01$ ). Наиболее высокая частота семейных случаев ГКМП отмечена в группе саркомерных мутаций, составив 40% ( $n=8$ ) ( $p<0,005$ ). У пациентов с мутациями в RAS/MAPK сигнальном пути отмечена высокая частота встречаемости врожденных пороков развития органов и систем ( $p=0,002$ ). При этом, более чем у половины пациентов из группы РАСопатий наблюдался клапанный стеноз ЛА ( $p<0,05$ ).

Наиболее частые жалобы — одышка, утомляемость и задержка физического развития — не различались статистически между группами ( $p=0,7$ ). Однако отставание в физическом развитии было значимо чаще у пациентов с нарушениями метаболизма и РАС-ассоциированной ГКМП по сравнению с другими группами ( $p=0,0019$ ).

НУЖТ выявлена у 14,7% ( $n=10$ ) пациентов, чаще всего — у пациентов с РАСопатиями (20%,  $n=4$ ). При саркомерной ГКМП и без мутаций частота НУЖТ составила 15% и 15,39% соответственно, а среди пациентов с нарушениями метаболизма НУЖТ не зарегистрировано ( $p=0,7$ ). Одиночные ЖЭ наблюдались у 50% детей с саркомерной ГКМП и РАСопатиями, 28,6% с нарушениями метаболизма, 40,0% с мутациями цитоскелета и 23,1% без мутаций ( $p=0,6$ ). Парная ЖЭ чаще встречалась при саркомерных мутациях (20%) и нарушениях метаболизма (28,6%), но статистическая значимость не установлена.

Повышение NT-proBNP наблюдалось у 55% пациентов с саркомерной ГКМП, 50% с мутациями в RAS/MAPK-пути, 57,1% с метаболическими нарушениями и 46,2% без мутаций, но не отмечено в группе с мутациями генов цитоскелета ( $p=0,08$ ). Наиболее высокие медианные значения NT-proBNP выявлены у пациентов с метаболическими нарушениями (6580,5 пг/мл), самые низкие — в группе без мутаций (229,9 пг/мл), при этом различия между группами статистически незначимы ( $p=0,11$ ). Наиболее часто повышение тропонина I наблюдалось у пациентов с метаболическими нарушениями (71,4%,  $n=5$ ) и мутациями в Z-дисках (40%,  $n=2$ ), где медианные значения также были выше: 0,118 [0,039;0,200] нг/мл и 0,166 [0,048;0,200] нг/мл соответственно. Различия между группами статистически незначимы ( $p=0,2$ ). Медиана КФК-МВ составила 35,6 [24,95;47,05] МЕ/мл, повышение показателя отмечено у большей части выборки — 56 (82,4%) ребёнка с медианой 35,6 [31,4;48,9] МЕ/мл, различия между группами не достигли статистической значимости ( $p=0,7$ ). Наиболее выраженные повышения трансаминаз наблюдались у пациентов с метаболическими нарушениями: у 71,4% ( $n=5$ ) медиана АЛТ достигла 208,0 [99,5;251,0] МЕ/мл, а АСТ — 354,5 [197,5;564,5] МЕ/мл ( $p=0,002$ ). Медиана КФК составила 117,5 [67;172] МЕ/мл, с повышением у 11,8% пациентов, преимущественно в группе с метаболическими нарушениями (57,1%,  $n=4$ ;  $p=0,008$ ). Гиперферментемия с одновременным повышением КФК, ЛДГ, АСТ и АЛТ отмечена в 10,3% случаев. Уровень лактата был повышен у 5,9% пациентов ( $n=4$  из 15).

Обструкция выводного тракта ЛЖ преобладала в группах саркомерной ГКМП (40%, n=8 из 20) и РАСопатий (50%, n=10 из 20), p=0,04. Передне-систолическое движение створок МК преимущественно отмечено у детей с РАСопатиями и саркомерной ГКМП (в обеих группах (n=10, 50%). При этом, удлинение створок и пролапс МК характерны для РАС-ассоциированной ГКМП (60%, p<0,03). Гипертрофия ПЖ обнаружена у всех детей с метаболическими нарушениями, и у 9 (45%) детей с саркомерной ГКМП, без достижения достоверной разницы между группами (p=0,18). Повышенная трабекулярность ЛЖ выявлена у 15,0% (n=3) пациентов с саркомерной ГКМП. Разницы по частоте дилатации ЛП, систолической дисфункции ЛЖ между группами не отмечено (Таблица 3).

Таблица 3 – Основные эхокардиографические показатели у различных этиологических групп представлены (качественные признаки).

Характеристика	Саркомерные мутации (n=20)	РАСопатии (n=20)	Нарушения обмена веществ (n=7)	Z-дисковые мутации (n=5)	Без мутаций (n=13)	p-значение
Гипертрофия ПЖ, абс (%)	9 (45,0%)	7 (35,0%)	7 (100,0%)	3 (60,0%)	5 (38,5%)	0,18
Дилатация ЛП, абс (%)	4 (20,0%)	4 (20,0%)	2 (28,6%)	0 (0%)	3 (23,1%)	0,8
Обструкция выводного тракта ЛЖ, абс (%)	8 (40,0%)	10 (50,0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (30,8%)	0,04
Систолическая дисфункция ЛЖ, абс (%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,72
Передне-систолическое движение створки митрального клапана (SAM-эффект), абс (%)	10 (50,0%)	10 (50,0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	4 (30,8%)	0,035
Повышенная трабекулярность ЛЖ, абс (%)	3 (15,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,18
Аномалии строения митрального клапана, абс (%)	0	12 (60,0%)	0	0	0	0,03
Z-score ТЗСЛЖ, МЕ [ИКР]	1,4 [0,2;2,9]	3,1 [1,2; 4,2]	10,9 [5,5;15,7]	2,4 [0,1;3,1]	2,3 [1,1; 5,9]	0,004
Z-score МЖП, МЕ [ИКР]	10,1 [5,3;11,9]	6,2 [4,1;10,0]	8,7 [5,3;15,6]	5,1 [4,3;7,2]	5,7 [3,1; 9,3]	0,4

Примечание: ИКР - размах интерквантильный, МЕ- медиана, МЖП – межжелудочковая перегородка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, р – уровень статистической значимости

Наиболее выраженная гипертрофия ЗС ЛЖ (Z-score) отмечена у пациентов с врожденными нарушениями метаболизма, составив медиану 10,9 [5,5;15,7] Z-score. В остальных группах значения были значительно ниже: различия между группами оказались статистически значимыми (p=0,004). Подобной тенденции для Z-score МЖП обнаружено не было.

### Исходы гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни

ИКД был установлен 4 детям с саркомерной ГКМП (23,5%), медиана возраста имплантации составила 15 [9;17] лет. Миоэктомия была проведена 11 детям (16,2%), 5 детям с саркомерной ГКМП, 4 детям из группы РАСопатий, а также по одному ребенку из групп мутаций в генах цитоскелета и без мутаций. Медиана возраста миоэктомии для саркомерных форм составила 13 [9,3;14,0] лет, для РАСопатий – 3,5 [1,4;9,5] года, при этом самый молодой пациент перенес операцию в возрасте 10 месяцев. Летальный исход после оперативного лечения был отмечен у 3 детей (8,3%) в среднем на 10 сутки после операции, два случая зарегистрированы в

группе детей с РАСопатиями. В послеоперационном периоде у 3 пациентов (27,2%) развилась полная АВ блокада, что потребовало срочной имплантации кардиостимулятора. СН, требовавшая длительной инотропной поддержки, наблюдалась у 4 пациентов (36,3%) (Таблица 4).

Таблица 4 - Частота исходов в этиологических группах (n=11)

Характеристики	Всего (n=68) * n (%)	Саркомерные мутации (n=20) n (%)	РАСопатии (n=20) n (%)	Врожденные метаболические заболевания n (%)	Мутации в генах Z- диска (n=5) (%)	Без мутаций (n=13) n (%)	P
Смерть <sup>1</sup>	11 (16,2%)	3 (15,00%)	4 (20,00%)	4 (57,14%)	0 (0%)	0 (0%)	0,001
ВСС	2 (2,9%)	1 (5,00%)	0 (0%)	1 (14,29%)	0 (0%)	0 (0%)	0,3
Прогрессирующая ХСН, в т.ч. после миоэктомии	9 (13,2 %)	2 (10,00%)	4 (20,00%)	3 (42,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0,3
ИКД	4 (5,88%)	4 (20,00%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,6
Миоэктомия	11 (16,2%)	5 (25,00%)	4 (20,00%)	0 (0%)	1 (20,00%)	1 (7,69%)	0,5

Примечание: ВСС - внезапная сердечная смерть, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

Значения р-критерия при попарном сравнении (с корректировкой по методу Холма):

1 Нарушения обмена веществ и саркомерные мутации (p<0,05), Нарушения обмена веществ и дети без мутации (p<0,005)

За период наблюдения, составивший 7,7 [2,0;15] лет зарегистрировано 11 (16,2%) летальных исходов, среди них 3 (15,0%) пациента с саркомерной ГКМП, 4 (20,0%) ребенка из группы РАСопатий и 4 (57,1%) пациентов с врожденными нарушениями метаболизма. Медиана возраста летального исхода пациентов составила 2,0 [0,4;13,0] года. При саркомерной форме ГКМП средний возраст на момент летального исхода составил 14 лет (от 6 до 16 лет). Медиана возраста летального исхода у пациентов с РАСопатиями составила 0,6 [0,3;1,4] лет, а у пациентов с врожденными нарушениями метаболизма – 0,5 [0,3;9,1] лет, разница в наступлении летального исхода достоверно различалась между саркомерной ГКМП и РАСопатиями, а также между врожденными нарушениями метаболизма и саркомерной ГКМП (p<0,05) (Таблица 4).

Основной причиной смерти была прогрессирующая СН, зарегистрированная у 9 (13,2%) детей, из них 3 случая летального исхода в послеоперационном периоде после проведения миоэктомии. Также было отмечено 2 случая ВСС. В целом, 1-летняя выживаемость для смертности от всех причин в когорте составила 92,7% (95% ДИ:95,7–88,9%), а 5-летняя выживаемость составила 88,2% (95% ДИ:91,3–82,7%). Показатели выживаемости в разных этиологических группах демонстрируют заметные различия. При РАСопатиях 1-летняя выживаемость достигает 85,0% (95% ДИ:78,0–92,0%), а 5-летняя — 80,0% (95% ДИ:71–89%). У пациентов с саркомерными мутациями выживаемость составляет 100% как через 1 год, так и через 5 лет. В случае метаболических нарушений 1-летняя выживаемость составляет 71,4% (95% ДИ:40,4–86,2%), 5-летняя — 57,1% (95% ДИ:39,2–75,1%). Пациенты без мутаций, а также с мутациями в генах ионных каналов и в Z-дисках, демонстрируют наилучший прогноз. Логарифмический анализ показывает достоверную разницу кривых выживаемости пациентов с врожденными метаболическими нарушениями по сравнению со всеми другими группами. Согласно анализу Каплана-Майера, группа пациентов с врожденными нарушениями метаболизма характеризуется самой низкой выживаемостью (42,86%) (Рисунок 3).

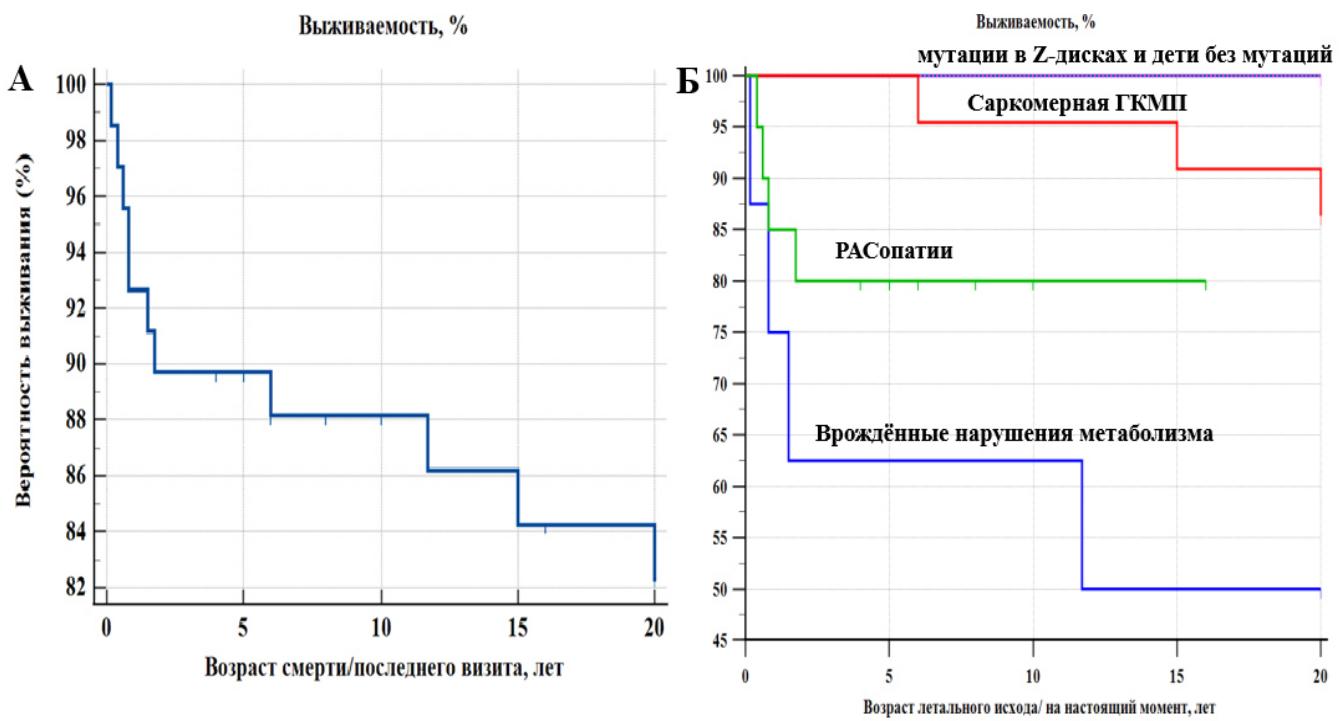


Рисунок 3 - Выживаемость пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с дебютом на первом году жизни

Примечание: А – общая выживаемость, Б – выживаемость по группам;  
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

#### Влияние различных факторов на течение и прогноз гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на 1 году жизни

При сравнении выживших пациентов и детей с летальным исходом установлено, что медиана NT-proBNP была значимо выше у пациентов с неблагоприятным исходом (6538 пг/мл против 696,7 пг/мл,  $p=0,005$ ). Значения NT-proBNP > 3000 пг/мл ассоциировались с летальным исходом (ОР 5,18, ДИ: 2,3–11,8), тогда как превышение референтного интервала не влияло на прогноз. Медиана тропонина I также была выше в группе с летальным исходом (0,099 нг/мл против 0,006 нг/мл,  $p=0,001$ ). Превышение данного порога было ассоциировано с неблагоприятным исходом - ОР 2,59 (1,4–4,9). Дилатация ЛП не показала значимой связи с неблагоприятным исходом (ОР 1,55, ДИ: 0,5087–4,751) (Таблица 5)

Таблица 5 – Влияние факторов на летальный исход и их относительный риск

Характеристики	Умершие n, %	Выжившие n, %	p (X2)	RR, 95CI	p (RR)
Функциональный класс XCH>2	5 (37,50%)	2 (6,67%)	0,0075	14,50 (3,3–64,7)	0,0005
*Толщина ЗС ЛЖ >10 Z-score	4 (36,4%)	4 (7,1%)	0,002	5,18 (1,52–17,66)	0,0086
Повышение NT-proBNP >3000 пг/мл	7 (63,6%)	7 (11,67%)	0,002	5,18 (2,3–11,8)	0,0001
*Повышенные уровни трансаминаz	4 (37,50%)	7 (13,33%)	0,09	3,31 (1,18–9,3)	0,02
Тропонин I >0,03 нг/мл	7 (63,6%)	14 (24,5%)	0,01	2,59 (1,4–4,9)	0,003
*Задержка физического развития	6 (50,00%)	12 (25,00%)	0,14	2,9 (1,4–5,9)	0,0035
Гипертрофия ПЖ	11 (100,0%)	21 (36,8%)	0,01	2,35 (1,6–3,4)	0,0001
НУЖТ	3 (25,00%)	7 (11,67%)	0,29	2,5 (0,8–8,1)	0,14
Повышение тропонина I	6 (54,6%)	16 (28,1%)	0,045	1,94 (0,98–3,83)	0,055

## Продолжение таблицы 5

Характеристики	Умершие n, %	Выжившие n, %	p (X2)	RR, 95CI	p (RR)
Повышение NT-proBNP	6 (60,00%)	25 (43,10%)	0,5	1,39 (0,4–2,5)	0,3
Обструкция выходного тракта ЛЖ	3 (37,50%)	19 (31,67%)	0,76	0,91 (0,33–2,5)	0,8
Синкопальные состояния	0 (0%)	5 (8,33%)	0,39	0,48 (0,03–8,2)	0,6

Примечание: p – уровень статистической значимости, NT-proBNP - N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида, ЛЖ - левый желудочек, МЖП - межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка, ПЖ - правый желудочек, НУЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия

У всех детей с летальным исходом отмечена гипертрофия ПЖ, медиана толщины передней стенки составила 8,0 [7,0;9,3] мм, тогда как среди выживших этот показатель был значимо ниже: 5,2 [4,0;6,8] мм,  $p<0,01$ . Наличие гипертрофии ПЖ ассоциировалось с повышенным риском летального исхода, так показатель относительного риска составил 2,46 (95% ДИ:1,6–3,5),  $p<0,001$ . Значение Z-score МЖП оказалось значимо выше в группе с неблагоприятным исходом: 11,9 [8,1;17,2] против 7,2 [4,1;10,9],  $p=0,02$ . Экстремальная гипертрофия МЖП ( $Z\text{-score}>10$ ) наблюдалась у 36,4% детей с летальным исходом и 7,1% выживших, но различия не достигли статистической значимости (ОР 1,4, ДИ:0,7–3,1;  $p=0,3$ ). Медиана Z-score ЗС ЛЖ была выше у пациентов с летальным исходом: 9,7 [3,3;14,3] выше 2,7 [0,5;4,1] у выживших,  $p=0,004$ . Экстремальная гипертрофия ЗС ЛЖ ( $Z\text{-score}>10$ ) оказалась значимым предиктором смерти (ОР 5,18, ДИ:1,71–19,5;  $p=0,005$ ). Наиболее значимая связь с летальным исходом была выявлена для функционального класса ХСН выше второго. Так, у 5 (45,5%) погибших детей наблюдался функциональный класс ХСН 3 и выше, тогда как среди выживших этот показатель был отмечен только у 2 (3,5%) пациентов. Различия оказались высоко достоверными ( $p=0,0075$ ), а значение относительного риска составило 14,5 (95% ДИ:3,3–64,7),  $p=0,0005$ .

**Создание прогностической модели ассоциированной с неблагоприятным исходом**

Для прогнозирования летального исхода у детей с ГКМП была разработана модель на основе регрессии Кокса, включающая три предиктора: ФК ХСН>2 (ОР=4,64;  $p=0,022$ ), гипертрофия ПЖ (ОР = 1,41,  $p=0,0046$ ), а также наличие врожденных метаболических нарушений (ОР=4,78;  $p=0,032$ ). Разница между нулевой и полной моделями оказалась статистически значимой ( $\chi^2=12,781$ ;  $p=0,0017$ ), что подтверждает улучшение предсказательной способности. На основе анализа создана ранговая шкала риска (Таблица 6).

Таблица 6 - Шкала оценки риска неблагоприятных исходов среди когорты в исследовании

Факторы риска	
Хроническая сердечная недостаточность класс> 2	1 балл
Гипертрофия правого желудочка	1 балл
Наличие врождённых нарушений метаболизма	2 балла
Оценка результатов	
Низкий риск	0-1 балл
Высокий риск	2-4 балла

ROC-анализ показал высокую дискриминирующую способность шкалы ( $AUC=0,808$ ;  $p=0,0002$ ), с максимальным индексом Юдена ( $J=0,5662$ ) при пороге $>1$  (чувствительность 63,64%, специфичность 92,98%). При пороге $>3$  специфичность достигает 100%, но чувствительность снижается до 18,18%. Функция совокупного риска демонстрирует увеличение вероятности летального исхода: через 1 год — 6,3%, через 12 лет — 12,7%, через 20 лет — 30,9%. Harrell's C-index составил 0,755 (95% ДИ:0,615–0,894), подтверждая хорошую прогностическую точность модели.

Для повышения доступности оценки риска неблагоприятных исходов у детей с ГКМП,

дебютирующей в первый год жизни, была разработана модифицированная шкала, не требующая генетического исследования. Вместо подтверждённого наличия врождённых нарушений метаболизма в шкалу включены косвенные признаки, указывающие на вероятность данного диагноза (Таблица 7).

Таблица 7 – Шкала риска неблагоприятных исходов среди когорты в исследовании (без учёта результатов генетического исследования)

Факторы риска	
Хроническая сердечная недостаточность класс > 2	1 балл
Гипертрофия правого желудочка	1 балл
Подтверждённый диагноз заболевания из группы врождённых нарушений обмена (болезнь накопления/митохондриальное заболевание) или вероятный диагноз при отсутствии результатов генетического исследования (при ≥ 1 балле при оценке следующих признаков): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие повышения АСТ/АЛТ - 0,5 баллов</li> <li>• Наличие отставания в физическом развитии – 0,5 баллов</li> <li>• Экстремальные значения толщины ЗС ЛЖ (<math>&gt;10</math> Z-score) – 1 балл</li> </ul>	2 балла
Оценка результатов	
Риск:	
Низкий	0-1 балл
Высокий	2-4 балла
Примечание: АЛТ - Аланинаминотрансфераза, АСТ – Аспартатаминотрансфераза, ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка	

Оценка модифицированной шкалы показала сохранение чувствительности на уровне 63,6%, при снижении специфичности до 89,5%. ROC-анализ подтвердил высокую прогностическую точность ( $AUC=0,793$ ; 95% ДИ:0,678–0,882), что незначительно ниже исходной модели (разница  $AUC=0,0144$ ;  $p=0,4676$ ) (Рисунок 4).

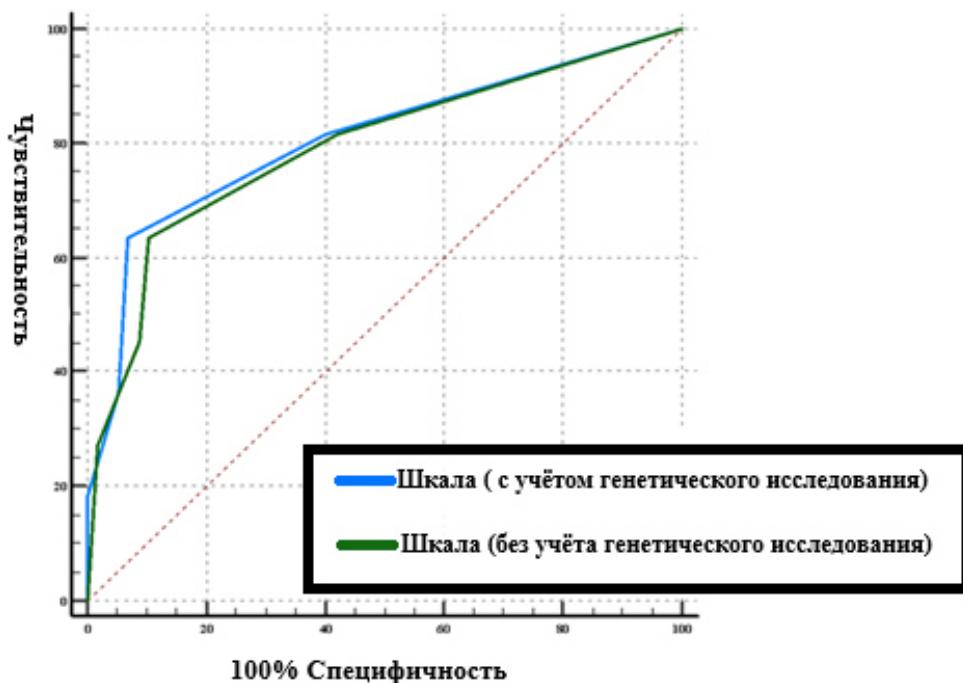


Рисунок 4 - Сравнение ROC-кривых шкал риска неблагоприятного исхода у детей с дебютом гипертрофической кардиомиопатией на первом году жизни

Распределение пациентов по группам риска подтвердило значимость шкалы: 63,6% летальных исходов приходится на группу высокого риска ( $\geq 2$  баллов), тогда как в группе низкого риска этот показатель составил 36,4%. Внешняя валидация обеих шкал, особенно в контексте

клинической практики, позволит установить возможность использования этих шкал вне обучающей выборки.

## **Заключение**

В результате проведенного исследования была изучена и детально описана когорта детей с гипертрофической кардиомиопатией, дебютировавшей в течение первого года жизни. Показана ключевая роль этиологического фактора как в определении клинического течения заболевания, так и в формировании его прогноза. Выявленные клинико-гемодинамические особенности гипертрофической кардиомиопатии с ранним дебютом могут быть использованы для предварительной оценки вероятной причины заболевания до получения результатов генетического исследования. Данная информация имеет особую практическую значимость для педиатров и специалистов первичного звена, поскольку позволяет повысить эффективность ранней диагностики этиологических причин гипертрофии миокарда. Исследование показало, что у детей с манифестацией гипертрофической кардиомиопатии на первом году жизни, отмечается высокая летальность, особенно среди пациентов с синдромальными формами заболевания (РАСопатии, врожденные нарушения метаболизма). Были установлены ключевые предикторы неблагоприятного течения болезни. На основе полученных результатов разработан инструмент для определения детей с повышенным риском неблагоприятных исходов уже в раннем возрасте. Таким образом, проведенное исследование представляет важные данные, которые могут быть использованы для совершенствования ранней диагностики, лечения и прогнозирования течения гипертрофической кардиомиопатии у детей с ранним дебютом.

## **Выводы**

1. Для гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни характерна высокая частота внутриутробной манифестации, наличие врожденных пороков развития различных органов и систем, а также раннее появление симптомов сердечной недостаточности.
2. Синдромальные формы заболевания диагностированы в 70,6% случаев гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на 1 году жизни. Характерными особенностями синдромальных причин гипертрофии миокарда являются сочетание кардиальных и системных проявлений.
3. Врожденные нарушения метаболизма характеризуются неблагоприятным течением и наихудшим прогнозом. Гипертрофической кардиомиопатия с дебютом на 1 году жизни, обусловленная мутациями в генах цитоскелета и Z-дисков, ионных каналов, а также без этиологических значимых мутаций отличается относительно стабильным клиническим течением и благоприятным прогнозом.
4. Общая смертность среди пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, дебютировавшей в течение первого года жизни, составила 16,2%, медиана возраста летального исхода – 2 года. Наиболее высокий риск неблагоприятных исходов отмечен у пациентов с РАСопатиями и врожденными нарушениями метаболизма, особенно в первые 2 года жизни. К предикторам неблагоприятного течения заболевания относятся класс сердечной недостаточности выше II функционального класса, значительная гипертрофия левого желудочка (более 10 Z-score), уровень тропонина I более 0,03 нг/мл, NT-proBNP свыше 3000 пг/мл, а также гипертрофии миокарда правого желудочка.

## **Практические рекомендации**

1. При пренатальной диагностике гипертрофии миокарда у плода целесообразно направить беременную на пренатальный консилиум с определением возможности родоразрешения в акушерском стационаре 3-го уровня.
2. Всем детям с внутриутробным или ранним дебютом гипертрофической кардиомиопатии в течение первого года жизни необходимо провести комплексное обследование, которое должно

включать углубленную лабораторную и инструментальную диагностику. Для исключения врожденных нарушений метаболизма обязательными является оценка уровня трансаминаз, кардиоспецифических ферментов, а также определение концентрации лактата в крови. Инструментальная диагностика должна быть направлена на выявление бивентрикулярных и обструктивных форм заболевания, оценку особенностей митрального клапана, наличие сепタルных дефектов, стеноза клапана лёгочной артерии. Подробный алгоритм диагностики причины гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни представлен на Рисунке 5.

3. Генетическое исследование целесообразно провести всем детям с гипертрофической кардиомиопатией на первом году жизни. С учетом высокой распространенности несаркомерных причин заболевания рекомендуется использование расширенной кардиопанели для NGS.

4. У пациентов с врожденными нарушениями метаболизма и РАСопатиямим, учитывая высокий риск неблагоприятного события в течение первых 2 лет жизни, целесообразно увеличение кратности наблюдения врача-педиатра, детского кардиолога и узкопрофильных специалистов. Патогенетическая (метаболическая, ферментозамещающая) терапия (при наличии) должна начинаться незамедлительно после подтверждения диагноза. При возникновении интеркуррентных заболеваний обязательна госпитализация в стационар в связи с высоким риском декомпенсации состояния пациента.

5. С целью ранней диагностики, а также выявления групп высокого риска, целесообразно использование расширенного протокола эхокардиографического исследования с оценкой гипертрофии миокарда правого желудочка, особенностей строения митрального клапана, пикового градиента давление на выводном тракте левого желудочка, а также выводном тракте правого желудочка.

6. Для врачей первичного звена предложен алгоритм выявления этиологической причины заболевания, направленный на раннюю диагностику и повышение эффективности медицинской помощи пациентам с гипертрофией миокарда.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Развитие данной темы может быть продолжено по нескольким ключевым направлениям. Прежде всего, проведение многоцентрового исследования, основанного на методологии нашей работы, позволит расширить представления о клинические проявлениях, генетических аспектах, а также прогнозе гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году.

Предложенная система оценки риска неблагоприятного исхода у детей с гипертрофической кардиомиопатией, дебютировавшей в течение первого года жизни, нуждается во внешней валидации для подтверждения своей эффективности за пределами обучающей выборки. В случае успешной внешней валидации предложенная шкала может стать доступным и практическим инструментом для оценки риска неблагоприятных исходов, пригодным для использования врачами первичного звена.

Создание и использование специализированных регистров гипертрофической кардиомиопатии с ранним дебютом станет фундаментом для разработки индивидуализированных подходов к лечению, учитывающих генетические, клинические и гемодинамические характеристики каждого пациента. Данные персонализированные стратегии могут включать применение современных лекарственных препаратов, генную терапию и другие инновационные методы коррекции. Оценка эффективности и безопасности предложенных технологий в рамках регистра будет проводиться более детально, что обеспечит своевременный анализ результатов и их оперативное внедрение в клиническую практику. Это позволит не только повысить качество лечения, но и создать надежную основу для дальнейших научных исследований в области гипертрофической кардиомиопатии у детей.

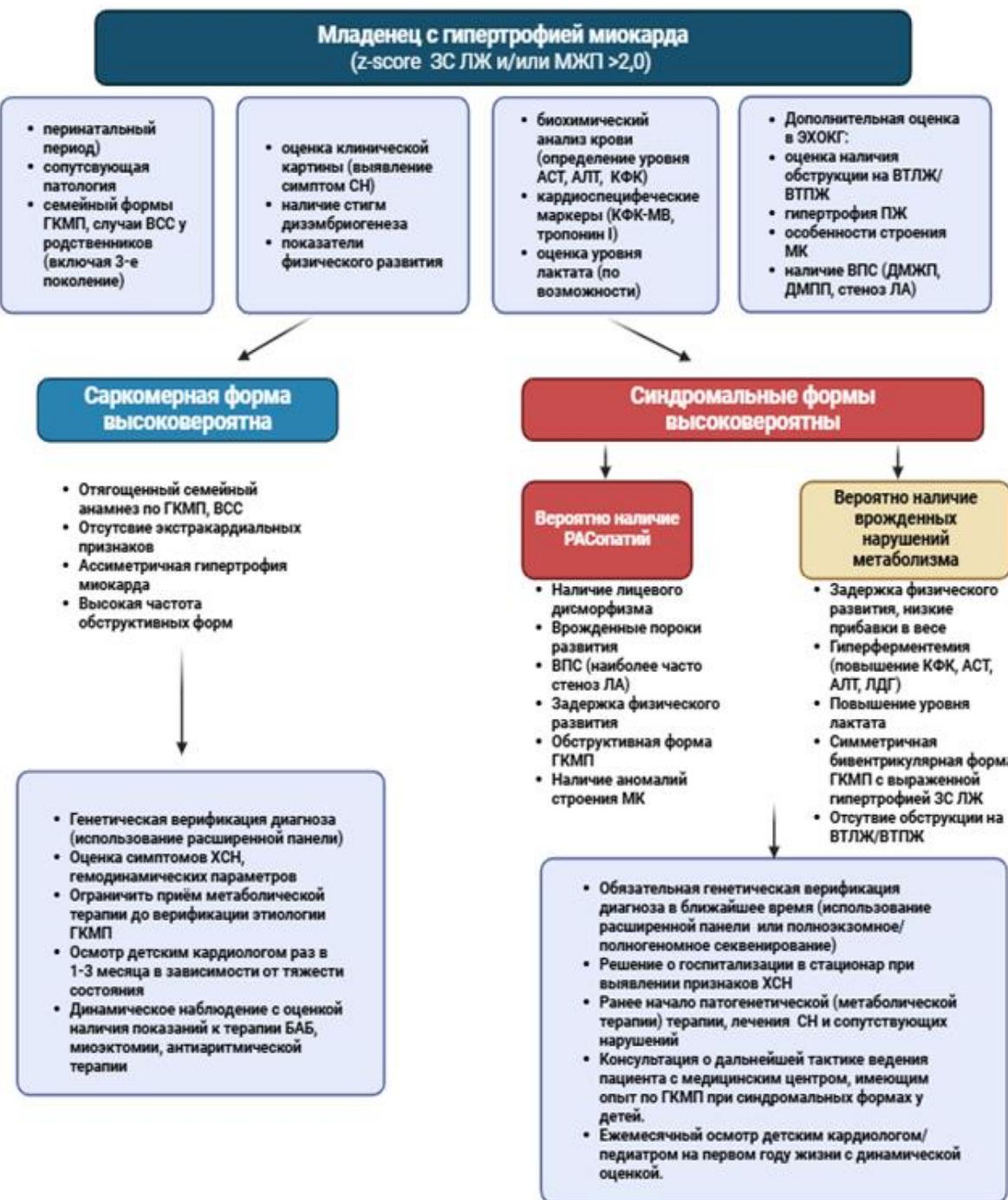


Рисунок 5 – Алгоритм диагностики причин гипертрофии миокарда у детей с дебютом заболевания на 1 году жизни

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ВСС – внезапная сердечная смерть, СН – сердечная недостаточность, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ПЖ – правый желудочек, ВТЛЖ – выводной тракт левого желудочка, ВТПЖ – выводной тракт правого желудочка, МК – митральный клапан, ЛА – лёгочная артерия, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ЛА – лёгочная артерия, ВПС – врождённый порок сердца, БАБ – бета-адреноблокаторы

### Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Клинический случай гипертрофического фенотипа кардиомиопатии у ребёнка с комбинированным дефицитом окислительного фосфорилирования тип 3, ассоцииированного с мутацией в гене TSFM / С. Г. Фетисова, Е. В. Яковлева, С. В. Эйрих [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2024. – Т. 4, № 3. – С. 228-237.

2. Мультисистемное поражение и ранний дебют болезни Данона у девочек / С. Г. Фетисова, Д. Ю. Алексеева, А. Н. Абдуллаев [и др.] // Трансляционная медицина. – 2024. – Т. 11, № 2. – С. 201–215.
3. Особенности клинического течения ГКМП у детей с дебютом на первом году жизни на фоне мутаций в саркомерных и РАС-ассоциированных генах / С. Г. Фетисова, О. В. Мельник, К. А. Ситникова [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2024. – № Т. 21 № 4. – С 305-316.
4. Первые результаты ведения электронного регистра у пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией / С. Г. Фетисова, Д. Ю. Алексеева, А. Н. Абдуллаев [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. – Т. 3, № 2. – С. 68–76.
5. Регистр как инструмент оценки экономических затрат на ведение пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией / Д. Ю. Алексеева, С. Г. Фетисова, Т. М. Первунина [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2024. – Т. 4, № 6. – С. 464-476.
6. Регистр пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией / Е. С. Васичкина, Т. С. Ковальчук, С. Г. Фетисова [и др.]; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621146. – Заявл.: 07.06.2021; опубл.: 18.06.2021.
7. Сравнительная информативность применения различных таргетных панелей при генетической диагностике гипертрофической кардиомиопатии у детей / С. Г. Фетисова, О. В. Мельник, Ю. В. Фомичева [и др.] // Журнал трансляционная медицина. – 2025. – Т. 12, № 1.- С 6-14.
8. The clinical and genetic spectrum of pediatric hypertrophic cardiomyopathy manifesting before one year of age / S. G. Fetisova, O. Melnik, E. Vasichkina [et al.] // Pediatric Research. – 2025. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41390-025-03989-z> (дата обращения: 18.03.2025).

#### **Список сокращений**

АЛТ - аланинаминотрансфераза  
 АСТ - аспартатаминотрансфераза  
 ВПС - врожденные пороки сердца  
 ВСС - внезапная сердечная смерть  
 ВТ ЛЖ - выходной тракт левого желудочка  
 ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия  
 ЖЭ - желудочковая экстрасистолия  
 ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка  
 ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор  
 КФК - креатинфосфокиназа  
 КФК-МВ - креатинфосфокиназа-МВ  
 ЛЖ - левый желудочек  
 МЖП - межжелудочковая перегородка  
 МК - митральный клапан  
 НУЖТ -неустойчивая желудочковая тахиаритмия  
 ПЖ -правый желудочек  
 СН - сердечная недостаточность  
 Синдром WPW - синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта  
 ХСН - хроническая сердечная недостаточность  
 ЭКГ - электрокардиограмма  
 ЭХОКГ - эхокардиография  
 NT-proBNP - N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида