

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ФЕТИСОВА

Светлана Григорьевна

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

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Васичкина Елена Сергеевна  
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Определение и история вопроса .....	12
1.2 Генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии .....	14
1.3 Особенности гипертрофической кардиомиопатии у детей .....	16
1.4 Клиническая картина и диагностические «красные флаги» гипертрофической кардиомиопатии у детей раннего возраста.....	26
1.5 Прогноз гипертрофической кардиомиопатии у детей с дебютом на первом году жизни.....	28
1.6 Стратегия лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.1 Дизайн исследования .....	39
2.2 Клиническая характеристика группы .....	41
2.3 Методы исследования.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1 Клиническая характеристика пациентов с дебютом гипертрофической кардиомиопатии на первом году жизни.....	52
3.1.1 Особенности анамнеза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с дебютом на первом году жизни .....	52
3.1.2. Клинические особенности гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с дебютом на первом году жизни .....	55
3.1.3 Оценка лабораторных показателей изучаемой группы.....	56
3.1.4 Нарушения ритма сердца и гемодинамические особенности гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни.....	57
3.1.5 Варианты лечения и исходы гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни .....	61
3.2 Молекулярно-генетическая характеристика пациентов обследуемой группы	63
3.3 Особенности гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни у пациентов различных этиологических групп.....	72

3.4. Влияние различных факторов на течение и прогноз гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на 1 году жизни .....	94
3.5 Создание прогностической модели ассоциированной с неблагоприятным исходом.....	104
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	141
ВЫВОДЫ .....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	149

## ВВЕДЕНИЕ

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

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одним из наиболее распространённых генетически детерминированных заболеваний сердца. 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 [3, 44].

Для дебюта ГКМП характерно три возрастных пика, два из которых приходятся на детский возраст, а именно первый год жизни и подростковый период [44]. 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 [43, 177].

Кроме того, отмечается немалая представленность саркомерной формы ГКМП у пациентов с ранним дебютом заболевания, что ранее считалось нетипичным для данной возрастной группы [104]. Рядом авторов подчеркнуто, что заболевание в данной когорте характеризуется относительно стабильным течением в раннем возрасте и увеличением неблагоприятных событий с возрастом [41, 50].

Принимая во внимание высокую летальность у пациентов с дебютом ГКМП на первом году жизни, ведется активный поиск факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением заболевания. 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 фенотипов 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, манифестировавшей 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-концевой 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-MB, 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),  $\chi^2$ - 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 распространенностью несаркомерных причин заболевания (70,6% по сравнению с 29,4% для саркомерных причин). Среди фенотипов 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 фенкопиями (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 дифференцированного подхода к использованию таргетных панелей для генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии в зависимости от возраста дебюта заболевания.

### **Личный вклад авторов 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 образования и науки 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Определение и история вопроса

ГКМП представляет собой генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим течением [3].

Критерием ГКМП считается утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ), превышающее или равное 2 стандартным отклонениям (Z-score), тогда как для гипертрофии правого желудочка (ПЖ) критерием является увеличение толщины передней стенки более 5 мм [3, 12].

Первое описание ГКМП как «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз» было дано Vulpian в 1868 году [175]. Уже через год, в 1869 году, Liouville и Halloreau опубликовали схожие наблюдения в парижской «Медицинской газете» [82, 105].

Ключевые научные достижения были получены в середине 20-го века, когда в 1957 году Brock выдвинул гипотезу о том, что обструкция на пути оттока ЛЖ обусловлена мышечной гипертрофией в подаортальной области [30]. А в 1958 году, Teare представил результаты патологоанатомического исследования восьми пациентов, семь из которых скончались внезапно, а один через 6 часов после проведения митральной вальвотомии. У всех на аутопсии была выявлена «асимметричная гипертрофия миокарда» или, как описал данное состояние Teare, «мышечная гамартома сердца» [174]. Данные наблюдения стали важным этапом в формировании концепции ГКМП как самостоятельного заболевания.

Следующей важнейшей ступенью в изучении ГКМП стало выявление и описание необструктивной формы заболевания. Так в 1963 г. Braunwald и соавт. описали группу из четырнадцати пациентов, у которых наблюдались типичные признаки заболевания: выраженная гипертрофия ЛЖ и специфические фонографические данные [96]. Однако, вопреки распространённым представлениям того времени, у данных пациентов отсутствовала клинически значимая обструкция выходного тракта ЛЖ (ВТ ЛЖ) [174].

Десять лет спустя, в 1972 году, исследовательская группа под руководством Abbasi и соавт. продемонстрировали высокую эффективность М-режима эхокардиографии (ЭХОКГ) в диагностике ГКМП. С этого времени характерное увеличение толщины стенки ЛЖ, подтвержденное данными ЭХОКГ, стало ключевым диагностическим маркером заболевания [104], в том числе на доклинической стадии заболевания [3, 12].

Усовершенствование с 1970-х до 1990-х годов различных методов визуализации, включая ЭХОКГ, магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионную томографию, существенно улучшило понимание систолических и диастолических нарушений, особенностей строения атриовентрикулярных клапанов и подклапанного аппарата, а также была изучена роль ишемии миокарда при ГКМП [114, 144, 175, 147]. Параллельно использование электрофизиологических технологий позволило раскрыть значение предсердных и желудочковых аритмий, которые являются важнейшими характеристиками данного заболевания [62].

Кроме того, в последнее десятилетие благодаря достижениям молекулярно-генетических исследований, произошел значительный прорыв в понимании механизмов менделевского доминантного наследования ГКМП [113]. Эти научные достижения позволили не только расширить наши знания о заболевании, но и разработать более эффективные способы диагностики и лечения, а также радикально изменить методы прогнозирования неблагоприятного течения.

В течение 65 лет изучения данного заболевания, исследователями было предложено более семидесяти пяти наименований для обозначения ГКМП, среди которых болезнь Брока, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, субаортальный гипертрофический стеноз, а также асимметричная гипертрофия перегородки и другие [95]. Однако в настоящее время подавляющее большинство экспертов и специалистов в области кардиологии сходятся во мнении, что термин «гипертрофическая кардиомиопатия» наиболее полно описывает широкий спектр проявлений данного состояния.

## 1.2 Генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии

В 1961 году Paré опубликовал отчет о семейном варианте гипертрофии миокарда у 30 членов одной семьи, проживавших в канадском городе Коатикук, которые погибли от внезапной сердечной смерти (ВСС). В связи с многочисленностью внезапных смертей, данное заболевание получило неофициальное название — «проклятие Коатикука» [83].

По результатам анализа родословной был установлен аутосомно-доминантный тип наследования патологии. Несмотря на это, исследователи выдвигали различные гипотезы относительно причин гипертрофии миокарда, предполагая, в частности, связь с повышенным уровнем катехоламинов, аномалиями клеток нервного гребня или нарушениями антигенов клеток иммунной системы [95].

Лишь в 1990 году Christine Seidman и Bill McKenna у всех выживших членов этой семьи, у которых имела место гипертрофия миокарда, обнаружили миссенс-мутацию в гене *MYH7*. Данное открытие можно назвать революционным, поскольку оно подтвердило ключевую роль генетических факторов в возникновении заболевания [13].

Дальнейшие исследования семейных случаев ГКМП расширили перечень генов, мутации в которых ассоциировались с развитием заболевания. К ним относятся мутаций в генах, отвечающих за кодирование различных саркомерных белков, таких как тропонин I, тропонин T, тропонин C, сердечный миозин-связывающий белок C,  $\alpha$ -тропомиозин, титин, актин и  $\alpha$ -изоформа тяжелой цепи миозина [18, 127].

На сегодняшний день выявлено более 900 различных вариантов в генах, которые кодируют восемь ключевых саркомерных белков:  $\beta$ -тяжелую цепь миозина (*MYH7*), сердечный миозин-связывающий белок C (*MYBPC3*), тропонин T (*TNNT2*), тропонин I (*TNNI3*), сердечный актин (*ACTC*), альфа-тропомиозин (*TPM1*), основную легкую цепь миозина (*MYL3*) и регулирующую легкую цепь миозина (*MYL2*) [72, 89, 112] (Рисунок 1).

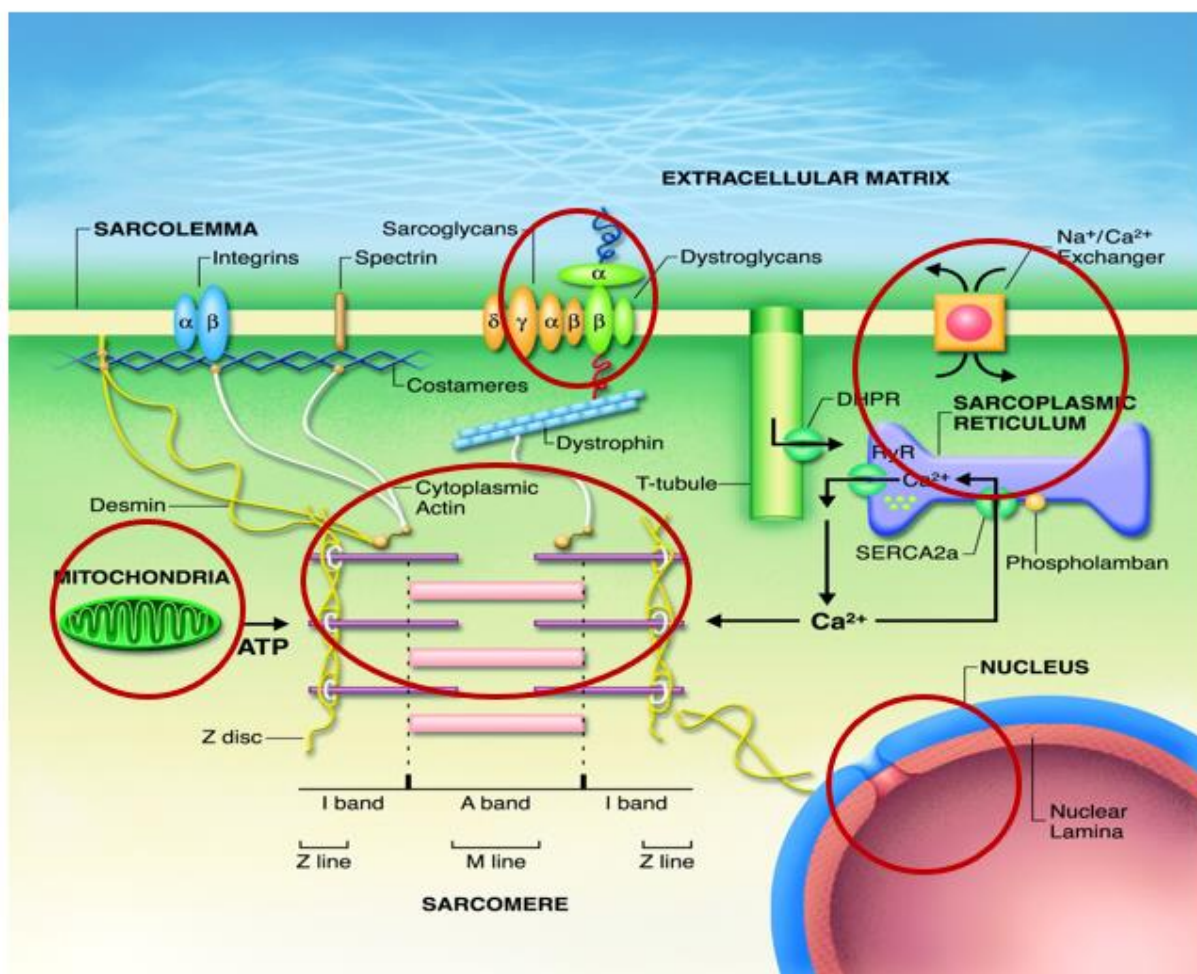


Рисунок 1 – Генетические причины гипертрофической кардиомиопатии [159]

Заслуживает особого внимания тот факт, что мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3* занимают доминирующее положение, составляя примерно половину всех случаев ГКМП. В то же время мутации в генах *TNNT2*, *TNNI3*, *ACTC*, *TPM1*, *MYL3* и *MYL2* составляют менее 20% всех зарегистрированных случаев данного заболевания [89].

Первоначально считалось, что ГКМП является исключительно заболеванием саркомера. Однако в дальнейшем выявлено, что более половины пациентов с гипертрофией миокарда не имеют мутаций в генах, кодирующих саркомерные белки.

Внедрение технологий высокопроизводительного секвенирования в середине 2000-х годов, а также метода полноэкзомного секвенирования генома

открыли новые горизонты в изучении ГКМП. Были обнаружены варианты в несаркомерных генах, которые могут быть связаны с развитием заболевания. К таким генам относятся *JPH2* (юнктофилин-2), *CSRP3* (цистеин- и глицин-богатый белок 3), *ALPK3* (альфа-протеинкиназа 3), *TRIM63*, *PLN* (фосфоламбан) и *FLNC* (филамин C) [14, 26, 27, 43, 102-103, 126, 128].

В классическом понимании ГКМП является моногенным нарушением с аутосомно-доминантным механизмом наследования. Тем не менее, экспрессия и пенетрантность генов может иметь индивидуальный характер. Такая вариабельность фенотипа объясняется, по меньшей мере частично, совместным действием основной мутации с различными генетическими и эпигенетическими факторами [109, 113].

Кроме того, генетическое тестирование имеет важное значение при проведении дифференциальной диагностики синдромальных форм ГКМП, включая метаболические заболевания, такие как болезнь Фабри, болезнь Данона, нарушения, связанные с мутациями в гене *PRKAG2*, а также митохондриальные патологии и РАСопатии. Эти состояния требуют принципиально иного подхода к ведению и лечению по сравнению с классической формой ГКМП [25, 124].

Тем не менее, на сегодня по-прежнему отсутствует согласованное мнение экспертов относительно того, является ли ГКМП единым заболеванием с разнообразным генетическим фоном или же представляет собой совокупность различных генетических аномалий, проявляющихся схожими фенотипическими признаками. В связи с чем продолжается активное изучение данной проблемы.

### **1.3 Особенности гипертрофической кардиомиопатии у детей**

ГКМП относится к числу наиболее часто встречающихся генетически обусловленных заболеваний сердца. В настоящее время распространенность ГКМП оценивается примерно 3 случая на 100 000 новорожденных, в то время как ежегодная заболеваемость среди детей колеблется от 0,24 до 0,47 на 100 000 человек [170, 176, 178].



Согласно данным исследования Marston и соавторов, ГКМП может дебютировать в первый год жизни, что соответствует одному из известных возрастных пиков клинической манифестации заболевания. В данной возрастной группе отмечается более высокая частота несаркомерных причин заболевания по сравнению с взрослыми пациентами, у которых чаще выявляются варианты в саркомерных генах [43, 45, 50, 52, 88, 177] (Рисунок 2).

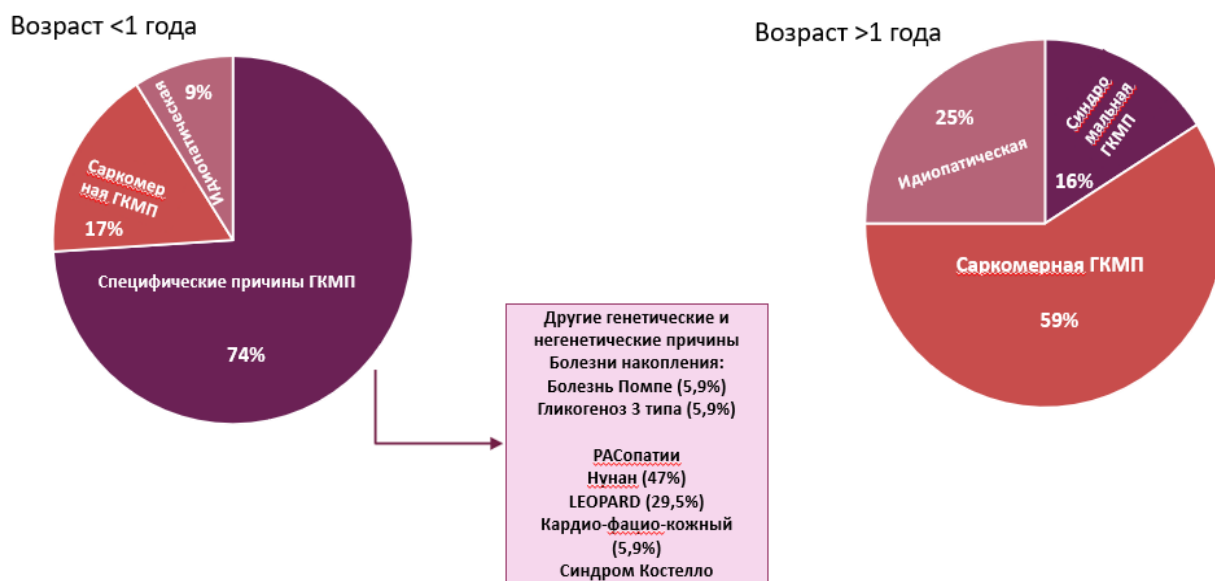


Рисунок 2 - Причины гипертрофии миокарда у детей с манифестацией на первом году жизни и в более старшем возрасте [88]

Примечание – ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

В связи с более высокой частотой синдромальных форм, врожденных аномалий развития и нарушений метаболизма, общая летальность среди детей с ГКМП существенно превышает таковую у взрослых пациентов [43, 50, 177]. При этом наиболее критический уровень смертности наблюдается именно в раннем детском возрасте [177].

При несаркомерной ГКМП несмотря на то, что утолщение стенки ЛЖ может напоминать саркомерную форму, патофизиология, естественное течение и подходы к терапии имеют свои отличия. Поэтому у пациентов, соответствующих критериям диагностики ГКМП, важно провести оценку дополнительных

фенотипических особенностей и раннюю генетическую диагностику для выявления основной причины заболевания [140, 116, 94].

### **Саркомерная форма гипертрофической кардиомиопатии**

Примерно 40% пациентов с ГКМП имеют мутации в генах, кодирующих саркомерные белки. Истинная же распространенность саркомерной формы ГКМП у детей раннего возраста варьирует по данным различных исследований. Так, в исследовании Stegemen и Monda, саркомерные мутации среди детей раннего возраста встречались реже, чем в старшей возрастной группе, тогда как Marston и соавт. сообщают, что более чем у трети пациентов с ранним дебютом заболевания была выявлена саркомерная форма ГКМП [44, 88, 177].

Семейные формы ГКМП в большинстве случаев связаны с мутациями в генах, кодирующих саркомерные белки, что составляет примерно 38% от общего числа случаев заболевания [159]. При этом семейный анамнез ГКМП у пациентов, например, с РАСопатиями, выявляется лишь у 10% пациентов.

Принято полагать, что вероятность раннего проявления гипертрофии миокарда выше в тех семьях, где ранее уже отмечались случаи заболевания у детей [76, 185].

Необходимо подчеркнуть, что фенотипическое проявление заболевания, его течение и клинические исходы при саркомерных мутациях обладают значительной вариабельностью даже среди родственников одной семьи, несмотря на наличие у них идентичной генетической мутации [34].

Как показывают исследования, варианты в гене *MYH7* чаще всего ассоциируются с развитием ГКМП у новорожденных и младенцев. В то же время, частота патогенных вариантов в гене *MYBPC3* имеет тенденцию к увеличению с возрастом пациента [44, 115].

Гомозиготные мутации в гене *MYBPC3*, связанные с развитием ГКМП, отличаются крайне тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, особенно при проявлении заболевания в младенческом возрасте [35, 86].

При наличии мутаций, приводящих к потере функции белка в генах *MYBPC3* или *MYH7*, а также при делеции *MYBPC3* у пациентов с гипертрофией миокарда и некомпактным миокардом, первые клинические признаки заболевания могут дебютировать уже в первый месяц жизни [41, 161].

Саркомерная ГКМП в детском возрасте отличается значительной изменчивостью как в типе гипертрофии ЛЖ (концентрической, эксцентрической или бивентрикулярной), так и в степени гипертрофии миокарда, которая может варьировать от легкой до крайне выраженной, независимо от возраста пациента [41, 47, 97]. Обструкция ВТЛЖ отмечается у 22–60% больных и более характерна для детей раннего возраста. При этом механизмы обструкции могут быть различными — от передне-систолического движения митрального клапана (МК) до факторов, обусловленных анатомическими особенностями (смещение папиллярных мышц, добавочные папиллярные мышцы, а также добавочные хорды и трабекулы) [47].

Генотип-фенотипические корреляции у детей раннего возраста с саркомерной формой ГКМП остаются недостаточно изученными. В исследовании, проведенном Norrish и его коллегами, были проанализированы особенности течения ГКМП при мутациях в генах, кодирующих тонкие нити филамента. Установлено, что при наличии мутаций в генах *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1* и *ACTC* наиболее часто отмечались неблагоприятные события аритмогенного характера, которые могли возникать даже без гипертрофии миокарда [42].

### **РАСопатии**

РАСопатии представляют собой группу наследственных заболеваний, характеризующихся схожими клиническими особенностями и обусловленных мутациями в генах RAS/MAPK сигнального пути [5, 36, 186]. К числу таких заболеваний относятся синдром Нунана, синдром Нунана с множественными лентиго, ранее известный как синдром LEOPARD, синдром Костелло, кардио-

фацио-кожный синдром и нейрофиброматоз типа 1 [186]. Распространенность РАСопатий составляет 1:1000–2500 человек [186].

Согласно современным исследованиям, развитие РАСопатий связано с мутациями более чем в десяти генах, включая *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *NRAS*, *KRAS*, *MRAS*, *RRAS2*, *RIT1*, *LZTR1*, *RAF1* и *MAP2K1*. Тем не менее, генотип-фенотипические корреляции и различия в выраженности отдельных признаков при каждом конкретном случае остаются недостаточно изученными [131, 146].

В основе патогенеза лежат нарушения в RAS/MAPK сигнальном пути, который играет ключевую роль в регуляции основных клеточных процессов во всех тканях и органах. Для РАСопатий характерна общая клиническая картина, которая включает наличие лицевого дисморфизма, постнатальную задержку роста, аномалии опорно-двигательного аппарата и кожных покровов, а также патологии сердечно-сосудистой системы, такие как КМП и врождённые пороки сердца (ВПС) [146, 173, 186] (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Лицевой дисморфизм при РАСопатиях в различном возрасте

Кроме того, могут наблюдаться нейрокогнитивные расстройства различной степени выраженности и повышенный риск развития онкологических заболеваний. Частота встречаемости ГКМП среди РАСопатий составляет 20%, а в 80% случаев дебют заболевания отмечается в первый год жизни [92, 93, 131].

Гипертрофия миокарда, обусловленная мутациями в RAS/MAPK сигнальном пути, демонстрирует схожие гистологические особенности с саркомерной ГКМП, включая характерные изменения структуры мышечных волокон и развитие фиброза. При этом клиническая картина и течение заболевания может значительно различаться [131, 186].

Особенностью ГКМП при РАСопатиях является высокая частота обструктивных форм, что может быть обусловлено дополнительными аномалиями, такими как смещение папиллярных мышц, аномальное крепление хорд, а также удлинение створок МК [51, 134, 66]. Аномалия в строения атриовентрикулярных клапанов рассматривается как маркер осложненного течения ГКМП и может указывать на неблагоприятный прогноз, связанный с необходимостью повторных оперативных вмешательств, а также повышенным риском тяжелых исходов [51, 15, 79].

Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при РАСопатиях весьма разнообразны и в значительной степени определяются типом мутации. Например, мутации в генах *RAF1* и *RIT1* чаще всего связаны с высоким риском формирования ГКМП [36, 51, 131]. Исследование Gazzin et al. (2024) установило, что у пациентов с синдромом Нунан, вызванным мутацией *RAF1: c.770C> T p. (Ser257Leu)*, которая встречается примерно в одной трети всех *RAF1*-мутаций, ГКМП развивается в 92% случаев и отличается тяжелым, быстро прогрессирующим течением [59]. В работах Boletì отмечено, что при мутациях в генах *PTPN11* и *RAF1* чаще всего наблюдается обструктивная форма ГКМП с более значительной гипертрофией ЛЖ. В то же время у пациентов с мутациями в *HRAS* гипертрофия менее выражена, а частота обструкции ВТ ЛЖ ниже [131].

Прогноз для детей с ГКМП, ассоциированной с мутациями в RAS/MAPK сигнальном пути, в раннем возрасте неблагоприятный, так смертность в первые 3 года жизни может достигать 25-30% [45, 177]. Тем не менее, с увеличением возраста количество неблагоприятных событий, риск злокачественных аритмий, как правило, уменьшается [106].

### **Врожденные нарушения метаболизма**

Лизосомные болезни накопления являются одной из значимых причин гипертрофии миокарда у детей и отличаются формированием гликогенсодержащих вакуолей внутри кардиомиоцитов [1, 63, 165]. К наиболее важным заболеваниям данной группы относятся болезнь Помпе, болезнь Данона, а также изолированный гликогеноз сердца, обусловленный мутацией в гене PRKAG2 [45, 177].

#### **Болезнь Помпе**

Болезнь Помпе — редкое и прогрессирующее заболевание, обусловленное частичным или полным дефицитом фермента кислой альфа-глюкозидазы. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу и вызвано гомозиготными мутациями в гене *GAA* [56, 85, 91]. При этом происходит накопление гликогена в различных органах и тканях организма, в частности в центральной нервной системе, печени, скелетных мышцах и миокарде [20, 91].

При болезни Помпе выделяют две клинические формы заболевания: инфантильную и позднюю [81]. Инфантильная форма отличается стремительно прогрессирующим течением, которое сопровождается тяжелой КМП, гепатомегалией, выраженной мышечной гипотонией, респираторными нарушениями и трудностями при кормлении [81, 179]. При инфантильной форме заболевания поражение сердца является основным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз. Вовлечение сердца проявляется уже в первые месяцы жизни в форме тяжелой ГКМП с выраженной гипертрофией миокарда, которая может также дебютировать еще во внутриутробном периоде [99]. Как правило, к 5

месяцу жизни наблюдается трансформация фенотипа из гипертрофического в дилатационный, что приводит к развитию терминальной стадии сердечной недостаточности (СН) в течение первого года жизни ребенка [91].

Поздняя форма характеризуется медленным течением и преимущественным поражением скелетных мышц. Среди возможных проявлений данной формы болезни Помпе можно выделить синдром преждевременного возбуждения желудочков (синдром WPW), гипертрофию миокарда и дилатацию восходящего отдела аорты [153].

У пациентов с инфантильной формой болезни Помпе поражение сердечно-сосудистой системы является ключевым фактором, определяющим прогноз [80]. Прогноз при поздней форме преимущественно зависит от возраста дебюта заболевания, при этом у пациентов с более поздними проявлениями наблюдается более медленное прогрессирование болезни. Стоит отметить, что ВСС у пациентов с болезнью Помпе наблюдается крайне редко [153].

### **Болезнь Данона**

Болезнь Данона представляет собой редкое мультисистемное наследственное заболевание, вызванное патогенными мутациями в гене *LAMP2* (lysosomal-associated membrane protein-2) [6, 16, 111, 123]. Как правило, клинические проявления болезни значительно различаются между мужчинами и женщинами [2, 34]. У мужчин заболевание обычно проявляется раньше (в среднем  $13,3 \pm 8,0$  года) и имеет более тяжелое течение. В то же время, у женщин чаще наблюдается более поздний дебют (в среднем  $28,9 \pm 14,2$  года) [24, 151].

У мужчин заболевание характеризуется мультисистемным поражением, наиболее типично проявляющимся в виде триады симптомов: скелетная миопатия, ГКМП и когнитивные нарушения. Помимо этого, патологические изменения могут наблюдаться в других органах (глаза, печень, легкие) [29, 58]. В отличие от мужского пола, у женщин чаще наблюдается изолированное поражение сердца,

представленное преимущественно ГКМП или дилатационной кардиомиопатией [171].

Прогноз заболевания в значительной степени зависит от течения КМП и возникновения аритмий [29, 38, 48, 171]. У пациентов с болезнью Данона с возрастом наблюдаются желудочковые нарушения ритма и фибрилляция предсердий [29, 38]. В сочетании с прогрессирующей диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ это повышает риск ВСС. Особенно высокая летальность наблюдается во второй декаде жизни, преимущественно среди лиц мужского пола.

### **Изолированный гликогеноз сердца, обусловленный мутацией в гене PRKAG2**

Синдром PRKAG2 представляет собой метаболическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, которое характеризуется гипертрофией миокарда ЛЖ, различными нарушениями проводимости, а также наличием признаков синдрома WPW [17]. Мутация в гене *PRKAG2* вызывает накопление гликогена в кардиомиоцитах, что, в свою очередь, приводит к их гипертрофии.

Для ГКМП, вызванной мутацией в гене *PRKAG2*, характерно наличие симметричной массивной гипертрофии миокарда при отсутствии обструкции ВТ ЛЖ [55]. Более чем у трети пациентов с синдромом PRKAG2 были выявлены суправентрикулярные тахикардии. В то же время нарушения атриовентрикулярной (АВ) проводимости и синусовая брадикардия наблюдаются примерно у половины пациентов с синдромом PRKAG2.

Дебют ГКМП в первый год жизни, ассоциированный с мутацией в гене *PRKAG2*, является редким явлением и связан с неблагоприятным прогнозом. В 1999 году Regalado и др. описали два случая неонатальной ГКМП, вызванной мутацией в гене *PRKAG2* [148]. Также Burwinkel и соавт. описали еще один случай тяжелой формы ГКМП, дебютировавшей в первые дни жизни [74]. К сожалению, у



всех троих детей отмечено прогрессирование СН и нарастание степени гипертрофии миокарда, что привело к летальному исходу на 21-м, 34-м, 75-м днях жизни. Помимо выраженной ГКМП, у всех пациентов были выявлены признаки синдрома WPW.

Torok и соавт. описали еще три случая младенческой ГКМП, которые первоначально трактовались как болезнь Помпе [143]. Однако после проведения генетической диагностики был установлен синдром PRKAG2. У пациентов с синдромом PRKAG2 риск возникновения ВСС составляет около 10%. Это подчеркивает важность генетического тестирования для правильной диагностики и оценки прогноза у детей с ГКМП [98].

### **Митохондриальные нарушения**

Заболевания дыхательной цепи митохондрий представляют собой группу генетически обусловленных патологий, вызванных мутациями в генах, ответственных за функционирование митохондриальных белков, которые присутствуют во всех клетках организма [71, 122]. Наиболее значительные структурные и функциональные изменения наблюдаются в органах и тканях, богатых митохондриями, к которым относится сердце. В миокарде, вследствие его высокой энергетической активности и интенсивных физиологических процессов, нарушения особенно выражены [64].

При заболеваниях дыхательной цепи митохондрий поражение сердца проявляется в основном гипертрофическим или дилатационным фенотипом КМП и отмечается примерно у трети пациентов с митохондриальными нарушениями [7, 122]. Кроме того, в отдельных случаях могут наблюдаться аритмии и нарушения проводимости, включая наличие дополнительных путей проведения [122].

Поражение миокарда может наблюдаться при различных синдромах, таких как MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдром MERRF (миоклоническая эпилепсия с рваными красными волокнами) и синдром NARP (нейрогенная мышечная слабость

с сенсорной невропатией, атаксией и пигментной ретинопатией) [33, 120, 129, 172,]. Клиническая симптоматика данных состояний характеризуется высокой вариабельностью: раннее проявление заболевания, как правило, ассоциируется с более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, тогда как для более позднего дебюта чаще отмечается легкое течение заболевания [129, 172].

Помимо классических митохондриальных синдромов, было обнаружено несколько других митохондриальных нарушений, ассоциированных с развитием ГКМП. К таким состояниям относятся дефицит одного или нескольких комплексов дыхательной цепи [121], недостаточность коэнзима Q10 [45], нарушения функции митохондриальных транспортеров, патологии, характеризующиеся 3-метилглутаконовой ацидурией (как, например, синдром Барта), а также нарушения метаболизма железа в митохондриях (например, атаксия Фридрейха) и прочие заболевания [31]. Например, мутация в гене, отвечающем за кодирование ацил-КоА-дегидрогеназы 9 (*ACAD9*), вызывает быстрое прогрессирование ГКМП в младенчестве [21, 164]. Как правило, дети с мутацией *ACAD9*, погибают в раннем детском возрасте.

Для подтверждения окончательного диагноза необходимо проведение комплексного диагностического обследования. Анализ типа наследования, особенности поражения органов, клинические и инструментальные данные, а также характерные биохимические изменения могут существенно ограничить круг дифференциальных диагнозов, способствуя более точной идентификации заболевания.

#### **1.4 Клиническая картина и диагностические «красные флаги» гипертрофической кардиомиопатии у детей раннего возраста**

Клиническая картина ГКМП у детей вариабельна от бессимптомного течения до СН, рефрактерной к медикаментозной терапии. Кроме того, ВСС иногда становится первым и единственным клиническим проявлением ГКМП.

В 1982 году В.Ж. Maron и соавт. опубликовали одно из первых исследований, подробно описывающих клинические проявления ГКМП у младенцев. Согласно их наблюдениям, ключевыми симптомами ГКМП с дебютом на первом году жизни являются признаки выраженной застойной СН (одышка, быстрая утомляемость, повышенная потливость во время кормления и недостаточные весовые прибавки) при отсутствии дилатации камер сердца и сохранных показателях систолической функции [89].

Дальнейшие исследования подтвердили, что утолщение стенки ЛЖ у младенцев с ГКМП имеет выраженную степень, однако на ранних стадиях заболевания симптомы могут быть неспецифичными, затрудняя своевременную диагностику. Кроме того, ГКМП с дебютом на первом году жизни может проявляться экстракардиальными симптомами, которые возникают вследствие мультисистемного поражения при синдромальных формах заболевания [94, 140].

Таким образом, на ранних этапах диагностики предположение относительно причины гипертрофии миокарда играет ключевую роль до получения результатов генетического анализа. Для своевременного выявления и определения возможной этиологии ГКМП проводится тщательный поиск так называемых «красных флагов» — специфических клинических, лабораторных и инструментальных маркеров. Эти признаки могут быть характерными для конкретной причины ГКМП как по отдельности, так и в сочетании друг с другом, образуя определенные кластеры, что существенно помогает в дифференциальной диагностике заболевания [140].

Согласно работе Limongelli и соавт. (2019), особую важность в диагностике ГКМП приобретают клинические и эхокардиографические «красные флаги» [140]. В качестве примеров таких маркеров авторы приводят лицевой дисморфизм при РАСопатиях, мышечную слабость при митохондриальных заболеваниях и нарушение походки, типичное для атаксии Фредрейха. Применение «красных флагов» обладает отрицательной прогностической ценностью, что позволяет при их отсутствии с высокой вероятностью исключить синдромальные формы ГКМП. При этом наибольшую диагностическую значимость представляют кластеры

«красных флагов», сочетающие несколько специфических признаков. Так, бивентрикулярная обструктивная ГКМП в сочетании со стенозом легочной артерии чаще всего указывает на наличие мутация RAS/MAPK сигнальном пути, тогда как концентрическая гипертрофия ЛЖ в сочетании с миопатическими изменениями и признаками цитолиза, более типична для лизосомных болезней накопления.

Поиск «красных флагов» является особенно важным в том числе в неонатальном периоде. Так есть несколько клинических сценариев, распознавание которых помогают уже в первые дни жизни ребенка заподозрить заболевания [88].

Выявление клинических проявлений ГКМП у детей с дебютом на первом году жизни имеет важное прогностическое значение. По данным нескольких исследований уровень смертности у детей с наличием клинических проявлений ГКМП выше, чем у взрослых пациентов с аналогичными проявлениями [46, 50, 52]. Так, у детей с бессимптомным течением заболевания средний ежегодный коэффициент смертности составляет 1,4%, тогда как среди детей с клиническими проявлениями данный показатель достигает 6,6% [3].

### **1.5 Прогноз гипертрофической кардиомиопатии у детей с дебютом на первом году жизни**

Дети с дебютом ГКМП на первом году жизни представляют собой группу с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов. Согласно одному из первых опубликованных отчетов о случаях ГКМП с дебютом в младенчестве, 10 из 20 детей умерли в течение первых 12 месяцев жизни [89]. По данным 30-летнего наблюдения Tsuda и соавт., показатели выживаемости на 10, 20 и 30 лет наблюдения составили 83%, 69% и 63% соответственно [181]. Неблагоприятный прогноз был отмечен у пациентов с врожденными нарушениями метаболизма, где общий уровень выживаемости к концу периода наблюдения составил всего 17%. Согласно длительному наблюдению Peta Alexander и соавт. наиболее высокая летальность у пациентов с ГКМП была отмечена в первые три

года жизни, с постепенной стабилизацией прогноза у детей в более старшем возрасте [107]. Так, 20-летняя выживаемость составляла около 80%.

В исследованиях, где проводилось сравнение показателей выживаемости между детьми, у которых дебют ГКМП отмечался на первом году жизни и в более старшем возрасте, выявлена значимая разница. Согласно работе Chan и соавт. однолетняя выживаемость (после начала наблюдения) у детей с дебютом ГКМП до 1 года жизни составила 67,4%, в то время как у детей с поздней манифестацией заболевания данный показатель достиг 97,3% [45]. Пятилетняя выживаемость для изучаемых групп составила 56,0% и 85,3% соответственно [45]. Подобная тенденция отмечена в британском исследовании Norrish, где показатели однолетней выживаемости достигли 83,3% и 95,6% для детей с дебютом на первом году жизни и в более старшем возрасте соответственно, для пятилетней выживаемости данный показатель составлял 80,5% и 90,6% [52].

Основными причинами смерти у детей с ГКМП, дебютировавшей в первый год жизни, являются прогрессирующая СН и ВСС [8]. Согласно исследованию Norrish, из 48 летальных исходов у детей 8 случаев были связаны с ВСС, 14 – с прогрессирующей СН, остальные случаи были обусловлены внесердечными причинами [50, 52].

Прогноз заболевания также зависит от этиологической причины гипертрофии миокарда. Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается у детей с врожденными нарушениями метаболизма. Согласно различным источникам, летальность в данной группе колеблется от 35% до 80% (Таблица 1) [45, 70, 139, 177]. Первый год жизни является критическим периодом для пациентов с врожденными нарушениями метаболизма, поскольку именно на первом году жизни регистрируется наибольшее число летальных исходов [45, 136]. При этом риск неблагоприятного исхода сохраняется на протяжении всей жизни ребенка.

Таблица 1 – Выживаемость пациентов с гипертрофической кардиомиопатией по данным различных авторов [45, 50, 52, 54, 70, 89, 136, 139, 177]

Исследование	1-летняя выживаемость (общая), %	5-10-летняя выживаемость, %	Выживаемость (саркомерная ГКМП)	Выживаемость (РАСопатии)	Выживаемость (Врождённые нарушения метаболизма)	Факторы неблагоприятного исхода
Maron 1982	55	50	-	-	-	Не указаны
Colan 2007	85,8	82,2	94,4/89,8	82,4/74,4	53,6/41,7	Не указаны
Stegema n, Raymon d et al. 2021	-	23,4	50	65	20	Этиологический фактор
Norrish, 2021	86,2	83,1	94,7	88,0	65,1	Врождённые нарушения метаболизма ОР 4,40 (95 ДИ 1,95– 9,66) Кардиальные симптомы, ОР 3, 26 (95ДИ 1,42–7,48), Систолическая дисфункция ЛЖ, ОР 2,97 (95ДИ 1,12– 7,87)

Продолжение таблицы 1

Исследование	1-летняя выживаемость (общая), %	5-10-летняя выживаемость, %	Выживаемость (саркомамерная ГКМП)	Выживаемость (РАСопатии)	Выживаемость (Врождённые нарушения)	Факторы неблагоприятного исхода
Alexander Peta	68	80	-	-	-	Систолическая дисфункция ЛЖ, ОР 3,47 (1,04–11,60)  Симметричная форма ГКМП, ОР 4,20 (1,60–11,05)
Chan	82,8/67,4	71.1/56,0	94,0/82,2	88,9/82,2	38,9/16,9	Не указаны
Norrish, 2021	83,3	80,5	-	92,5/90,5	-	Не указаны
Ahmed	73,5	61,8	41,7	69,2	33,3	Симметричная форма ГКМП 3,52, ОР (ДИ95 1,12-11,0)
Mukhtar	-	74, 0	-	-	-	Не указаны
Примечание: ГКМП- гипертрофическая кардиомиопатия, ОР – отношение рисков.						

Среди пациентов с ГКМП, обусловленной мутациями в RAS-МАРК сигнальном пути отмечается высокий уровень летальности в раннем детском возрасте. Так, смертность в течение 5 лет у данной группы пациентов колеблется в диапазоне от 7,5% до 35% [45, 50, 52, 139, 136]. Примечательно, что в отличие от врожденных нарушений метаболизма, у пациентов с РАСопатиями, достигших дошкольного и старшего возраста, прогноз существенно улучшается, и летальные

исходы регистрируются реже. По данным Voletі и соавторов общая выживаемость при РАС-ассоциированной ГКМП составила 96,45%, 90,42% и 84,12% через 1, 5 и 10 лет соответственно [131]. Данный показатель варьировал в зависимости от конкретного синдрома из группы РАСопатии и был наибольший для Нунан-подобных синдромов.

Kaltenecker E. и соав. (2019) провели сравнительное исследование саркомерной и РАС-ассоциированной форм ГКМП с 10-летним периодом наблюдения [106]. Авторы подтвердили, что для РАСопатий характерна высокая летальность на ранних стадиях заболевания [106]. Однако при длительном наблюдении у пациентов с мутациями в RAS-MAPK сигнальному пути отмечен благоприятный долгосрочный прогноз с низкой смертностью и минимальным риском злокачественных аритмий [154]. По данным Norrish ВСС составляла в среднем 4–5% от всех летальных исходов среди детей с РАС-ассоциированной ГКМП [52]. При этом у пациентов с саркомерными мутациями доля ВСС была значительно выше и составляла почти половину всех случаев. Выживаемость пациентов с ГКМП, ассоциированной с РАСопатиями, также зависит от множества факторов, включая возраст дебюта заболевания, а также наличие экстракардиальных проявлений.

Для саркомерной формы ГКМП характерен относительно благоприятный прогноз в течение первых 5 лет жизни. При этом наблюдаются расхождения между данными более ранних исследований и относительно современных публикаций (Таблица 1). В среднем летальность в течение первых 5 лет жизни варьируется в пределах от 5 до 20% [45, 50, 52, 54, 70, 89, 136, 139, 177]. Colan и соавт., анализируя выживаемость внутри группы пациентов с несиндромальной формой ГКМП, обнаружили, что из 43 летальных исходов около 70% пришлось на детей с дебютом заболевания на первом году жизни [70]. При этом, ВСС отмечена у 44,4% для детей с дебютом ГКМП в первый год жизни и у 100% пациентов с более поздним началом заболевания.

При изучении факторов риска, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом при ГКМП с дебютом на первом году жизни, особая роль



исследователями уделялась этиологии, клиническому течению и гемодинамическим параметрам. Анализ существующих публикаций по данной проблеме (таблица 1) демонстрирует, что у детей с ГКМП, обусловленной врожденными нарушениями метаболизма, вероятность неблагоприятных исходов возрастает более чем в четыре раза по сравнению с другими этиологическими группами [45, 50, 136]. По данным Ahamed и Alexander Peta, симметричная форма ГКМП ассоциируется с высокой летальностью и увеличивает риск неблагоприятного исхода в 3,5–4 раза [107, 139]. Стоит отметить, что наличие систолической дисфункции ЛЖ, согласно данным Alexander Peta и Norrish, также является фактором, увеличивающим вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с ГКМП [50, 107].

Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день отсутствует специальный инструмент для оценки риска ВСС у детей с ГКМП на первом году жизни. Для детской популяции может применяться калькулятор HCM Risk-Kids, однако его использование ограничено возрастной группой от 1 года до 16 лет и предназначено только для саркомерной формы ГКМП [61, 73]. Таким образом, несмотря на наличие отдельных исследований, четких методик стратификации риска как ВСС, так и общей сердечно-сосудистой смертности у младенцев с ГКМП пока не разработано, что остается важным нерешенным вопросом в современной кардиологии.

## **1.6 Стратегия лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией**

Ключевыми направлениями терапевтического подхода при ГКМП являются облегчение симптомов заболевания с целью повышения качества жизни пациентов, а также профилактика жизнеугрожающих осложнений. Бета-адреноблокаторы (БАБ) представляют собой основную группу препаратов, применяемых при лечении ГКМП [3, 12]. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, основными показаниями для назначения БАБ в максимально

переносимой дозе при ГКМП являются наличие симптомов заболевания, а также обструкции выходных трактов ПЖ и/или ЛЖ [3].

БАБ оказывают многофакторное действие, обусловленное несколькими механизмами, которые имеют ключевое значение при лечении ГКМП [23, 137]. Благодаря отрицательным хронотропному и инотропному эффектам, БАБ увеличивают продолжительность диастолы, уменьшают работу миокарда и, соответственно, потребность миокарда в кислороде [24]. Помимо этого, БАБ способствуют уменьшению передне-систолического движения передней створки МК, что особенно важно при обструктивной форме ГКМП [23]. Также, подавление активности симпатического отдела вегетативной нервной системы способствует значительному уменьшению клинических проявлений заболевания и снижению вероятности возникновения аритмий [67].

Для детей характерны особенности метаболизма БАБ. Так, у детей на первом году жизни скорость клиренса препарата в 4 раза выше, чем у взрослых. Данная фармакокинетическая особенность обуславливает необходимость более внимательного титрования дозы препарата для достижения достаточного терапевтического эффекта. В исследовании Ostman-Smith I (1999 г.) было установлено, что применение высоких доз пропранолола ассоциировалось с существенным снижением общей летальности по сравнению с группами, где препарат использовался в меньших дозах или не применялся вовсе [136, 137]. Данные о долгосрочной эффективности БАБ подтверждаются исследованием Ito (2024), где за 20 лет наблюдения выживаемость среди детей, получавших терапию БАБ, составила 81,3%, в то время как в группе без медикаментозного лечения этот показатель достигал всего 19,1% [67].

Основными целями хирургического вмешательства при ГКМП у детей являются снижение степени обструкции выходных трактов желудочков путем удаления избыточной мышечной ткани, увеличение объема ЛЖ, что способствует повышению его ударного объема, а также коррекция структурных аномалий МК и подклапанного аппарата, которые приводят к гемодинамическим нарушениям при ГКМП [10, 163].

Миоэктомия является стандартным способом хирургического уменьшения гипертрофии МЖП и включает в себя прямое иссечение избыточной мышечной ткани для снижения градиента обструкции [12]. Тем не менее, данная операция связана с определенными рисками, такими как ятрогенное повреждение МК, нарушения проводимости, а также необходимость повторной миоэктомии, особенно у детей младшего возраста [138].

Согласно результатам нескольких крупных исследований, миоэктомия у детей с ГКМП демонстрирует безопасность и эффективность. Одними из первых свой хирургический опыт был представлен специалистами клиники Мейо, которые опубликовали результаты анализа 127 случаев миоэктомии у педиатрических пациентов, средний возраст которых на момент операции составил  $12,9 \pm 5,5$  лет. Отмечено снижение среднего градиента давления в ВТ ЛЖ с 89 мм рт. ст. до 6 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ), а общая выживаемость составила 98,6% через 5 лет, 94,9% через 10 лет и 92,4% через 15 и 20 лет. В качестве ятрогенных осложнений были отмечены недостаточность аортального и МК у 7 пациентов (5,5%) и 2 пациентов (1,5%) соответственно, что потребовало интраоперационной коррекции [138].

Согласно результатам Griffeth и соавт. (2023), периоперационная смертность после проведения миоэктомии у детей составила 1%. Потребность в повторных хирургических вмешательствах была отмечена у 5,8% пациентов через 5 лет и у 8,3% через 10 лет после первичной операции, а общая выживаемость в течение 10 лет достигла 90% [163].

Проведение миоэктомии возможно у пациентов раннего детского возраста. По данным Schleihauф и соавт., возраст на момент операции не оказывает существенного влияния на показатель выживаемости. Важно отметить, что двум пациентам, которым миоэктомия была выполнена в младенчестве, потребовалась повторная хирургическая коррекция [106].

Nguyen и соавт. провели оценку исходов миоэктомий у пациентов с саркомерной формой ГКМП и РАСопатиями. Выживаемость после оперативного лечения была сопоставима между детьми с мутациями в RAS-MAPK сигнальном

пути и саркомерной ГКМП, при этом вероятность повторных вмешательств в течение 5-20 лет была в 3-4 раза выше у РАСопатий [108].

ИКД играет важную роль в профилактике ВСС у детей с ГКМП. Интересно отметить, что ИКД начали использовать в практике для первичной профилактики еще 20 лет назад, после того как одно клиническое исследование продемонстрировало эффективность ИКД в лечении устойчивых жизнеугрожающих желудочковых тахикардий [3, 115].

Первые данные об эффективности применения ИКД были опубликованы Norrish и соавт. В исследование были включены данные о 90 пациентах, средний возраст которых на момент имплантации устройств составил 13 лет ( $\pm 3,5$ ). В течение 4,5 лет наблюдения у 28% пациентов было зарегистрировано 53 случая адекватной терапии, из них 45 шоков и 8 эпизодов антитахикардической стимуляции. В то же время у 8% пациентов наблюдались случаи немотивированного срабатывания устройства. Несмотря на срабатывания ИКД, аритмические события привели к летальному исходу у 3% детей [49].

Так Maron и соавт. представили данные об эффективности ИКД у 224 пациентов с ГКМП, средний возраст которых на момент имплантации составил 14,5 лет, с периодом наблюдения в течение 4,3 лет [142]. Показаниями к установке ИКД послужили факторы риска ВСС, традиционно используемые у взрослых пациентов с ГКМП. Результаты продемонстрировали крайне низкую частоту ВСС среди пациентов с установленным ИКД — всего 0,1 случая на 100 пациенто-лет. Мотивированные срабатывания устройства были зафиксированы у 14% пациентов. Автор отмечает единственный случай летального исхода, связанный с неэффективностью шоковой терапии из-за поломки устройства [142].

В то время как, показания для вторичной профилактики ВСС четко определены, критерии отбора пациентов для первичной профилактики остаются предметом обсуждения. Несмотря на наличие различных инструментов, включая детский калькулятор риска ВСС (HCM RISK KIDS Score), на данный момент не существует специфического инструмента для определения показаний к имплантации ИКД у пациентов с несаркомерной формой ГКМП [61].

Кроме того, ни одна из существующих на данный момент моделей оценки риска не учитывает генетические аспекты, в частности, наличие конкретных патогенных вариантов, которые могут значительно увеличивать вероятность развития жизнеугрожающих аритмий. Например, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, при наличии болезни Данона имплантация ИКД должна проводиться как можно раньше после диагностики заболевания [12].

Стоит отметить, что в случае прогрессирующей диастолической и позже присоединяющейся систолической дисфункции, лечение детей с ГКМП соответствует протоколу ведения ХСН, как в медикаментозных направлениях (диуретики, ингибиторы РААС и тд), так и более сложных подходах, таких как использование искусственного желудочка или трансплантация сердца [3, 11].

Для некоторых синдромальных форм ГКМП, кроме симптоматической терапии, необходимо применение патогенетической терапии. Например, использование агалсидазы альфа в протоколе лечения пациентов с болезнью Фабри приводило к значительному уменьшению массы ЛЖ, а также к снижению содержания гликофинголипидов в миокарде на 20%, что указывает на замедление прогрессирования ГКМП [69]. При исследовании эффектов ферментозаместительной терапии на миокард при болезни Помпе было установлено, что средний индекс массы ЛЖ, который до начала терапии составлял 292,3 г/м<sup>2</sup> (95% доверительный интервал: 202,8–381,8, средний Z-показатель +7,6), нормализовался через год после начала лечения и составил 87,3 г/м<sup>2</sup> (доверительный интервал: 67,5–107,1, средний Z-показатель +0,8,  $p < 0,001$ ) [68].

### **Перспективы в лечении гипертрофической кардиомиопатии у детей.**

#### **Разработки новых подходов к терапии**

Для лечения ГКМП, ассоциированной с РАСопатиями, рассматривается использование препарата траметиниба, который представляет собой ингибитор MEK-киназы [40]. Изначально данный препарат применялся исключительно как противоопухолевое средство. MEK-киназа играет ключевую роль в регуляции

RAS-МАРК сигнального пути, отвечающего за клеточный рост, дифференцировку и метаболизм. Ингибирование MEK-киназы у пациентов с РАСопатиями может способствовать прекращению прогрессирования гипертрофии кардиомиоцитов [119]. Anne Leegaard и Gregor Andelfinger описали три клинических случая применения траметиниба у детей с РАСопатиями и тяжелым течением ГКМП [90,170]. По результатам терапии наблюдалась значительная регрессия гипертрофии миокарда, сопровождавшаяся улучшением клинического состояния всех пациентов. На момент публикации исследований серьезных нежелательных лекарственных реакций не было зарегистрировано [90,170].

На сегодняшний день активно изучаются возможности генной терапии для лечения определенных форм ГКМП. Особого внимания заслуживает разработка генной терапии для болезни Данона, которая считается одним из перспективных направлений в лечении данного заболевания. Rossano и соавт. (2022) представили результаты первой фазы клинического испытания у мужчин препарата RP-A501, представляющего собой аденоассоциированный вирус, несущий нормальную копию человеческого гена LAMP2B [158]. Исследование продемонстрировало безопасность и эффективность данного метода лечения, подтвержденную положительной динамикой лабораторных показателей, ЭХОКГ данных и общего клинического состояния пациентов.

Одним из перспективных направлений в лечении обструктивной формы ГКМП у детей является использование мавакамтена — селективного ингибитора миозина, ключевого белка, ответственного за сокращение сердечной мышцы [117, 118]. Механизм действия препарата заключается в уменьшении количества миозиновых головок, взаимодействующих с актиновыми нитями (компонентами цитоскелета клетки), что приводит к снижению гиперконтрактивности миокарда.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

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

#### **Критерии включения:**

- Гипертрофия миокарда ЛЖ, превышающее 2,0 стандартных отклонения ( $>2,0$  z-критерия) у пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет).
- Диагноз ГКМП установлен на 1 году жизни.

#### **Критерии исключения:**

- Возраст пациента более 18 лет.
- Диагноз ГКМП установлен после 1 года жизни.
- Дети с 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 4.



Рисунок 4 - Дизайн исследования

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ – левый желудочек

После включения в исследование всем пациентам проводилась оценка анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных особенностей, а также молекулярно-генетическая диагностика (раздел генетическое исследование). 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



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.

## **2.2 Клиническая характеристика группы**

В исследование было отобрано 68 пациентов, у которых манифестация ГКМП отмечена на первом году жизни. Обследование и лечение проводились на базе отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с 2021 по 2024 годы включительно. Среди них 42 (61,8%) мальчика, 26 (38,2%) девочек. Медиана возраста дебюта заболевания составила 2,5 [0;9] месяца. 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. У большинства пациентов (n=25; 59,5%) заболевание обнаружено на основании выявления сердечного шума, у 8 (19%) детей — в ходе скрининговой ЭХОКГ. Еще у 7 (16,6%) пациентов ГКМП была выявлена при обследовании по поводу интеркуррентных заболеваний. В одном случае диагноз установлен вследствие прогрессирующей мышечной слабости, а в другом — из-за развития острой СН. Семейные формы ГКМП наблюдались у 12 (17,6%) пациентов. Случаи ВСС среди близких родственников были отмечены в 8 (11,8%) семьях.

У 22 детей (32,4%) была диагностирована обструктивная форма ГКМП, которая характеризуется наличием препятствия оттока крови из ЛЖ. Почти у половины пациентов (n=31, 45,6%) наблюдалась бивентрикулярная гипертрофия, затрагивающая как ЛЖ, так и ПЖ. Дилатация левого предсердия (ЛП) была выявлена у 13 (19,1%) пациентов, систолическая дисфункция ЛЖ — у 3 (4,4%) детей. Всем детям было проведено молекулярно-генетическое исследование.

В зависимости от результатов генетического исследования определены этиологические группы (Рисунок 5).

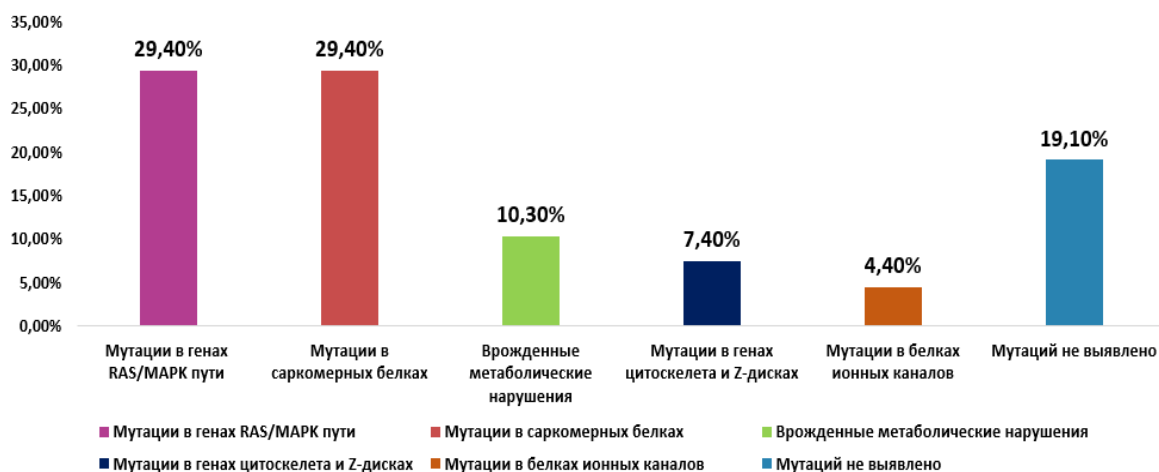


Рисунок 5 – Генетическая структура гипертрофии миокарда (n=68)

На момент окончания наблюдения живы 57 (83,8%) детей. Подробно лечение и исходы изложены в главе Результаты собственных исследований.

### 2.3 Методы исследования

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.

Особое внимание было уделено перинатальному анамнезу, включая особенности течения беременности и родов у матери, антропометрические данные новорожденного и его клиническое состояние на момент рождения. Кроме того, изучалось течение неонатального периода, возрастные этапы развития ребенка в первый год жизни, параметры физического развития, а также наличие перенесенных заболеваний.

В качестве соответствия физического развития мы использовали показатель стандартного отклонения роста и веса (SDS) в сравнении с нормативными данными Всемирной организации здравоохранения [184]. Клиническая интерпретация для роста проводилась следующим образом: SDS в пределах  $-2$  до  $+2$  считается нормой (охватывает около 95% популяции).

- SDS<-2: ниже нормы (задержка роста).
- SDS<-3: тяжелая задержка роста.
- SDS> +2: выше нормы (ускоренный рост).

Клиническая интерпретация для показателя SDS веса:

- SDS в пределах -2 до +2 считается нормой (охватывает около 95% популяции).
- SDS<-2: ниже нормы (гипотрофия или недостаточный вес).
- SDS<-3: тяжелая гипотрофия.
- SDS> +2: выше нормы (избыточный вес или ожирение).

При сборе анамнеза основное внимание уделялось срокам появления гипертрофии миокарда, степени её выраженности и динамике в процессе наблюдения. Подробно анализировался семейный анамнез, при наличии семейных случаев заболевания составлялась генеалогическая схема родословной пробанда с целью оценки особенностей наследования. Также проводилась оценка клинической симптоматики и жалоб, предъявляемых пациентом на момент обращения.

Лабораторное обследование включало определение основных биохимических маркеров в сыворотке 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 биохимических показателей объясняется ранее установленными фактами о наличии гиперферментемии при КМП, болезнях накопления и митохондриальных нарушениях. При этом такие маркеры, как тропонин I и NT-proBNP, считаются наиболее специфичными индикаторами повреждения миокарда и прогрессирования СН, что делает их важными для диагностики и мониторинга заболеваний сердца. Проводилась оценка как частоты повышения значения

показателей выше референсных интервалов, так и абсолютные значения показателей.

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

### **Эхокардиография**

В данном исследовании ЭХОКГ выполнялась в соответствии со стандартным протоколом, рекомендованным Американским обществом эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) [15,80]. Для каждого пациента были измерены следующие параметры:

1. Толщина миокарда в конце диастолы: толщина МЖП и ЗС ЛЖ, передней стенки ПЖ.
2. Размеры камер сердца и магистральных сосудов: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, размер ПЖ, размеры предсердий (левого и правого).
3. Функциональные параметры: фракция выброса (ФВ) ЛЖ, диастолическая функция ЛЖ (оценка скорости раннего наполнения (Е) и позднего наполнения (А), соотношение Е/А), градиент давления на уровне ВТ ЛЖ (при наличии обструкции), оценка движения передней створки МК, скоростные показатели на атриовентрикулярных и полулунных клапанах.
4. Морфологию структур сердца: наличие особенностей/аномалий атриовентрикулярных клапанов, подклапанного аппарата митрального и трикуспидального клапанов.

Для более точной интерпретации данных у детей с ГКМП все измеренные параметры оценивались как в абсолютных значениях, так и в виде стандартизированных показателей — Z-score [150]. Помимо этого, применение интегрального показателя обеспечивает возможность сравнения параметров у

детей различного возраста и пола на единой шкале, а также позволяет отслеживать динамику структурных изменений в сердце с течением времени, учитывая естественные изменения в площади поверхности тела. Для расчета Z-score использовались нормативные данные Бостонской шкалы, которые являются общепринятыми в детской кардиологии. Эта шкала основана на большом массиве данных здоровых детей и предоставляет стандартизованные значения для различных параметров сердца. Клиническая интерпретация показателей происходила следующим образом:

- $Z\text{-score} > +2$ : гипертрофия миокарда или дилатация внутрисердечных структур.
- $Z\text{-score} < -2$ : гипоплазия или уменьшение внутрисердечных структур.

### **Электрокардиография**

ЭКГ выполнялось всем пациентам в положении лежа в 12 отведениях на аппарате GE Medical Systems MAC 1600 ST (США) при скоростях записи 25 и 50 мм/с. Стандартная интерпретация ЭКГ включала оценку регулярности ритма, а также частотные характеристики, наличие нарушений проводимости, изменения процессов реполяризации. Особое внимание уделялось выявлению критериев синдрома/феномена WPW и характеристик нарушений сердечного ритма.

### **Суточное мониторирование электрокардиографии**

В ходе суточного мониторирования ЭКГ анализировались следующие параметры: основной водитель ритма сердца, среднесуточные характеристики частоты сердечных сокращений (ЧСС), нарушения ритма и проводимости, а также наличие признаков синдрома WPW. Помимо этого, акцент уделялся нарушением процессов реполяризации, в том числе наличие ишемических изменений.

## Генетическое тестирование

У пациентов, включенных в исследование в период с 2014 по 2021 год, генотипирование было выполнено с использованием панели целевых генов, которая включала 172 гена, потенциально связанных со всеми типами кардиомиопатий, генетически детерминированными сердечно-сосудистыми заболеваниями и скелетными миопатиями с признаками повреждения миокарда, известными к тому времени. Начиная с 2022 года генотипирование проводилось с использованием панели целевых генов ГКМП, которая включала 39 генов, связанных с ГКМП (Таблица 2).

Таблица 2- Гены, включенные в таргетные панели

Таргетная панель (172 гена)	ABCC9, ACADVL, ACTA1, ACTC1, ACTN2, ACVR2B, AGK, AKAP9, ALPK3, ANK2, ANKRD1, ANO5, BAG3, BRAF, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CALM3, CALR3, CASQ2, CAV3, CBL, CDH2, CMYA5, CRELD1, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DES, DMD, DMPK, DNAAF1, DNAAF3, DPP6, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, DYSF, EMD, EYA4, FHL1, FHL2, FHOD3, FKRP, FKTN, FLNA, FLNC, FXN, GAA, GATA4, GATA5, GATA6, GATAD1, GDF1, GJA5, GLA, GPD1L, HAND1, HCN4, HFE, HRAS, ILK, ISPD, JPH2, JUP, KCNA5, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNQ1, KRAS, LAMA4, LAMP2, LDB3, LEFTY2, LMNA, LMOD3, LRRC10, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MIB1, MMP21, MRAS, MYBPC3, MYBPHL, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYL4, MYLK2, MYOF, MYOM1, MYOT, MYOZ2, MYPN, NEBL, NEXN, NF1, NKX2-5, NKX2-6, NPPA, NRAS, NUP155, PDLIM3, PKD1L1, , PKP2, PLEC, PLEKHM2, PLN, PPA2, PPP1CB, PRDM16, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, PTPN11, RAF1, RANGRF, RBM20, RIT1, RRAS, RYR2, SALL4, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SCNN1G, SDHA, SGCD, SHOC2, SLMAP, SNTA1, SOS1, SOS2, SPEG, SPRED1, SYNE1, SYNM, SYNPO2L, TAZ, TBX20, TBX5, TCAP, TECRL, TGFB3, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TPM1, TRDN, TRPM4, TTN, TTR, VCL, ZIC3
-----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Продолжение таблицы 2

Таргетная панель (39 генов)	ACTC1, ACTN2, ALPK3, BAG3, BRAF, CBL, CSRP3, FHL2, FHOD3, FLNC, FXN, GLA, HRAS, KRAS, LAMP2, LDB3, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOM1, MYPN, NF1, NRAS, PRKAG2, PTPN11, RAF1, SHOC2, SOS1, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRIM63, TTR
-----------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

В случае, если целевое секвенирование не приводило к идентификации причинных генов, пациенту проводилось полноэкзомное секвенирование. Блок-схема генотипирования представлена на рисунке 5. Так, 20 пациентов были генотипированы с помощью панели из 172 генов, из которых 2 перешли к секвенированию экзона, 44 пациента были генотипированы с помощью панели из 39 генов, из которых 8 перешли к полноэкзомному секвенированию, и 4 пациента были генотипированы с использованием секвенирования экзона с самого начала [4, 13, 57] (Рисунок 6).

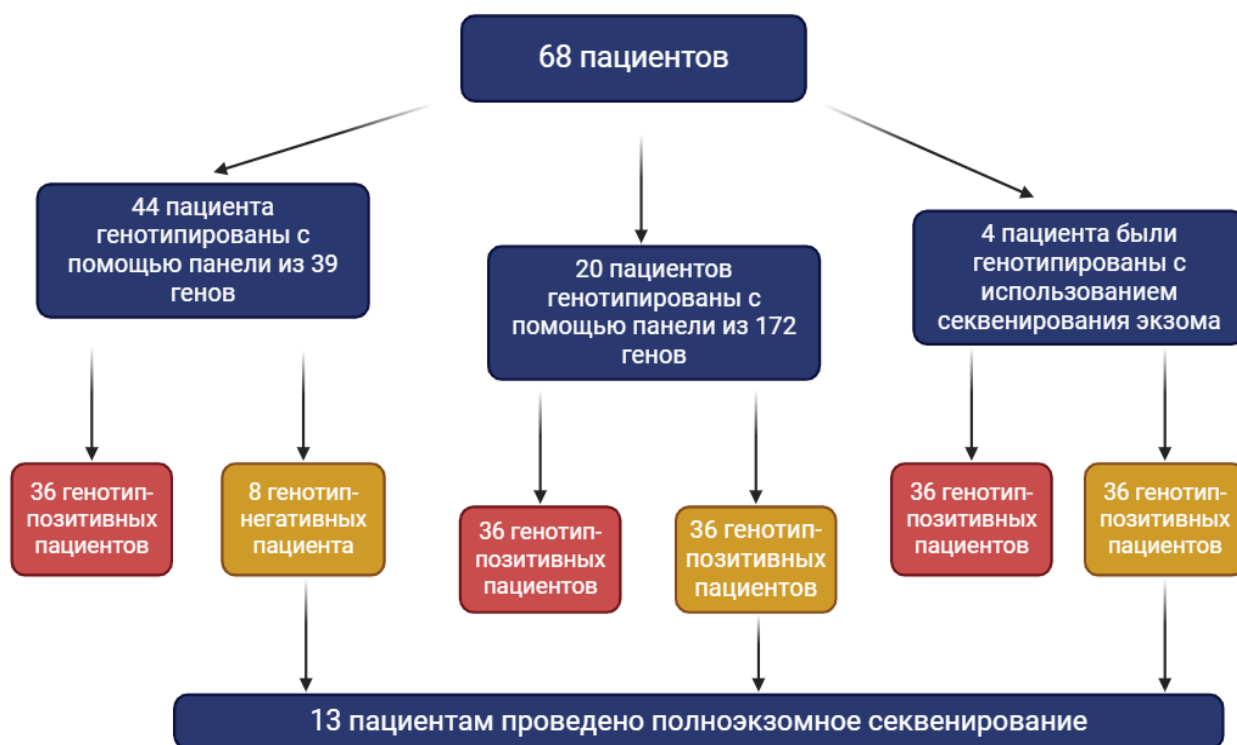


Рисунок 6 - Блок-схема генотипирования пациентов в исследовании

Данные были обработаны с помощью биоинформатических программ BWA-MEM, Picard, GATK, Annovar. Для определения структурных и функциональных эффектов идентифицированных вариантов были использованы следующие предиктивные программы *in silico*: SIFT, PolyPhen, FATHM, CADD и MutationTaster. Обработка данных проводилась с использованием конвейера Sarek v3.1 из nf-core, как описано Garcia M et al.<sup>18</sup> Для сопоставления прочтений с версией сборки генома GRCh37 использовались следующие программы: nextflow v22.10.2, python v3.10.6, fastp v0.23.2, fastqc v0.11.9, bwa v0.7.17, bcftools v1.16, samtools v1.16.1, mosdepth v0.3.3, gatk4 v4.3.0.0, vcftools v0.1.16. Для поиска вариантов использовались программы HaplotypeCaller v4.3.0.0 и Deepvariant v1.4.0.

Обнаруженные варианты были отфильтрованы и аннотированы с помощью Variant Effect Predictor (VEP) v.104 с учетом данных о частоте из баз данных gnomAD, TOPMed и ExAC. Значение C-score, рассчитанное с помощью инструмента CADD, использовалось для оценки степени структурного нарушения экспрессируемого белка. Были отобраны гены со значением C-score 20 или выше, что указывает на высокую патогенность обнаруженных вариантов.

Перед ручной обработкой варианты были отфильтрованы по следующим критериям: качество генотипа >20, глубина покрытия >5 для SNP и >10 для InDels, частота в GnomAD <0,01, оценка CADD >20, отрицательная классификация в ClinVar, изменение последовательности белка или влияние на сплайсинг. Оценка кодирующего эффекта варианта для различных транскриптов, его геномного расположения и соседних вариантов, генов, на которые он может влиять, его популяционной частоты, ассоциированной функции белка и соответствующих фенотипов проводилась с помощью инструмента VarSome. Все интересные варианты были классифицированы в соответствии с критериями Американского колледжа медицинской генетики и геномики 2015 года (ACMG) [168]. Если стандартное генетическое тестирование не выявило патогенных или вероятно патогенных вариантов, применялось секвенирование всего экзона для поиска возможных генетических причин заболевания. Все описанные генетические варианты были проверены с помощью секвенирования по Сэнгеру.



## Статистический анализ данных

Предварительный расчёт выборки не проводился, так как ГКМП является относительно редким заболеванием, а его синдромальные формы могут относиться к орфанным. Статистический анализ проводился с использованием пакета программного обеспечения MedCalc. Нормальность распределения данных определялась с помощью критерия Шاپиро-Уилка.

В случае выявления нормального распределения для сравнения числовых переменных применялись параметрические методы — в частности, *t*-критерий Стьюдента. Если распределение отклонялось от нормального, использовались непараметрические тесты: *U*-критерий Манна-Уитни или критерий Краскела-Уоллиса, в зависимости от числа сравниваемых групп.

Для анализа категориальных переменных применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса в случаях, когда в одной или нескольких ячейках таблицы встречалось менее пяти наблюдений. Если *p*-значение для общего теста оказывается значимым ( $p < 0,05$ ), это указывало на наличие различий хотя бы между одной парой групп, что обуславливало проведение парных сравнений. Для проведения парных сравнений использовался критерий Мана-Уинти, тест Стьюдента для количественных признаков и точный тест Фишера для категориальных признаков (обусловлено наличием групп, где число участников достаточно небольшое).

При проведении парных сравнений возрастает вероятность ложноположительных результатов (ошибки первого рода). Для предотвращения ошибки первого рода применялись методы коррекции множественных сравнений, в частности, Метод Холма: для каждого парного сравнения рассчитываются скорректированные пороги значимости (всего 10 пар для 5 групп).

- *p*-значения для всех парных сравнений упорядочивались по возрастанию.
- Для каждого *p*-значения рассчитывались пороговые значения:  $\alpha_i = k - i + 1\alpha$ , где:
- $\alpha = 0,05$  — исходный уровень значимости,

- $k=10$  — общее количество парных сравнений,
- $i$  — порядковый номер  $p$ -значения в отсортированном списке.

Гипотеза отвергалась (различия считались значимыми), если  $p(i) \leq \alpha i$ . Как только встречалось первое  $p(j) > \alpha j$ , процесс останавливался, и все последующие гипотезы также считались незначимыми. Пропущенные данные составляли менее 5% от общего объема и исключались из анализа.

Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Мейера для оценки времени до наступления первичных конечных точек. Относительный риск рассчитывался для оценки влияния определенных факторов на выживаемость. Для анализа влияния различных факторов на выживаемость использовалась регрессия Кокса с включением клинических и демографических переменных. Перед построением многофакторных моделей (например, регрессии Кокса) была выполнена оценка мультиколлинеарности между независимыми переменными. Для этого рассчитывались коэффициенты ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). При обнаружении высокой корреляции между предикторами ( $|r_s| > 0,7$ ) один из коррелирующих параметров исключался из модели на основании его клинической значимости и способности объяснять вариабельность результата. Для количественной оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с ГКМП была разработана ранговая шкала риска. Шкала основана на значимых предикторах, выявленных в результате многофакторного анализа регрессии Кокса. Факторы риска выбирались на основе их отношения рисков (HR), 95% доверительного интервала (CI) и уровня значимости ( $p < 0,05$ ). Для проверки прогностической точности шкалы проводилась внутренняя валидация с использованием методов бутстрэппинга и ROC-анализа.

Статистическую значимость различий подтверждалась при уровне  $p < 0,05$ . Для представления количественных данных использовали меры размаха в зависимости от типа распределения. В случае ненормального распределения данные описывались медианой и интерквартильным размахом (ME [IQR]) — то есть 25-м и 75-м процентилями. Если показатели имели нормальное распределение,

их выражали в виде среднего арифметического значения с указанием стандартного отклонения (среднеквадратичного). Такой подход позволил наиболее точно и корректно охарактеризовать полученные результаты в соответствии со статистическими свойствами каждой переменной

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клиническая характеристика пациентов с дебютом гипертрофической кардиомиопатии на первом году жизни

В исследуемую когорту было включено 68 пациентов, у которых на первом году жизни была диагностирована гипертрофия миокарда. 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.

#### 3.1.1 Особенности анамнеза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с дебютом на первом году жизни

##### 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 (Рисунок 7).

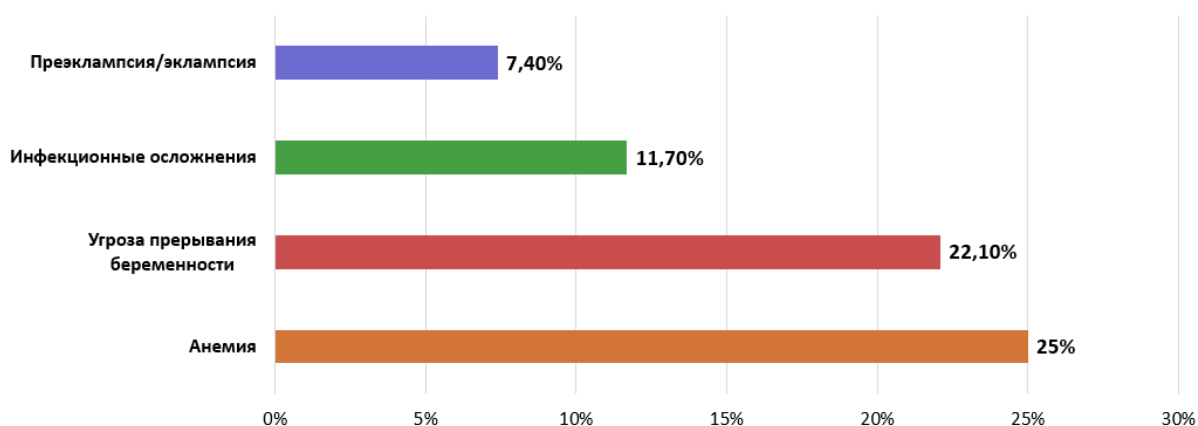


Рисунок 7 - Отягощенный акушерский анамнез в исследовании

Из раннего анамнеза известно, что 47 (69,1%) детей родились доношенными. Признаки внутриутробного инфицирования обнаружены у 3 (4,4%) детей. Врожденные пороки развития органов и систем были выявлены у 31 (45,6%) ребенка.

Проведение кесарева сечения потребовалось в 25 (36,7%) случаях. Медианный вес при рождении среди доношенных детей составил 3450 [2705;3900] грамм, при этом 4 ребёнка (8,7%) были маловесными к сроку гестации. Медиана роста при рождении составила 53 [51;54] см. Среди недоношенных детей средний срок гестации составил 34 [30;36] недели. Первичная оценка по Апгар имела медиану 7 [6;8] баллов, при этом показатель менее 6 баллов был выявлен у 6 (8,8%) детей, при повторной оценке медиана составила 8 [7;9] баллов. При этом у 19 детей (27,9%) в среднем на 2-е сутки жизни [0;4] отмечены дыхательные нарушения, которые требовали респираторной поддержки.

Внутриутробный дебют был зарегистрирован у 26 детей (38,2%) 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 3.

Таблица 3 – сравнительная характеристика течения перинатального периода в группах с внутриутробным и постнатальным дебютом гипертрофической кардиомиопатии

Признак	Внутриутробный дебют (n=26)	Постальный 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

Продолжение таблицы 3

Признак	Внутриутробный дебют (n=26)	Постальный дебют (n=42)	p
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: ИКР - размах интерквантильный, МЕ- медиана.			

### 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 (ЛА), 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% пациентов (n=6) и включают врожденную пиелозктазию, подковообразную почку и крипторхизм. Сигмы 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.

ГКМП с дебютом на первом году жизни имеет высокую частоту внутриутробного дебюта. При этом, дебют заболевания не оказал существенного влияния на течение перинатального периода. Врожденные пороки развития различных органов и систем диагностированы практически у половины пациентов с ранним дебютом ГКМП.

### 3.1.2. Клинических особенности гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с дебютом на первом году жизни

При первичном комплексном обследовании симптомы 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 8.

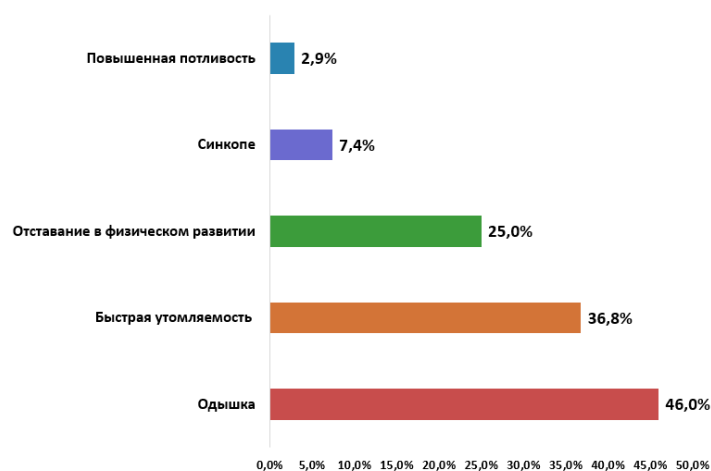


Рисунок 8 - Клинические проявления гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с дебютом заболевания на первом году жизни.

Сочетание нескольких жалоб наблюдалось у 22 детей, что составляет 32,4% от общего числа пациентов.

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

Семейные формы ГКМП наблюдались у 12 (17,6%) пациентов. Случаи ВСС среди близких родственников были отмечены в 8 (11,8%) семьях.

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.

Таким образом течение ГКМП с дебютом на первом году жизни характеризуется ранним появлением симптомов и признаков СН.

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

При анализе лабораторных данных акцент был сделан на следующих показателях:

- Кардиоспецифические маркеры: КФК-МВ, Тропонин I, NT-pro-BNP. Данные показатели позволяют оценить степень поражения миокарда и прогрессирование ХСН.
- Биохимические параметры: ЛДГ, АСТ, АЛТ, общий КФК, уровень лактата в крови. Данные показатели имеют важное значение для выявления системного характера поражения, что особенно значимо при болезнях накопления, митохондриальных патологиях и нервно-мышечных заболеваниях.

Для показателя NT-pro-BNP рассчитанная медиана составила 2704.1 [248,05;1784,5] нг/мл, повышение показателя было отмечено у 31 ребёнка (45,6%) с медианой 1939 [481,9;4924] нг/мл. Медиана тропонина I составила 0.017 [0,003;0,092] пг/мл, при этом частота превышения референтных значений составила 22 случая (32,4%) с медианой 0,117 [0,077;0,238]. 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.



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;242] МЕ/мл), для АСТ в 14 случаях (20,6%), медиана 59.5 [46;343]. Повышение обоих показателей было выявлено в 8 случаях (11,8%). Медиана уровня КФК составила 117.5 [67;172] МЕ/мл, с превышением референтных интервалов у 8 пациентов (11,8%) с медианой 447.8 [358.5;594.65] МЕ/мл. Медиана уровня ЛДГ составила 274.5 [222;376] МЕ/мл. Зарегистрировано 7 случаев (10,3%) 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 свыше нормы отмечено у 4 пациентов (5,9%).

Анализ приведенных данных показывает, что несмотря на высокие медианные значения кардиоспецифических маркеров, их повышение наблюдается менее чем в половине случаев. Это указывает на то, что при наличии повышенных значений отклонения носят выраженный характер, что подчеркивает актуальность оценки роли этих показателей в прогнозировании заболевания.

### **3.1.4 Нарушения ритма сердца и гемодинамические особенности гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни**

#### **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 (ПТ) зарегистрированы у 3 пациентов с медианой возраста регистрации 5 лет [3,4;9,1], 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% пациентов (n=10), 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 пациентов (19,1%) с медианой показателя для всей выборки 426 [387,0-460,0] мсек и 466 [460,5;488,1] мсек для детей с удлинением QTc. Нарушение атриовентрикулярной проводимости (АВ) в виде блокады 1 степени были зарегистрированы у 5 (7,4%) детей.

### **Гемодинамические особенности пациентов с гипертрофической кардиомиопатии**

В ходе исследования установлено, что обструктивная форма ГКМП выявлена у 32,4% пациентов (n=22) с медианой градиента на ВТ ЛЖ 77,5 [42;100] мм рт. ст. Передне-систолическое движение створок МК диагностировано у 36,7% детей (n=25). Характерные изменения строения МК и подклапанного аппарата (удлинение и пролапс створок, гипертрофия папиллярных мышц, добавочные хорды) отмечены примерно у трети пациентов (36,8%, n=25) с ГКМП, дебют которой пришелся на первый год жизни.

Гипертрофия ПЖ была выявлена у 31 ребенка (45,6%) с медианой толщины передней стенки 7 [5,9;8,6] мм. При этом стеноз ЛА отмечен у 19 (27,9%), что может указывать на некомпенсаторный характер увеличения толщины миокарда ПЖ минимум в 12 случаях.

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

Для выявления различий между формами заболевания был проведён анализ особенностей пациентов с обструктивной и необструктивной ГКМП (Таблица 4). Практически у всех пациентов с обструктивной формой ГКМП (n=22) отмечены симптомы заболевания (n=21; 95,5%), в отличие от необструктивной ГКМП (n=28;60,9%), ( $p<0.05$ ). ХСН выше II ФК диагностирована исключительно в группе

детей без обструкции (7 человек, 15,25%). Сравнительный анализ не выявил различий между группами по степени гипертрофии миокарда ЛЖ и частоте дилатации ЛП. Бивентрикулярная форма заболевания была характерна преимущественно для обструктивной ГКМП (n=14; 63,6%), что значительно выше, чем в группе с отсутствием обструкции, где гипертрофия ПЖ и ЛЖ отмечена лишь у 37,0% детей (n=17), ( $p<0.05$ ).

Таблица 4 - Сравнительная характеристика течения обструктивной и необструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии.

Признак	Обструктивная форма ГКМП n=22	Небструктивная 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 МЕ [q25;q75]:	8,36 [5,5; 12,2]	7,645 [4,6; 12,5]	0,6
ТЗСЛЖ, Z-score МЕ [q25;q75]:	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: p – уровень статистической значимости, МЖП – межжелудочковая перегородка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, НУЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия.			

В целом по группе у 54,4 % (n=31) была выявлена гипертрофия обоих желудочков.

Был проведен сравнительный анализ между группами с бивентрикулярной ГКМП и ГКМП с изолированным поражением ЛЖ (Таблица 5). При анализе анамнеза было выявлено, что в группе с бивентрикулярной формой ГКМП статистически значимо чаще дети рождались недоношенными (n=14; 45,2%), по сравнению с 7 случаями (18,2%) в группе с изолированной гипертрофией ЛЖ ( $p<0.01$ ). При этом частота внутриутробного дебюта заболевания между группами не различалась. Отставание в физическом развитии достоверно чаще наблюдалось у детей с гипертрофией обоих желудочков – 15 случаев (48,4%) по сравнению с 4 случаями (10,8%) при изолированной гипертрофии ЛЖ ( $p<0.01$ ). Симптомное течение заболевания отмечено практически у 84% пациентов (n=26) с бивентрикулярной формой гипертрофии миокарда и у 62,2% (n=23) без неё, что было достоверно чаще ( $p<0.05$ ). При этом соотношение ФК ХСН между группами не различалось. Важно отметить, что степень гипертрофии ЛЖ при бивентрикулярной форме была выше, в особенности, ЗС ЛЖ. Так, медиана ЗС ЛЖ Z-score составила 5,0 [2,6;10,0] против 1,8 [1,06;3,14] ( $p<0.05$ ), а медиана МЖП Z-score – 9,32 [5,6;15,6] против 5,7 [4,1;10,1]. Желудочковые нарушения ритма не имели отличий по частоте встречаемости между группами.

Таблица 5 - Сравнение особенностей при бивентрикулярной форме гипертрофической кардиомиопатии и при изолированной гипертрофии ЛЖ.

Признак	Бивентрикулярная форма ГКМП (n=31)	ГКМП с гипертрофией ЛЖ (n=37)	p
Доношенность, абс (%)	17 (54,8%)	30 (81,8%)	<b>&lt;0,01</b>
Внутриутробный дебют, абс (%)	11 (35,4%)	15 (40,5%)	0,1
Отставание в физическом развитии, абс (%)	15 (48,4%)	4 (10,8%)	<b>&lt;0,01</b>
Жалобы, есть, абс (%)	26 (83,9%)	23 (62,2%)	<b>&lt;0,05</b>

Продолжение таблицы 5

Признак	Бивентрикулярная форма ГКМП (n=31)	ГКМП с гипертрофией ЛЖ (n=37)	p
МЖП, Z-score МЕ [q25;q75]:	9,32 [5,6; 150,6]	5,7 [4,1; 10,1]	0,08
ТЗСЛЖ, Z-score МЕ [q25;q75]:	5,0 [2,6; 10,0]	1,8 [1,06; 3,14]	<b>&lt;0,0005</b>
Дилатация ЛП, абс (%)	5 (16,1%)	8 (21,6%)	0,2
Класс ХСН более 2 ФК, абс (%)	5 (16,1%)	2 (5,4%)	0,06
Нарушения сердечного ритма, НУЖТ	6 (19,4%)	4 (10,8%)	0,09
Примечание: p – уровень статистической значимости, МЕ – медиана, МЖП – межжелудочковая перегородка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, НУЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия.			

### 3.1.5 Варианты лечения и исходы гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни

Наиболее часто из фармакологических групп применялись БАБ - у 70,6% пациентов (48 из 68), потребность в диуретической терапии — у 20,6% (14 человек), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — у 5,9% (4 пациента). Комбинированная медикаментозная терапия использовалась у 13 (19,1%) детей. Основными используемыми комбинациями препаратов были БАБ в сочетании с диуретиками, а также иАПФ (Рисунок 9).

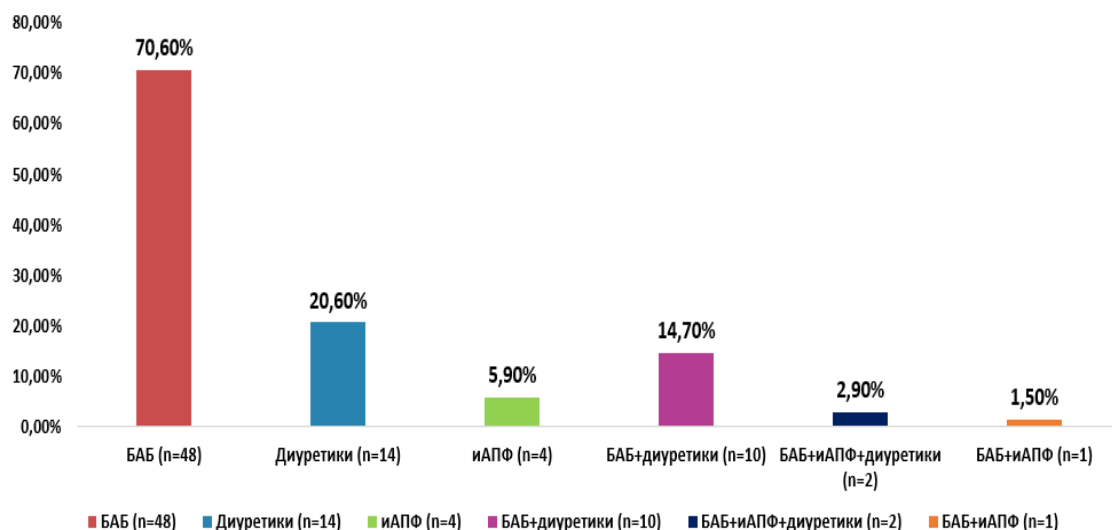


Рисунок 9 – Группы медикаментозных препаратов, применяемые у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с дебютом на первом году жизни

Примечание: БАБ – бета-адреноблокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Миозектомия выполнена у 16,2% пациентов (n=11), средний возраст проведения оперативного лечения составил 8,0 [4,3;12,3] лет, при этом самый ранний возраст вмешательства был зафиксирован в 10 месяцев жизни. У большинства детей (n=9; 13,2%) отмечалась обструкция на ВТ ЛЖ, медианное значение градиента на ВТ ЛЖ составило 80 [25;112] мм рт. ст. В двух случаях (2,9%) диагностирована внутрижелудочковая обструкция ЛЖ. Летальный исход после операции был отмечен у 3 детей (8,3%) в среднем на 10 сутки после операции. В одном случае потребовалась имплантация электрокардиостимулятора в связи с развитием полной АВ блокады. ИКД был установлен 4 детям. Медиана имплантации составила 15 [9;17] лет.

За период наблюдения зарегистрировано 11 летальных исходов при этом медиана возраста пациентов на момент смерти составила 2,0 [0,4;13,0] года. На текущий момент показатель смертности среди пациентов с манифестацией ГКМП на первом году жизни достиг 16,2%.

### 3.2 Молекулярно-генетическая характеристика пациентов обследуемой группы

Молекулярно-генетическая диагностика была выполнена всем детям с ГКМП, дебютировавшей на первом году жизни (n=68). Было установлено, что у 55 пациентов (80,9%) выявлены патогенные (P), вероятно-патогенные (PL) или варианты неопределенной значимости (VUS), которые с большой долей вероятности могут рассматриваться как причинные факторы заболевания (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Молекулярно-генетическая структура исследуемой группы (n=68)

В соответствии с полученными данными, все пациенты были разделены на шесть групп в зависимости от этиологического фактора (Рисунок 11):

- Саркомерная форма ГКМП, (n=20)
- РАСопатии (мутации в генах RAS-MAPK сигнального пути), (n=20)
- Мутации 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)

- Пациенты с неидентифицированной причиной гипертрофии, (n=13)



Рисунок 11 – Основные этиологические группы ГКМП у детей с дебютом на первом году жизни

Примечание: ГКМП- гипертрофическая кардиомиопатия

Распределение вариантов между саркомерными генами и генами, связанными с RAS-MAPK сигнальным путем, было примерно одинаковым. В частности, у 20 детей (29,4%) 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 детей (29,4%), 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 пациентов (7,4%). Метаболические, митохондриальные и связанные с



протеостазом варианты генов были обнаружены у 7 детей (10,3%), включая *PRKAG2* (1 случай), *COX10* (1 случай), *GAA* (2 случая), *LAMP2* (1 случай) и *ALPK3* (2 случая). У 3 пациентов (4,4%) были выявлены варианты генов, кодирующих ионные каналы, включая *RYR2* (2 случая) и *ABCC9* (1 случай).

Три пациента были компаунд-гетерозиготами по рецессивному признаку — двое из них имели варианты в гене *ALPK3*, а один — в гене *COX10*.

У 11 пациентов (16%) обнаружено наличие более одного генетического варианта, включая комбинации мутаций в генах, связанных с RAS-MAPK сигнальным путем, саркомерными белками и структурами цитоскелета. Не было выявлено значимых различий в частоте причинных генов при сравнении по половому признаку.

Полноэкзомное секвенирование было проведено у 13 (19,1%) детей, в связи с тем, что целевое секвенирование не выявило генов, ассоциированных с развитием ГКМП. К таким вариантам относятся мутации в генах *ROBO4*, *TBX20*, *OBSCN* и *RASD1*. Несмотря на применение методов высокопроизводительного секвенирования, у троих пациентов не было выявлено ни одного значимого варианта, ассоциированного с ГКМП. Генетические варианты, идентифицированные в ходе исследования, представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Генетические варианты у детей в исследовании

Номер пациен та	Панель	Ген	GRCh37/hg19	Нуклеотидная замена	Аминокисл отная замена	db SNP	ACMG классифика ция	Частота GnomAD v2.1.1 Total, %	CAD D
1.	39 генов	PTPN1 1	Chr12:112926 270	NM_002834.5:c.1403 C>T	p.Thr468M et	rs1219184 57	P	0.0003981%	33
2.	172 гена	PTPN1 1	Chr12:112926 270	NM_002834.5:c.1403 C>T	p.Thr468M et	rs1219184 57	P	0.0003981%	33
3.	172 гена	PTPN1 1	Chr12:112926 270	NM_002834.5:c.1403 C>T	p.Thr468M et	rs1219184 57	P	0.0003981%	33
4.	172 гена	PTPN1 1	Chr12:112926 270	NM_002834.5:c.1403 C>T	p.Thr468M et	rs1219184 57	P	0.0003981%	33
5.	39 генов	PTPN1 1	Chr12:112926 882	NM_002834.5:c.1502G>A	p.Arg501Ly s	rs3975075 43	P	ND	32
		TRIM6 3	Chr1:2639397 6	NM_032588.4:c.10A> C	p.Lys4Gln	-	VUS	ND	22
6.	39 генов	PTPN1 1	Chr12:112915 524	NM_002834.5:c.923A>G	p.Asn308Se r	rs1219184 55	P	ND	22,4
7.	172 гена	PTPN1 1	Chr12:112926 890	NM_002834.4:c.1510A>G	p.Met504V al	rs3975075 47	P	0.0003976%	28,7
8.	172 гена	PTPN1 1	chr12:1129108 27	NM_002834.5:c.836A >G	p.Tyr279Cy s	rs1219184 56	LP/P	ND	21,2
		CBL	chr11:1191560 89	NM_005188.4:c.1754 G>T	p.Arg585Le u	rs7275046 40	LP	0.0007955%	27,2
9.	172 гена	RAF1	Chr3:1264569 9	NM_002880.4:c.770C >T	p.Ser257Le u	rs8033879 6	P	0.0003977%	26,5

## Продолжение таблицы 6

Номер пациен та	Панель	Ген	GRCh37/hg19	Нуклеотидная замена	Аминокисл отная замена	db SNP	ACMG классифика ция	Частота GnomAD v2.1.1 Total, %	CAD D
10.	172 гена	RAF1	Chr3:1264569	NM_002880.4:c.770C>T	p.Ser257Leu	rs80338796	P	0.0003977%	26,5
11.	172 гена	RAF1	Chr3:1264569	NM_002880.4:c.770C>T	p.Ser257Leu	rs80338796	P	0.0003977%	26,5
12.	39 генов	RAF1	Chr3:12645681	NM_002880.4:c.788T>G	p.Val263Gly	rs397516830	P	ND	25,9
13.	39 генов	RAF1	Chr3:12645681	NM_002880.4:c.788T>G	p.Val263Gly	rs397516830	P	ND	25,9
14.	39 генов	RAF1	Chr3:12645688	NM_002880.4:c.781C>T	p.Pro261Ser	rs121434594	P	ND	27,4
15.	172 гена	RAF1	Chr3:12645688	NM_002880.4:c.781C>G	p.Pro261Ala	rs121434594	LP/P	ND	26,4
16.	39 генов	RAF1	Chr3:12645694	NM_002880.4:c.775T>A	p.Ser259Thr	rs3730271	P	ND	25,5
17.	39 генов	BRAF	Chr7:140481402	NM_004333.6:c.1406G>A	p.Gly469Glu	rs121913355	P	ND	33
18.	39 генов	LZTR1	Chr22:21347986	NM006767.4:c.1296del	p.Tyr433ThrsTer28	-	LP	ND	-
19.	39 генов	MAP2K2	Chr19:4117551	NM_030662.4:c.169T>G	p.Phe57Val	rs121434498	P	ND	26,5
20.	39 генов	MYBP C3	Chr11:47353740	NM_000256.3:c.3697C>T	p.Gln1233Ter	rs397516037	P	0.0008024%	41
21.	39 генов	MYBP C3	Chr11:47353740	NM_000256.3:c.3697C>T	p.Gln1233Ter	rs397516037	P	0.0008024%	41
22.	39 генов	MYBP C3	Chr11:47370093	NM_000256.3:c.655-1G>A	-	rs397516067	P	ND	34

## Продолжение таблицы 6

Номер пациен та	Панель	Ген	GRCh37/hg19	Нуклеотидная замена	Аминокисл отная замена	db SNP	ACMG классиф икация	Частота GnomAD v2.1.1 Total, %	CADD
23.	39 генов	MYBP C3	Chr11:473686 16	NM_000256.3:c.906- 36G>A	-	rs864622197	LP/P	ND	19,13
		MYH7	Chr14:238852 72	NM_000257.4:c.4894 G>A	p.Ala1632T hr	rs565663412	VUS	0.003181%	29,1
24.	39 генов	MYBP C3	Chr11:473642 69	NM_000256.3:c.1484 G>A	p.Arg495Gl n	rs200411226	P	0.002408%	30
		MYBP C3	Chr11:473537 61	NM_000256.3:c.3676 C>T	p.Arg1226C ys	rs397516033	VUS	0.004815%	32
		ALPK3	Chr15:853839 03	NM_020778.5:c.1393 C>A	p.Gln465Ly s	rs771343949	VUS	0.003862%	22,4
25.	39 генов	MYH7	Chr14:238874 29	NM_000257.4:c.4159G>A	p.Glu1387L ys	rs730880792	LP	0.0003977%	33
26.	39 генов	MYH7	Chr14:238864 79	NM_000257.4:c.4402 G>A	p.Glu1468L ys	rs876657884	LP	ND	32
27.	39 генов	MYH7	Chr14:238932 45-23893247	NM_000257.4:c.2791_279 3del	p.Glu931del	rs397516172	LP	ND	-
28.	39 генов	MYH7	Chr14:238941 63	NM_000257.4:c.2494 C>T	p.Leu832Ph e	rs878853837	LP	ND	25,5
29.	172 гена	MYH7	Chr14:238945 66	NM_000257.3:c.2348G>A	p.Arg783Hi s	rs397516142	LP	0.002121%	25,3
30.	39 генов	MYH7	Chr14:238984 88	NM_000257.4:c.1207C>G	p.Arg403Gl y	rs3218714	LP	ND	23
31.	39 генов	MYH7	Chr14:238914 76	NM_000257.4:c.3158G>A	p.Arg1053 Gln	rs587782962	P	0.006010%	33

## Продолжение таблицы 6

Номер пациен та	Панель	Ген	GRCh37/hg19	Нуклеотидная замена	Аминокисл отная замена	db SNP	ACMG классифика ция	Частота GnomAD v2.1.1 Total, %	CADD
32.	39 генов	MYH7	Chr14:239019 23	NM_000257.4:c.427C>T	p.Arg143Tr p	rs7275032 78	LP	0.002784%	25,8
33.	39 генов	MYH7	Chr14:239006 77	NM_000257.4:c.746G >A	p.Arg249Gl n	rs3218713	LP	ND	29,9
		MYLK 2	Chr20:304093 33	NM_033118.4:c.565A >G	p.Arg189Gl y	-	VUS	ND	13,15
34.	172 гена	MYL2	Chr12:111348 898	NM_000432.4:c.484G >A	p.Gly162Ar g	rs1994748 14	LP	ND	32
		SOS1	Chr2:3921471 0	NM_001382394.1:c.3 393A>G	p.Ile1131M et	-	VUS	ND	14,35
35.	172 гена	MYH6	Chr14:238744 94-23874495	NM_002471.4:c.439 440del	p.Arg147Gl ufsTer2	-	LP	ND	-
36.	172 гена	GAA	Chr17:780925 45	NM_000152.5:c.2740 del	p.Gln914fs	-	LP	ND	-
37.	172 гена	GAA	Chr17:780921 33	NM_000152.5:c.2623 C>T	p.Gln875Te r	-	LP	ND	34
38.	39 генов	LAMP 2	ChrX:1195756 40	NM_002294.3:c.1038del	p.Asn346 LysfsTer5	-	LP	ND	-
39.	39 генов	PRKA G2	Chr7:1512576 96	NM_016203.4:c.1592 G>A	p.Arg531Gl n	rs1219089 91	P	ND	33
40.	172 гена	ALPK3	Chr15:854078 62	NM_020778.5:c.4689G>A	p.Trp1563T er	-	LP	ND	47
		ALPK3	Chr15:854060 27	NM_020778.5:c.4291G>A	p.Gly1431A rg	rs7502582 62	VUS	0.0003979%	32

Продолжение таблицы 6

Номер пациен та	Панель	Ген	GRCh37/hg19	Нуклеотидная замена	Аминокисл отная замена	db SNP	ACMG классифика ция	Частота GnomAD v2.1.1 Total, %	CADD
41.	39 генов	ACTC1	Chr15:35085744-35085746	NM005159.5:c.154_156del	p.Lys52del	-	VUS	ND	-
42.	39 генов	FLNC	Chr7:128492917	NM_001458.5:c.6040G>C	p.Val2014Leu	rs772477251	VUS	ND	18,54
		CBL	Chr11:119155731	NM_005188.4:c.1484C>T	p.Pro495Leu	rs373989524	VUS	0.003182%	28,8
43.	39 генов	RYR2	chr1:237942009	NM_001035.3:c.11819T>C	p.Leu3940Pro	-	VUS	ND	27,4
44.	172 гена	RYR2	Chr1:237765325	NM_001035.3:c.4597G>A	p.Val1533Met	-	VUS	0.00032%	28,5
		RHOD	Chr11:66834302	NM_014578.4:c.314_316del	p.Asp105=	-	VUS	ND	-
45.	39 генов	RAF1	Chr3:12626080	NM_002880.4:c.1880G>A	p.Arg627Gln	rs730881006	VUS	ND	25,6
46.	172 гена	ALPK3	Chr15:85383936	NM_020778.5:c.1426delG	p.Arg476Serfs	-	VUS	ND	-
		ALPK3	Chr15:85400920	NM_020778.5:c.2951delG	p.Val984=fs	-	VUS	ND	-
47.	172 гена	ABCC9	Chr12:21998577	NM_020297.4:c.3056C>T	p.Thr1019Ile	-	VUS	ND	25,9
48.	39 генов	LDB3	Chr10:88439215	NM_007078.3:c.185A>C	p.His62Pro	-	VUS	ND	29,9
49.	39 генов	FLNC	Chr7:128484162	NM_001458.5:c.3034C>A	p.Pro1012Thr	-	VUS	ND	27,2
50.	39 генов	MYH7	Chr14:23884269	NM_000257.4:c.5494C>T	p.Arg1832Cys	rs201865159	VUS	0.003589%	32

## Продолжение таблицы 6

Номер пациен-та	Панель	Ген	GRCh37/hg19	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	db SNP	ACMG классификация	Частота GnomAD v2.1.1 Total, %	CADD
51.	39 генов	FLNC	Chr7:128490958	NM_001458.5:c.5500C>T	p.His1834Tyr	rs377141822	VUS	0.007124%	27,3
52.	39 генов	FLNC	Chr7:128493805	NM_001458.5:c.6398G>T	p.Arg2133Leu	rs1808925531	VUS	ND	29,5
53.	Полноэкзомное секвенирование	COX10	Chr17:14095488	NM_001303.4:c.878C>T	p.Ala293Val	-	VUS	ND	26,7
		COX10	Chr17:14110259	NM_001303.4:c.1061G>A	p.Arg354Gln	rs745492359	VUS	0.003622%	28,1
54.	39 генов*	ACTC1	Chr15:35085745	NM_005159.5:c.155A>G	p.Lys52Arg	-	VUS	ND	27,6

Примечание: dbSNP – single nucleotide polymorphism database, CADD - Combined Annotation-Dependent Depletion (Комбинированное аннотированно-зависимое истощение), P – pathogenic (патогенный), LP – likely pathogenic (вероятно патогенный) , VUS - Variant of uncertain significance (вариант с неопределённой клинической значимостью).

### 3.3 Особенности гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни у пациентов различных этиологических групп

#### Саркомерная гипертрофическая кардиомиопатия

Саркомерная форма ГКМП выявлена у 29,4% (n=20), среди которых 75,0% (n=15) составляли мальчики и 25,0% (n=5) девочки. Медианный возраст дебюта заболевания составил 0,0 [0,0-0,5] лет в связи с высокой долей манифестации заболевания во внутриутробном периоде. Так у половины пациентов с саркомерными мутациями (50%, n=10) гипертрофия миокарда была установлена еще внутриутробно.

В группе пациентов с саркомерной ГКМП недоношенными родились 6 (30,0%) детей. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез отмечен у 10 (50,0%) пациентов. Медиана оценки по шкале Апгар составила 7 [6;8] баллов. Нарушения в раннем неонатальном периоде, проявляющиеся в виде дыхательных расстройств, были отмечены у 4 детей (20,0%). Врожденные пороки развития выявлены у 9 (45,0%) детей, так ВПС отмечены у 4 пациентов (20,0%), патологии нервной системы у 3 (15,0%). Структура сопутствующей патологии в зависимости от основных этиологических групп продемонстрирована на Рисунке 12.

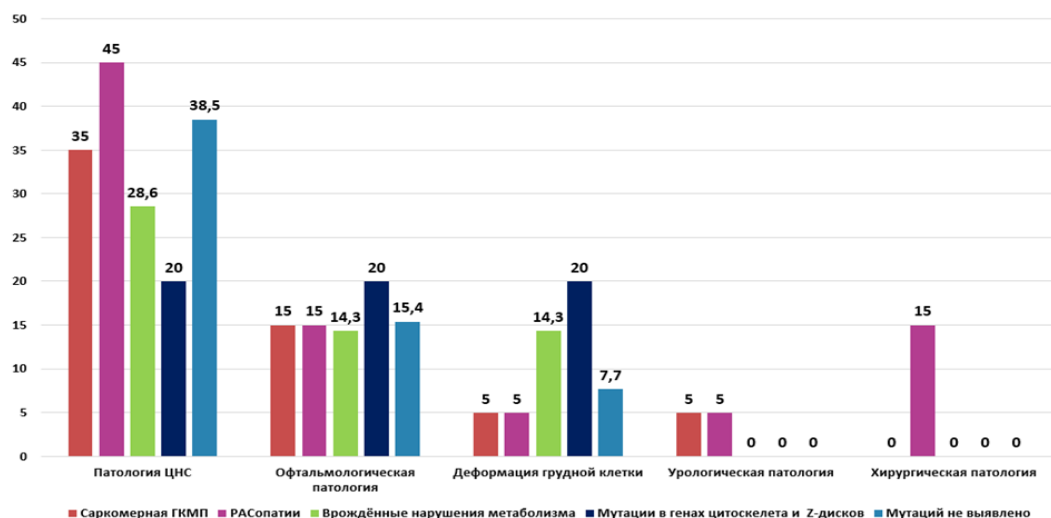


Рисунок 12 – Сопутствующая патология среди этиологических групп (%)



Среди пациентов с мутациями в генах саркомерных белковотягощенный семейный анамнез по ВСС выявлен в 5% (n=1) случаев. Семейные варианты ГКМП составили 40% (n=8). Одышка наблюдалась у 10 (50,0%) детей, быструю утомляемость отметили родители 7 (35,0%) пациентов. Задержка физического развития была выявлена крайне редко: лишь у одного ребенка (5,0%) родители сообщили о недостаточной прибавке в весе и росте.

Была проведена оценка уровня кардиоспецифических маркеров. Так, медиана уровня NT-pro-BNP составила 1889,5 [642,2;3305,0] пг/мл, у 11 (55,0%) детей значения показателя превышали показатели референтного интервала. Медиана уровня тропонина I была равна 0,0075 [0,002;0,077] нг/мл, у 9 (45,0%) показатель был выше референтного интервала. Повышение уровня КФК-МВ было выявлено у 16 (80,0%) детей с медианой 34,85 [26,7;45,3] МЕ/мл. Увеличение уровня трансаминаз было диагностировано у 2 детей (10,0%), а повышение КФК отмечено только у одного ребенка (5,0%).

Обструктивная форма ГКМП выявлена у 40,0% детей с саркомерной формой заболевания (n=8), при этом медиана пикового градиента на ВТ ЛЖ составила 20,0 [9,3;78,8] мм рт. ст. Передне-систолическое движение передней створки МК диагностировано у половины пациентов (n=10). Бивентрикулярная форма ГКМП отмечена в 45,0% (n=9) случаев. При этом стеноз ЛА диагностирован только у 3 (15,0%) пациентов, что указывает на отсутствие связи между данным признаком и гипертрофией ПЖ. Примечательным стало наличие повышенной трабекулярности ЛЖ, которая отмечена у 15,0% (n=3) детей. Дилатация ЛП диагностирована у 20,0% (n=4) пациентов, что в два раза реже, чем количество обструктивных форм ГКМП.

Саркомерная ГКМП характеризуется выраженной гипертрофией МЖП. Так, медиана Z-score для МЖП составила 10,1 [5,3;11,9], в то время как медиана Z-score для толщины ЗС ЛЖ была значительно ниже и составила 1,4 [0,2;2,9].

НУЖТ была выявлена у 3 (15,0%) детей в среднем в 6,1 лет, желудочковые нарушения ритма в виде одиночной ЖЭ зарегистрированы у 10 (50,0%) детей. Удлинение интервала QT отмечено у 4 (20,0%) пациентов.

В группе саркомерной ГКМП в подавляющем большинстве случаев причиной заболевания являлись патогенные варианты в гене, кодирующем бета-тяжелую цепь миозина - *MYH7* (58,8%, n=10), на втором месте по частоте выявления были варианты в гене миозин-связывающего белка - *MYBPC3* (23,5%, n=4), остальные 17,7% случаев приходились на единичные мутации в других саркомерных генах (*MYH6*, *MYL2*, *ACTC1* и один дигенный случай *MYBPC3+MYH7*).

### РАСопатии

Пациенты с мутациями в RAS-MAPK сигнальном пути составили 29,4% (n=20) от общего числа изучаемой группы, из них 11 (55,0%) мальчиков и 9 (45,0%) девочек. Медианный возраст дебюта РАС-ассоциированной ГКМП составил 0,0 [0,0-0,1] лет, при этом в 40% (n=8) случаев отмечен внутриутробный дебют.

В группе пациентов с РАСопатиями наиболее распространенными причинами заболевания с равной частотой стали патогенные мутации в гене *PTPN11* (протеин-тирозинфосфатаза нерецепторного типа 11) и гене *RAF1* (прото-онкогенная серин-треониновая протеинкиназа), каждый из которых встречался в 42,11% (n=8) случаев. В 15,78% случаев были выявлены единичные мутации в других генах RAS-MAPK каскадного пути (*BRAF*, *LZTR1*, *MAP2K2*). В 90% случаев (n=18) отмечался синдром Нунан, клинически синдром LEOPARD был диагностирован у 2 пациентов (10%).

Шестерым пациентам с РАС-ассоциированной ГКМП была проведена инвазивная пренатальная диагностика в связи с подозрением на хромосомные аномалии, причем большинство этих пациентов имели мутации в гене *RAF1* (n=4; 20%). Медиана оценки по шкале Апгар составила 7,5 [6,0;8,0] баллов. При этом стоит отметить, что в дальнейшем у половины пациентов (n=10) с РАСопатиями в раннем неонатальном периоде отмечались различные дыхательные нарушения, которые требовали респираторной поддержки. Важно подчеркнуть, что данные нарушения встречались практически у всех пациентов

с мутациями в гене *RAF1* (n=7; 35,0%). Семейные формы ГКМП отмечены у 1 пациента (5%).

У  $\frac{2}{3}$  пациентов (n=14; 70,0%) с РАСопатиями имела место высокая частота встречаемости врожденных пороков развития органов и систем. Более чем у половины пациентов наблюдался стеноз ЛА (n=11, 55,0%). Хирургические аномалии, такие как крипторхизм и пупочная грыжа, были выявлены у 15,0% пациентов (n=3), причем все эти случаи наблюдались исключительно в группе с мутациями в RAS/MAPK сигнальном пути (рисунок 12). К специфическим признакам данной группы пациентов относится высокая частота выявления лицевого дисморфизма (низкий лоб, короткая шея, низкое расположение ушных раковин, широкая переносица, гипертелоризм), отмеченного у 80% детей (n=16).

Жалобы предъявляли 65,0% детей (n=13), среди которых преобладали снижение темпов прибавок роста и веса (45,0%, n=9), а также одышка (35,0%, n=7). Задержка физического развития отмечена практически у половины пациентов с РАСопатиями (45,0%, n=9). Так медиана SDS роста в данной группе составила -1,630 [-2,9;-0,7], а медиана SDS веса -0,9 [-1,7;-0,2].

Медиана уровня NT-pro-BNP составила 2193,0 [743,3;3659,0] пг/мл, значения показателя выше референтного интервала выявлены у половины детей (n=10). Медиана уровня тропонина I была равна 0,0073 [0,003;0,017] нг/мл, у 3 (15,0%) показатель превышал референтный интервал. Повышение уровня КФК-MB было выявлено у 12 детей (60,0%) с медианой 34,9 [29,3;40,0] МЕ/мл. Увеличение уровня трансаминаз было диагностировано у 1 ребёнка (5,0%).

Обструктивная форма ГКМП была выявлена в 50,0% случаев среди пациентов с РАСопатиями (n=10), при этом медиана пикового градиента на ВТ ЛЖ составила 29,0 [12,0;80,0] мм рт. ст. Передне-систолическое движение передней створки МК отмечено у половины детей (50,0%, n=10). Бивентрикулярная форма заболевания диагностирована у 35,0% (n=7) пациентов, при этом частота клапанного стеноза ЛА была выше, как отмечено ранее (n=11, 55,0%). Дилатация ЛП была выявлена только у 4 (15%) пациентов.

Медиана Z-score МЖП составила 6,2 [4,1;10,0], а Z-score для ЗС ЛЖ 3,1 [1,2;- 4,2].

НУЖТ была зарегистрирована у 4 детей (20,0%) в среднем в 2,5 года, при этом 2 ребёнка имели данное нарушение ритма уже в младенческом возрасте. ЖЭ зарегистрирована у 10 детей (50,0%). Удлинение интервала QT отмечено у 3 пациентов (15,0%).

### **Врожденные нарушения метаболизма**

Дети с врожденными нарушениями метаболизма (n=7; 10,3%) были представлены 4 (57,2%) мальчиками и 3 (42,8%) девочками с медианным возрастом дебюта гипертрофии миокарда 0,2 [0,1-0,5] года. У 2 пациентов (28,6%) первые признаки заболевания наблюдались во внутриутробном периоде (синдром PRKAG2, мутции в гене *ALPK3*). В данную группу включены следующие нозологии: болезнь Помпе (n=2), болезнь Данона (n=1), синдром PRKAG2 (n=1), один случай митохондриальной лейкодистрофии с кавитацией, ассоциированной с *COX10* (n=1), и два пациента с вариантами в гене *ALPK3* (n=2).

Одним из ключевых особенностей перинатального анамнеза пациентов с врожденными нарушениями метаболизма является высокая частота выявления анемии у матерей во время беременности (57,1%; n=4).

В группе пациентов доношенными родились 85,7% детей (n=6). По шкале Апгар (первичная оценка) медиана составила 7,0 [7,0;8,0] баллов. В раннем неонатальном периоде респираторная поддержка была необходима одному ребенку (14,3%) - синдром PRKAG2, еще двум детям (28,6%) требовалось наблюдение в отделении интенсивной терапии из-за неврологических нарушений (мышечная гипотония) - мутации в гене *ALPK3*, болезнь Помпе. Врожденные пороки органов выявлены у 28,6% детей (n=2) (Рисунок 12). У всех пациентов с вариантами в гене *ALPK3* были отмечены экстракардиальные проявления, такие как сколиоз, мышечная гипотония и дисморфические черты

лица (низко посаженные уши, готическое небо, широкий лоб). У всех пациентов с болезнью Помпе была отмечена мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, а также слабость дыхательной мускулатуры.

Отягощенный наследственный анамнез по ВСС выявлен у одного пациента с болезнью Данона и у одного с мутацией в гене *COX9*. Также семейная форма ГКМП диагностирована у одного ребенка (14,3%) с мутацией в гене *COX9*.

Среди жалоб преобладала быстрая утомляемость во время кормления (85,8%, n=6), которая отмечена родителями пациентов уже в первые месяцы жизни. Одышка наблюдалась у 4 пациентов (57,2%), сниженные темпы прибавок массы тела и роста также отмечены в 4 случаях (57,2%).

Задержка физического развития при объективном исследовании выявлена у 5 пациентов (71,5%). Медиана SDS роста в данной группе составила -1,43 [-2,2;0,4], а медиана SDS веса -2,1 [-2,8;-1,1]. При этом медиана веса при рождении - 3470,0 [3045,0;3716,5] грамм, а роста - 51,0 [49,3;52,8] сантиметров. Это может свидетельствовать о том, что задержка физического развития является маркерами более тяжелого течения заболевания.

Медиана уровня NT-proBNP составила 6580,0 [332,1;12566,0] пг/мл, значения показателя выше референтного значения отмечено у 4 (57,2%) детей. Тропонин I имел медиану равную 0,118 [0,04;0,22] нг/мл, у 5 (71,4%) детей показатель превышал референтный интервал. Отличительной чертой данной группы стало наличие повышения трансаминаз в 5 (71,4%) случаях. Так, медиана АЛТ составила 208,0 [99,5;251,0] МЕ/мл, а АСТ 354,5 [197,5;564,5] МЕ/мл. Показатель КФК имел медиану равную 429,0 [152,5;649,8] МЕ/мл, при этом у 4 пациентов (57,1%) отмечено повышения данного показателя выше нормы. КФК-МВ был повышен у 6 (85,7%) детей с медианой 39,8 [29,9;62,2] МЕ/мл.

Среди пациентов с врожденными нарушениями метаболизма не выявлено ни одного случая обструктивной ГКМП. Гипертрофия миокарда характеризовалась исключительно бивентрикулярной формой заболевания. У данной группы пациентов наблюдались максимальные размеры толщины миокарда ЛЖ. Так, медиана Z-score для МЖП составила 8,7 [5,3;-15,6], а Z-score

для ЗС ЛЖ — 10,9 [5,5;–15,7]. Медиана толщины передней стенки ПЖ составила 7,0 [6,1;9,5] мм. Таким образом, симметричная бивентрикулярная форма ГКМП является основным гемодинамическим проявлением при врожденных нарушениях метаболизма.

Помимо этого, среди пациентов с врожденными нарушениями метаболизма не зарегистрировано ни одного случая желудочковых аритмий. При этом удлинение интервала QT было выявлено у 57,1% детей (n=4), с значениями от 454 до 580 мс.

### **Мутации в генах цитоскелета и Z-дисках**

Группа с гипертрофией миокарда, ассоциированная с патогенными вариантами в генах белков цитоскелета и Z-дисков составляет 7,4% (n=5). Из них 3 (60%) мальчика и 2 (40%) девочек. Медианный возраст дебюта ГКМП в группе составил 0,1 [0,0-0.3] лет, внутриутробный дебют отмечен у 2 (40%) пациентов. В 4 случаях выявлены варианты в гене *FLNC*, у 1 пациента обнаружена мутация в гене *LDB3*.

В данной группе пациентов доношенными родились 40,0% (n=2) детей. Первичная оценка по шкале Апгар показала медианное значение 7,0 [7,0;7,5] баллов. Среди врожденных пороков развития выявлены исключительно ВПС, которые отмечены у 2 (40,0%) пациентов с мутацией в гене *FLNC*. Стоит отметить, что ни один пациент с мутацией в гене *FLNC* не демонстрировал неврологических нарушений, таких как мышечная слабость и другие. Жалобы предъявляли 40,0% (n=2) детей, при этом единственным симптомом была одышка.

У пациентов с мутациями в генах цитоскелета и Z-дисков не выявлено повышения уровня NT-proBNP (медиана 96,0 [75,4;115,0] пг/мл), а также отмечены нормальные значения трансаминаз и общей КФК. При этом повышение КФК-МВ выявлено во всех пяти случаях, с медианой 36,9 [29,3;57,6]

МЕ/мл. Уровень тропонина I превышал референсные значения в 60,0% (n=3) случаев, при этом медиана показателя составила 0,0088 [0,003;0,19] нг/мл.

Также у детей с мутациями в генах цитоскелета не отмечено обструкции на ВТ ЛЖ, а гипертрофия ПЖ была выявлена у 3 (60,0%) детей. Медиана МЖП составила 5,1 [4,3;7,2] Z-score, а ЗС ЛЖ 2,4 [0,1;-3,1] Z-score. НУЖТ была зарегистрирована только у 1 (20,0%) ребенка.

Настоящее исследование представляет собой первое описание ГКМП у детей с дебютом на первом году жизни, обусловленной мутациями в генах цитоскелета и Z-дисков. Обращает на себя внимание, что для данной группы пациентов характерно отсутствие выраженных проявлений ХСН, экстремальной гипертрофии миокарда, обструкции на выходных трактах желудочков, а также значимых лабораторных изменений.

### **Патология ионных каналов**

Патогенные варианты в генах, кодирующие ионные каналы выявлены у 3 (4,1%) пациентов, из них 1 мальчик и 2 девочки. У двоих детей дебют заболевания отмечен внутриутробно, у 1 ребенка в течение первого месяца жизни. Все дети родились доношенными с оценкой по шкале Апгар 7, 8, 9 баллов. У всех пациентов неонатальный период протекал без осложнений. По лабораторным данным у одного ребенка выявлено повышение уровня NT-proBNP до 649,5 пг/мл, а также тропонина I до 1,8 нг/мл. Обструктивная и бивентрикулярная формы ГКМП среди пациентов не выявлены. Толщина задней стенки варьировала от 1,5 до 4,59 Z-score, МЖП от 2,76 до 7,9 Z-score. Желудочковых и предсердных нарушений ритма в группе пациентов с мутациями в белках ионных каналов не зарегистрировано.

### **Пациенты с гипертрофией миокарда без мутаций**

У 13 (19%) пациентов при помощи целевого секвенирования генов не удалось установить конкретную генетическую причину. При этом, при

применении полноэкзомного секвенирования идентифицировано несколько вариантов такие как *ROBO4*, *TBX20*, *OBSCN*, *RASD1*, которые не являются типичными мутациями для ГКМП, но могут быть связаны с развитием заболевания на основании функции гена. У одного ребенка отмечена мутация в гене *KMT2D*, ассоциированная с развитием синдромом Кабуки, а также у одного пациента выявлен вариант в десмосомном гене (*DSC2*). Однако, у трех пациентов не было идентифицировано ни одного интересующего варианта, ассоциированного с развитием ГКМП.

Среди данной группы отмечено 8 мальчиков и 5 девочек. Медианный возраст дебюта ГКМП составил 0,4 [0,2-0,5] лет.

Внутриутробный дебют отмечен у 2 детей (15,4%). Доношенными родились 76,9% детей (n=10). В антенатальном периоде наиболее распространенным осложнением акушерско-гинекологического анамнеза была анемия, диагностированная в 38,5% (n=5) случаев. Оценка по шкале Апгар при рождении составила медиану 7,0 [6,3;8,0] баллов. Врожденные пороки развития органов и систем встречались редко и отмечены только у 15,4% (n=2) детей. Примечательно, что в исследуемой группеотягощенный семейный анамнез по ВСС выявлен у 21,6% (n=3) пациентов, а семейные формы ГКМП диагностированы у 15,4% (n=2) детей.

Среди основных жалоб преобладала одышка, отмеченная у 8 (61,5%) детей, а также повышенная утомляемость, диагностированная у 7 (53,8%) пациентов. Задержка физического развития отмечена у двух пациентов, так показатель SDS роста составил -3,17 и -2,09 соответственно.

У данной группы пациентов отмечено повышение трансаминаз и общей КФК у 23,1% (n=3) пациентов. Медиана уровня NT-pro-BNP составила 229,9 [167,1; 1056,9] пг/мл, с превышением референсных значений у 46,2% (n=6) пациентов. Повышенный уровень тропонина I был выявлен у 23,1% (n=3) детей с медианой 0,003 [0,002;0,12] нг/мл.

Обструктивная форма ГКМП диагностирована у 30,8% пациентов (n=4), при этом передне-систолическое движение передней створки МК также отмечен



у 30,8% (n=4) детей. Бивентрикулярная форма заболевания выявлена у 38,5% (n=5) пациентов. Стеноз ЛА зарегистрирован в 15,4% (n=2) случаев. Медиана Z-score для МЖП составила 5,7 [3,1;9,3], а для ЗС ЛЖ — 2,3 [1,1;5,9]. НУЖТ зарегистрирована у 15,4% (n=2) пациентов, удлинение интервала QT отмечено всего у одного ребенка.

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

Для определения наиболее типичных признаков ГКМП с дебютом на первом году жизни в зависимости от этиологии был проведен сравнительный анализ, охватывающий особенности анамнеза, клинической картины, лабораторных показателей и гемодинамических параметров различных групп пациентов. Выявление наиболее специфичных признаков может помочь в создании алгоритмов диагностики различных причин ГКМП до получения результатов генетической диагностики.

Ввиду малочисленности группы пациентов с мутациями в генах, кодирующие ионные каналы (менее 5 участников), включение ее в сравнительный анализ представлялось нецелесообразным.

### **Сравнение данных анамнеза и клинической картины гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни в различных этиологических группах**

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%) ( $p<0,05$ ). При оценке раннего неонатального периода у половины пациентов из группы РАСопатий наблюдались респираторные нарушения различной степени тяжести, которые требовали проведения респираторной поддержки ( $p=0,01$ ). Наиболее высокая частота семейных случаев ГКМП отмечена в группе саркомерных мутаций, составив 40% (n=8) ( $p<0,005$ ). Подробные данные представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика данных анамнеза и клинической картины гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни у различных этиологических групп

Характеристика	Саркомерные мутации (n=20)	РАСопатии (n=20)	Нарушения обмена веществ (n=7)	Z-дисковые мутации (n=5)	Без мутаций (n=13)	р-значение
Особенности перинатального анамнеза						
Инфекции во время беременности	1 (5,0%)	2 (10,0%)	1 (14,3%)	2 (40,0%)	2 (15,4%)	0,27
Анемия во время беременности	4 (20,0%)	2 (10,0%)	5 (71,4%)	1 (20,0%)	5 (38,5%)	0,005
Угроза прерывания беременности	6 (30,0%)	6 (30,0%)	1 (14,3%)	1 (20,0%)	1 (7,7%)	0,2
Доношенная беременность	14 (70,0%)	12 (60,0%)	6 (85,7%)	2 (40,0%)	10 (76,9%)	0,4
Диагностика ГКМП внутриутробно	10 (50,0%)	8 (40,0%)	1 (14,3%)	1 (20,0%)	2 (15,4%)	0,3
Дыхательные в периоде новорожденности	4 (20,0%)	10 (50,0%)	1 (14,3%)	0	4 (30,8%)	0,01
Сопутствующая патология						
Врожденные пороки развития (всего):	9 (45,0%)	14 (70,0%)	2 (28,6%)	2 (40,0%)	2 (15,4%)	0,002
Пороки Мочевыделительной системы	2 (10,0%)	4 (20,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,2

Продолжение таблицы 7

Характеристика	Саркомерные мутации (n=20)	РАСопатии (n=20)	Нарушения обмена веществ (n=7)	Z-дисковые мутации (n=5)	Без мутаций (n=13)	p-значение
Пороки Центральной нервной системы	3 (15,0%)	5 (25,0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	1 (7,7%)	0,5
Пороки Сердечно-сосудистой системы	4 (20,0%)	7 (35,0%)	2 (28,6%)	2 (40,0%)	1 (7,7%)	0,31
Пороки Других органов и систем	2 (10,0%)	5 (25,0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,7%)	0,5
Особенности семейного анамнеза						
Семейный анамнез внезапной смерти	1 (5,0%)	2 (10,0%)	2 (28,6%)	0 (0%)	3 (23,1%)	0,3
Семейная форма ГКМП	8 (40,0%)	1 (5,0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	2 (15,4%)	0,04
Примечание: p – уровень статистической значимости.						

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 распространенными жалобами среди группы в целом были одышка, утомляемость, а также задержка физического развития (таблица 9). Однако, различия между группами не достигли статистической значимости ( $p=0,7$ ). Достоверно чаще у пациентов с врожденными нарушениями метаболизма, а также РАССоцированной формой ГКМП отмечалось отставание в физическом развитии по сравнению с саркомерной ГКМП, мутациями в генах цитоскелета и группе без мутаций ( $p=0,0019$ ) (Таблица 8, Таблица 9).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика данных анамнеза и клинической картины гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни у различных этиологических групп

[illegible]

Таблица 9 – Оценка физического развития у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией у различных этиологических групп

Характеристики	Саркомерная ГКМП (n=20)		РАСопатии (n=20)		Врожденные метаболические заболевания (n=5)		Мутации в генах Z-диска (n=5)		Без мутаций (n=13)		p
	Me	ИКР [25:75]	Me	ИКР [25:75]	Me	ИКР [25:75]	Me	ИКР [25:75]	Me	ИКР [25:75]	
SDS рост	1,055	0,25;1,9	-1,630	-2,9;-0,7	-1,430	-2,2;-0,4	0,640	-0,3;1,4	-0,0250	-0,6;1,2	0,0004
SDS вес	0,38	-0,1;1,1	-0,9	-1,7;-0,2	-2,1	-2,8;-1,1	0,5	-0,04;1,0	0,560	-1,0;1,9	0,0048
Примечание: p – уровень статистической значимости, SDS - Standard Deviation Score (коэффициент стандартного отклонения), ИКР – интерквартильный размах, Me-медиана.											

### Нарушения ритма сердца у различных этиологических групп

НУЖТ была выявлена у 14,7% пациентов (n=10), причем наиболее часто НУЖТ наблюдалась у пациентов с РАСопатиями (20%, n=4). При саркомерной ГКМП и в группе пациентов без мутаций частота НУЖТ составила 15% (n=3 из 20) и 15,39% (n=2 из 13) соответственно, тогда как у пациентов с врожденными нарушениями обмена веществ НУЖТ не зарегистрировано ни у одного пациента (p=0,7).

Одиночные ЖЭ наблюдались у половины детей в группах с саркомерной ГКМП (n=10) и РАСопатий (n=10), а также у 2 пациентов (28,6%) с врожденными нарушениями метаболизма, 2 детей (40,0%) с мутациями генов цитоскелета и 3 детей (23,1%) без выявленных мутаций (p=0.6). Парная ЖЭ чаще отмечалась у детей с саркомерными мутациями (n=4, 20%) и врожденными нарушениями метаболизма (n=2, 28,6%), хотя статистическая значимость данной тенденции не установлена (Таблица 10).

Примечание: р – уровень статистической значимости, НУЖТ - Неустойчивая желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, WPW - Вольфа-Паркинсона-Уайта, СВТ – суправентрикулярная тахикардия, АВ – атриовентрикулярная.

### Лабораторные особенности у различных этиологических групп

На основе анализа частот и медианных значений лабораторных показателей пациентов с ГКМП можно выделить ключевые различия между основными этиологическими группами (Таблица 11).

Таблица 11 – Лабораторные особенности пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в зависимости от генетических подтипов (качественные данные) (n=65).

Характеристика	Саркомерные мутации (n=20)	RASопатии (n=20)	Нарушения обмена веществ (n=7)	Z-дисковые мутации (n=5)	Без мутаций (n=13)	p-значение
Повышение трансаминаз	2 (10,0%)	1 (5,0%)	5 (71,4%)	0 (0%)	3 (23,1%)	0,002
Повышение КФК-МВ	16 (80,0%)	12 (60,0%)	6 (85,7%)	5 (100%)	7 (53,8%)	0,7
Повышение КФК	1 (5,0%)	0 (0%)	4 (57,1%)	0 (0%)	3 (23,1%)	0,008
Повышение тропонина I	9 (45,0%)	3 (15,0%)	5 (71,4%)	2 (40,0%)	3 (23,1%)	0,2
Повышение NT-proBNP	11 (55,0%)	10 (50,0%)	4 (57,1%)	0 (0%)	6 (46,2%)	0,08
Примечание: p – уровень статистической значимости, КФК- креатининфосфокиназа, NT-proBNP - N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида)						

Повышение NT-proBNP было отмечено у 55% (n=11) пациентов с саркомерной ГКМП, 50% (n=10) пациентов с мутациями в RAS/MAPK сигнальном пути, а также 57,1% (n=4) пациентов с врожденными метаболическими нарушениями и 46,2% (n=6) пациентов в группе без мутаций. При этом ни у одного пациента из группы мутация в генах цитоскелета повышение NT-proBNP не отмечено, (p=0,08). Медианные значения NT-proBNP также демонстрируют наиболее высокие показатели у пациентов с врожденными нарушениями обмена веществ (медиана 6580,5 [332,1–12566,0] пг/мл), тогда как

у пациентов без мутаций медианные значения были самыми низкими (229,9 [167,1–1056,9] пг/мл). У пациентов с саркомерными мутациями медиана NT-proBNP составила 1889,5 [642,2–3305] пг/мл, а у пациентов с РАСопатиями — 2193 [743,3–3659] пг/мл., ( $p=0.11$ ). Подробная характеристика представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Лабораторные особенности пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в зависимости от генетических подтипов (количественные показатели) ( $n=65$ ).

Характеристики	Саркомерная ГКМП (n=20)	РАСопатии (n=20)	Врожденные метаболические заболевания (n=5)	Мутации в генах Z-диска (n=5)	Без мутаций (n=13)	p
NT-proBNP, пг/мл МЕ ИКР [25:75]	1889,5 [642,2; 3305]	2193 [743,3;3659]	6580,5 [332,1;12566]	425 [242,0;956,2]	229,9 [167,1;1056,9]	0,11
Тропонин I, нг/мл МЕ ИКР [25:75]	0,0075 [0,002;0,077]	0,0073 [0,003;0,017]	0,118 [0,039; 0,22]	0,166 [0,048; 0,2]	0,003 [0,002; 0,12]	0,057
АЛТ, МЕ/л МЕ ИКР [25:75]	15,8* [12,0;22,0]	15,4 [12,3;24,2]	2080 [99,5;251,0]	16,0 [14,0;22,0]	20,3 [13,5;37,5]	0,032
АСТ, МЕ/л МЕ ИКР [25:75]	28,0 [24,0;34,3]	27,0 [22,0;31,5]	354,5 [197,5;564,5]	26,0 [23,5;29,0]	30,0 [24,7;46,0]	0,027
КФК, МЕ/мл МЕ ИКР [25:75]	97,0 [66,5;122,2]	72,0 [60,5;136,7]	429,6 [152,5;649,8]	143,5 [132,0;153,0]	165,5 [116,0;294,0]	0,003
Примечание: p – уровень статистической значимости, NT-proBNP - N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида), АЛТ - Аланинаминотрансфераза, АСТ - Аспартатаминотрансфераза, ИКР – интерквантильный размах, КФК-креатининфосфокиназа, Ме-медиана						

Тропонин I, являющийся высокоспецифичным маркером повреждения миокарда, показал наибольшую частоту повышения у пациентов с врожденными нарушениями обмена веществ (71,4%,  $n=5$ ) и мутациях в Z-дисках (40%,  $n=2$ ), при этом медианные значения тропонина I также были наиболее высокими в данных группах: у пациентов с нарушениями обмена веществ медиана составила



0,118 [0,039–0,22] нг/мл, а у пациентов с мутациями в Z-дисках — 0,166 [0,048–0,2] нг/мл. У пациентов с саркомерными мутациями медиана тропонина I составила 0,0075 [0,002–0,077] нг/мл, а у пациентов с РАСопатиями медиана была ниже (0,0073 [0,003–0,017] нг/мл) при частоте повышения 15% (n=3 из 20). В группе без мутаций медиана тропонина I составила 0,003 [0,002–0,12] нг/мл. Различия между группами не достигли статистической значимости (p=0,2) (Рисунок 13).

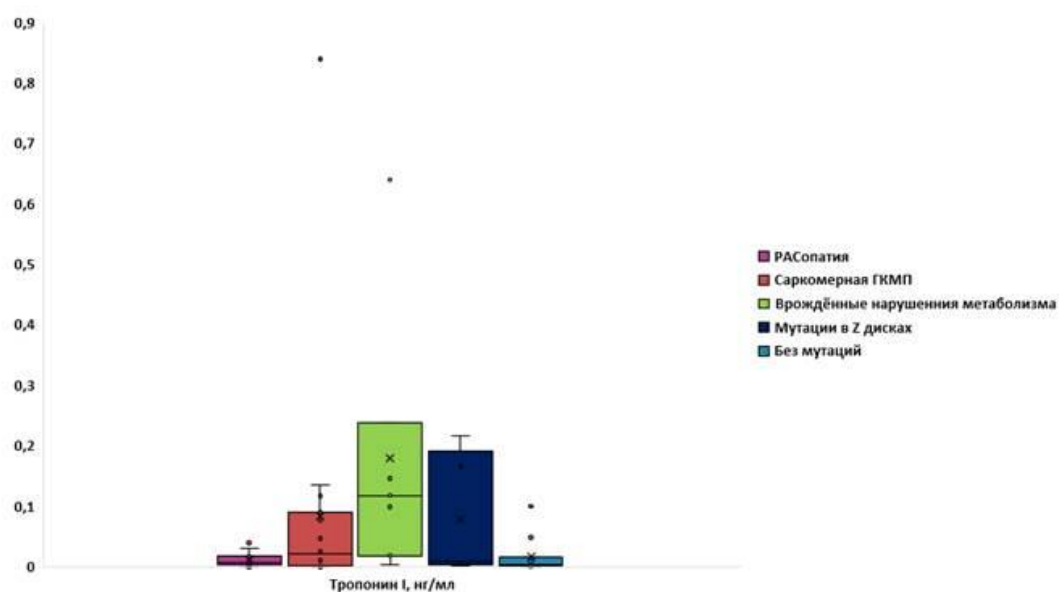


Рисунок 13 - Значения тропонина I между этиологическими группами, нг/мл

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

Повышение общей КФК оказалось наиболее характерным для пациентов с нарушениями обмена веществ (57,1%, n=4), что подтверждается статистической значимостью (p=0,008). У пациентов с мутациями в RAS-MAPK сигнальном пути, генах цитоскелета и Z-дисках, а также в группе без мутаций повышение общего КФК не отмечено ни у одного пациента. КФК-MB, как специфический маркер повреждения миокарда, показал высокую частоту повышения у всех групп, особенно у пациентов с мутациями в Z-дисках (100%, n=5 из 5) и врожденными нарушениями обмена веществ (85,7%, n=6 из 7), однако различия между группами не достигли статистической значимости (p=0,7). У пациентов с

саркомерными мутациями частота повышения КФК-МВ составила 80% (n=16), а у пациентов с РАСопатиями — 60% (n=12 из 20) (Рисунок 14).

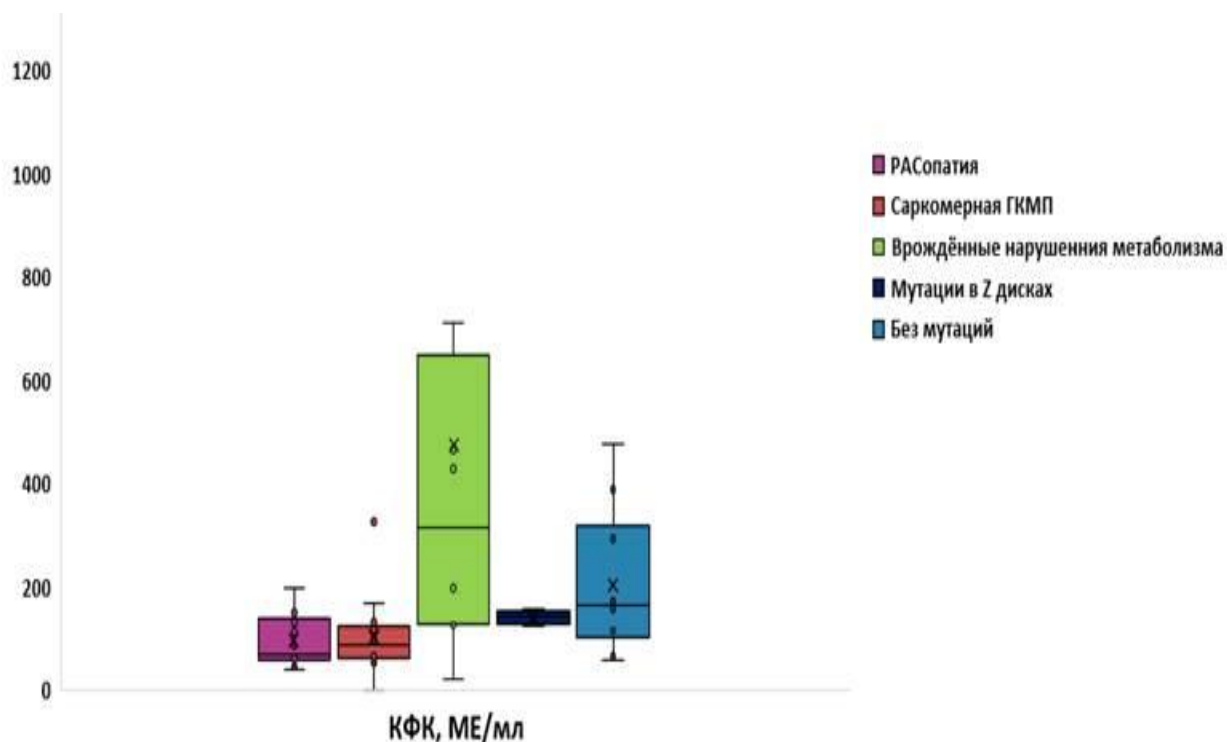


Рисунок 14 - Значения креатинфосфокиназы между этиологическими группами, МЕ/мл

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, КФК- креатинфосфокиназа

Среди пациентов с врожденными нарушениями метаболизма наиболее часто наблюдалось повышение уровней трансаминаз, которое отмечалось у 5 из 7 детей (71,4%), ( $p=0,002$ ). У детей с метаболическими нарушениями медиана уровня АЛТ составила 208,0 [99,5;251,0] МЕ/мл, что в среднем превышает верхнюю границу нормы в 5 и более раз. При этом медиана АСТ составила 354,5 [197,5;564,5] МЕ/мл, что свидетельствует о значительной активности процессов цитолиза.

### Эхокардиографические особенности гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни у различных этиологических групп

Обструкция ВТ ЛЖ преобладала в группах саркомерной ГКМП (40%, n=8 из 20) и РАСопатий (50%, n=10 из 20),  $p=0,04$ . Причем, в группах детей с врожденными нарушениями метаболизма и с мутациями в генах Z-дисков обструкция выходного отдела ЛЖ не наблюдалась, а в группе без мутаций этот показатель составил 30,8% (n=4 из 13). Передне-систолическое движение передней створки МК наблюдалось у 38,4% (n=25) пациентов и было наиболее выражено у пациентов с саркомерными мутациями и РАСопатиями (50%, n=10 в каждой группе), а в группе без мутаций частота SAM-эффект составила 30,8% (n=4), ( $p=0,035$ ). Основные ЭХОКГ показатели у различных этиологических групп представлены в Таблице 13.

Таблица 13 - 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	9 (45,0%)	7 (35,0%)	7 (100,0%)	3 (60,0%)	5 (38,5%)	0,18
Дилатация ЛП	4 (20,0%)	4 (20,0%)	2 (28,6%)	0 (0%)	3 (23,1%)	0,8
Обструкция выводного тракта ЛЖ	8 (40,0%)	10 (50,0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (30,8%)	0,04
Систолическая дисфункция ЛЖ	1 (5,0%)	1 (5,0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,72
Стеноз легочной артерии	3 (15,0%)	11 (55,0%)	2 (28,6%)	0 (0%)	2 (15,4%)	0,007

Продолжение таблицы 13

Характеристика	Саркомерные мутации (n=20)	РАСопатии (n=20)	Нарушения обмена веществ (n=7)	Z-дисковые мутации (n=5)	Без мутаций (n=13)	p-значение
Передне-систолическое движение створки митрального клапана (SAM-эффект)	10 (50,0%)	10 (50,0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	4 (30,8%)	0,035
Повышенная трабекулярность ЛЖ	3 (15,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,18
Аномалии строения митрального клапана	0	12 (60,0%)	0	0	0	0,03
Примечание: p – уровень статистической значимости, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек.						

Помимо этого, у пациентов с РАСопатиями обращало на себя внимание особые черты строения клапанного аппарата, а именно удлинение створок атриовентрикулярных клапанов, пролапс МК, так они были выявлены у 12 (60%) пациентов, что не было характерно для других этиологических групп, ( $p < 0,03$ ) (Таблица 14).

Таблица 14 – Основные эхокардиографические показатели у различных этиологических групп представлены (количественные признаки).

Характеристики	Саркомерная ГКМП (n=20)		РАСопатии (n=20)		Врожденные метаболические заболевания (n=5)		Мутации в генах Z-диска (n=5)		Без мутаций (n=13)		p
	Меди-ана	ИКР [25:75]	Меди-ана	ИКР [25:75]	Меди-ана	ИКР [25:75]	Меди-ана	ИКР [25:75]	Меди-ана	ИКР [25:75]	
Градиент ВОЛЖ (мм рт.ст.), мм рт.ст.	19	7,2;76,3	29	12; -80	7,5	7; -14	17	12,8; -19,3	8	5,0;-25	0,07

Продолжение таблицы 14

Характеристики	Саркомерная ГКМП (n=20)		РАСопатии (n=20)		Врожденные метаболичес- кие заболевания (n=5)		Мутации в генах Z- диска (n=5)		Без мутаций (n=13)		p
	Меди- ана	ИКР [25:75]	Меди- ана	ИКР [25:75]	Меди- ана	ИКР [25:75]	Меди- ана	ИКР [25:75]	Меди- ана	ИКР [25:75]	
Z-score ЛП	0,9	0,3; -1,7	1,1	0,3; -2,8	0,8	0,6; -2,4	1,5	0,1; -1,90	1,7	0,8; -1,9	0,9
Z-score МЖП	10,1	5,3; -11,9	6,2	4,1; -10	8,7	5,3; -15,6	5,1	4,3; -7,2	5,7	3,1; -9,3	0,4
Гипертрофия ПЖ, мм	7	5;-8,6	4,8	4;-7	7	6,1; -9,5	5,4	4,2; -6,3	5,4	4;-6	0,17
Z-score ЗСЛЖ	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
Примечание: p – уровень статистической значимости, ВОЛЖ, выводной отдел левого желудочка, ИКР – интерквантильный размах, ЛП- левое предсердие, Ме-медиана, МЖП - межжелудочковая перегородка, ПЖ - правый желудочек, ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка											

Степень гипертрофии ЗС ЛЖ (оцененная по Z-score) оказалась наиболее высокой у пациентов с врожденными нарушениями обмена веществ (медиана 10,9 [5,5–15,7]) Z-score. В остальных группах значения были значительно ниже: различия между группами оказались статистически значимыми (p=0,004) (Рисунок 15).

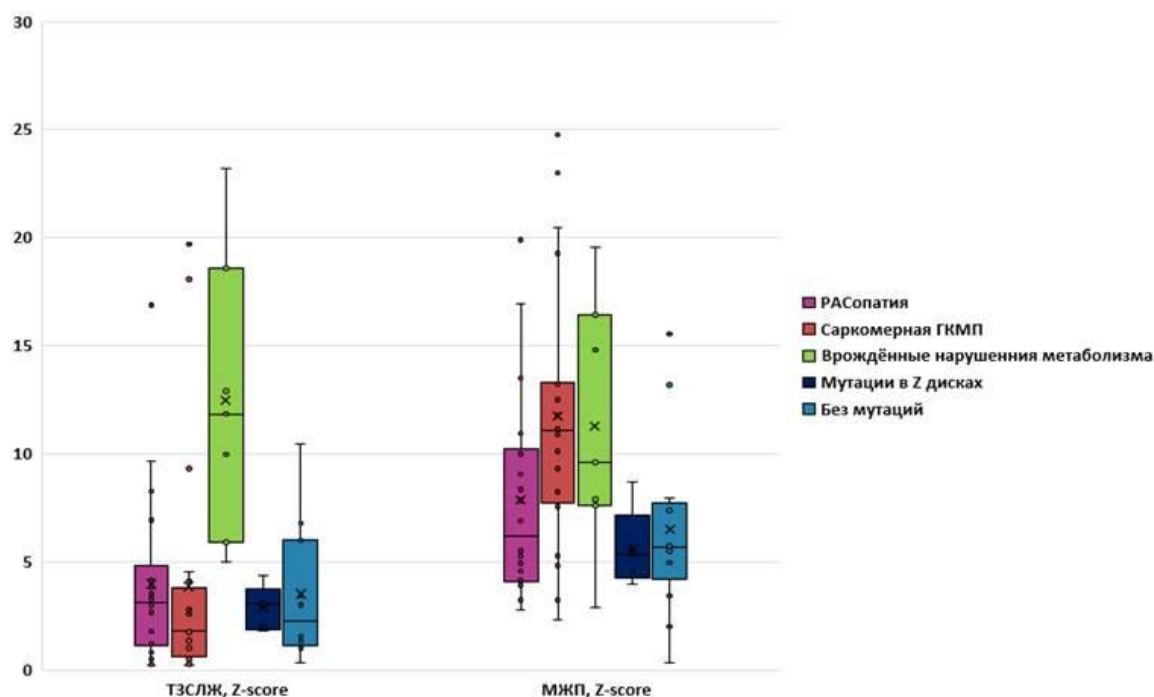


Рисунок 15 – Z-score толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка между этиологическими группами.

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

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

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

За период наблюдения, составивший 7,7 [2,0;15] лет – 11 летальных исходов, среди них 3 пациента с саркомерной ГКМП, 4 ребенка из группы РАСопатий и 4 пациентов с врожденными нарушениями метаболизма. Показатель общей летальности составил 16,2%, а медиана возраста умерших пациентов была равна 2,0 [0,4;13,0] годам (Таблица 15).

Таблица 15 – Частота исходов в этиологических группах (n=11)

Характеристики	Всего (n=68) * n (%)	Саркомер- ные мутации (n=20) n (%)	РАСо- патии (n=20) n (%)	Врожденные метаболические заболевания n (%)	Мутации в генах Z-диска (n=5) n (%)	Без мута- ций (n=13) n (%)	p
Смерть <sup>1</sup>	11 (16,2%)	3 (15,00%)	4 (20,00%)	4 (57,14%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>0,001</b>
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%)	
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 p-критерия при попарном сравнения (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).							

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 (Рисунок 16).

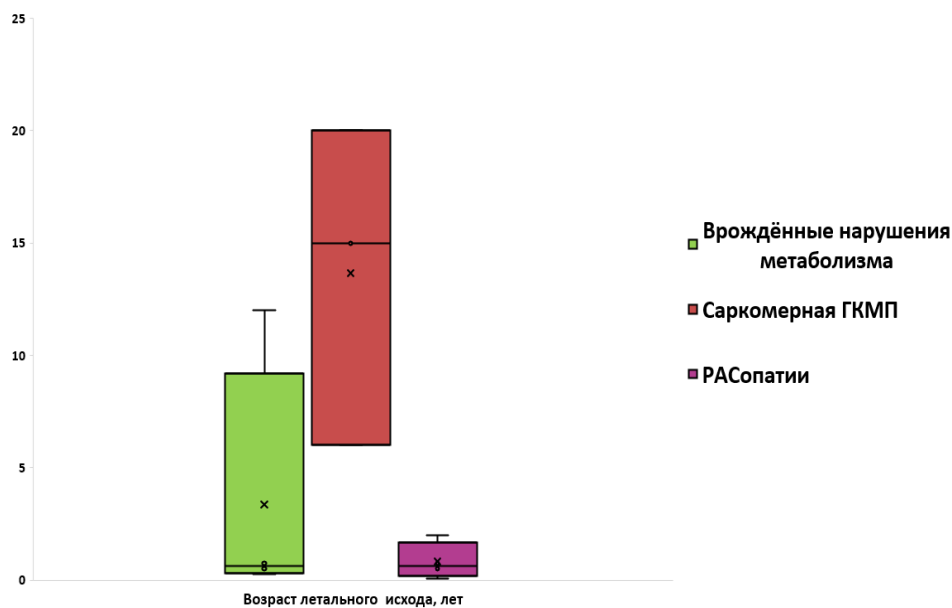


Рисунок 16 – Возраст летального исхода среди этиологических групп

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

Основной причиной смерти была прогрессирующая СН, зарегистрированная у 9 детей (13,2%), 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%) (Рисунок 17).

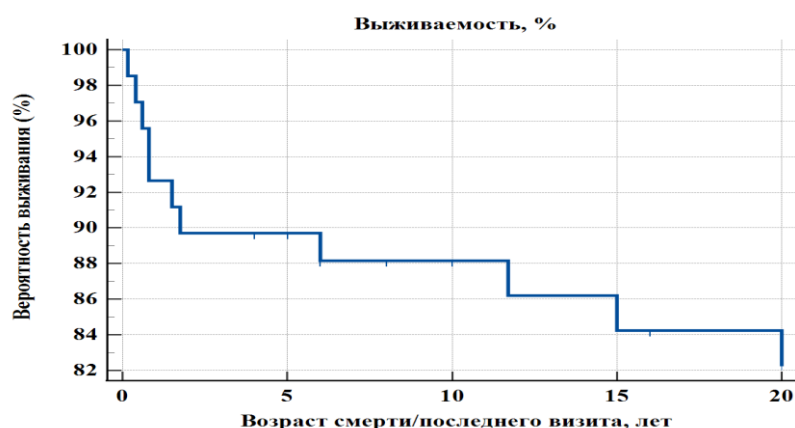


Рисунок 17- Общая выживаемость пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с дебютом на первом году жизни



Показатели выживаемости в зависимости от этиологических групп 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%) (Рисунок 18).

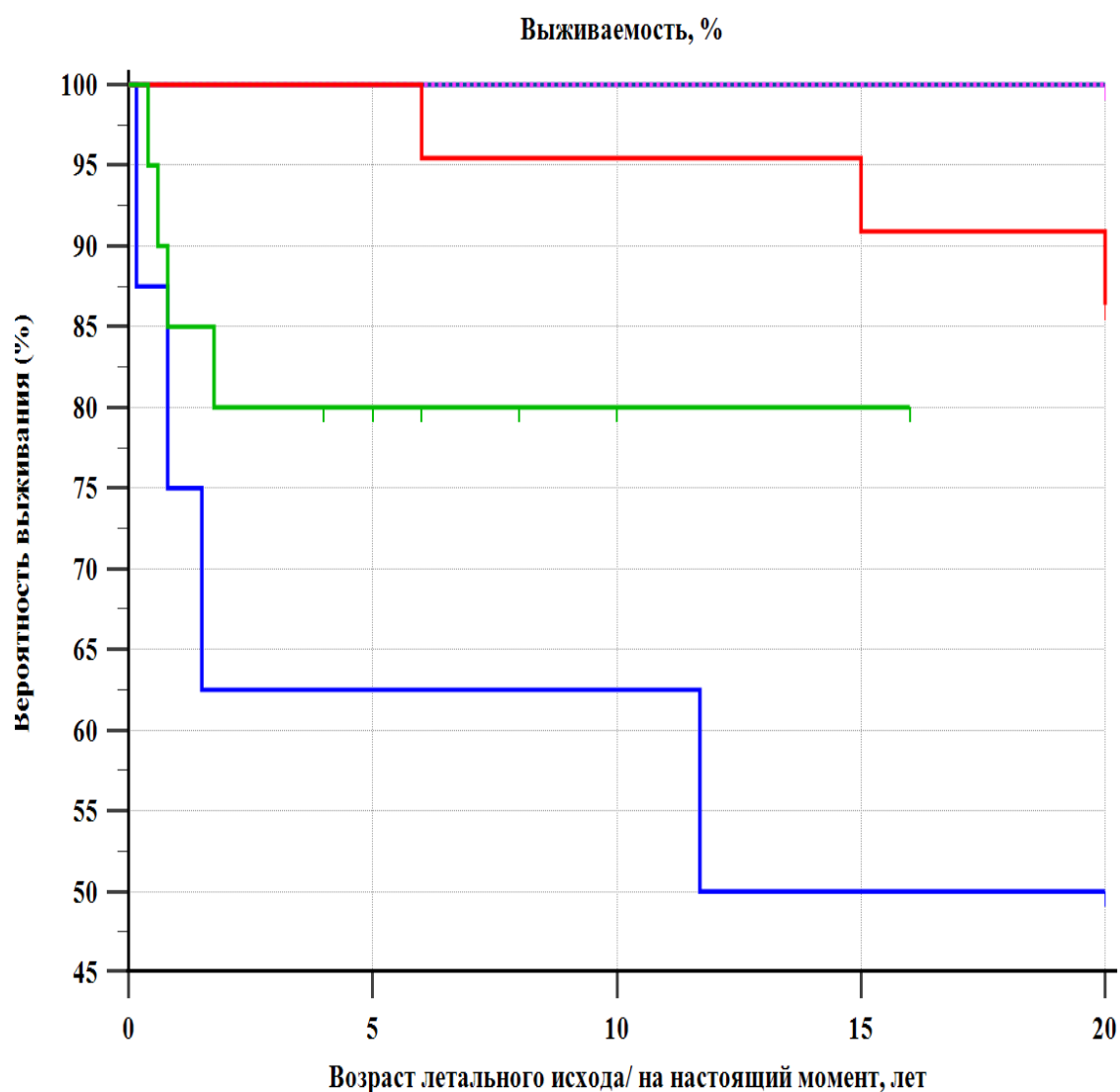


Рисунок 18 – Выживаемость среди этиологических группы

Примечание: синяя линия – врождённые нарушения метаболизма, зелёная – РАСопатии, красная – саркомерная гипертрофическая кардиомиопатия, фиолетовая – мутации в Z-дисках и дети без мутаций

Согласно анализу Каплана-Майера, группа пациентов с врожденными нарушениями метаболизма характеризуется самой низкой выживаемостью (42,86%), самым коротким средним временем жизни (8,07 лет) и наименьшей медианой выживаемости (12 лет) (Таблица 18). Эти данные свидетельствуют о высоком риске летального исхода у данной категории пациентов. Это подтверждается высоким отношением рисков ( $OR=6,15$ ). Пациенты без мутаций, а также с мутациями в генах ионных каналов и в Z-дисках, демонстрируют наилучший прогноз. Среднее время выживания составляет 21 год для первых двух групп и 24 года для группы мутаций в генах цитоскелета (Таблица 16). Логарифмический анализ показывает достоверную разницу кривых выживаемости пациентов с врожденными метаболическими нарушениями по сравнению со всеми другими группами.

Таблица 16 – Среднее и медианное время выживаемости у детей в зависимости от этиологии гипертрофической кардиомиопатии

Группа	Среднее время дожития (лет)	95% ДИ	Медиана выживания (лет)	95% ДИ
Без мутации	21,00	21,00–21,00	—*	—
Врождённые нарушения метаболизма	8,07	3,26–12,87	12,00	0,16–12,00
Мутации ионных каналов	21,00	21,00–21,00	—*	—
Мутации в Z-дисках	24,00	24,00–24,00	—*	—
Саркомерная ГКМП	20,86	16,56–25,15	20,00	16,00–20,00
РАСопатии	14,58	11,58–17,58	—**	—
Примечания: * отсутствуют летальные исходы ** вариабельность времени наблюдения				

ИКД был установлен 4 детям с саркомерной ГКМП (23,5%) (Таблица 17). Медиана имплантации составила 15 [9;17] лет, срабатываний за период наблюдения не регистрировалось. Миоэктомия была проведена 11 детям (16,2%), 5 детям с саркомерной ГКМП, 4 детям с РАСопатиями, по 1 ребёнку из группы нарушений в генах цитоскелета и без мутаций (Таблица 17). 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%).

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

С целью выявления факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом, проведено сравнение отдельных показателей между выжившими детьми и пациентами с летальным исходом. Так, у пациентов с летальным исходом медиана NT-proBNP составила 6538,0 [3389,0;9808,0] пг/мл, что значительно выше, чем в группе выживших - 696,7 [295,1;2824,0] пг/мл, ( $p = 0,005$ ) (Таблица 19). Учитывая это, важно подчеркнуть, что именно высокие значения изучаемого показателя могут служить значимым индикатором риска неблагоприятных исходов. Так, при сравнении разброса показателя между выжившими и детьми с летальным исходом уровень NT-pro-BNP > 3000 пг/мл имел ассоциацию с летальным исходом с ОР 5,18 (95% ДИ 2,3—11,8) (Таблица 20). У пациентов с летальным исходом медиана тропонина I составила 0,099 [0,027;0,27] нг/мл, что также значительно выше, чем у выживших пациентов - 0,006 [0,002;0,02] нг/мл, ( $p=0,001$ ), (Таблица 17). При расчёте показателя

относительного риска влияние только наличия повышенного уровня тропонина I не повышало риск смерти — ОР 1,94 (95% ДИ 0,98—3,83). При анализе разброса значений тропонина I между группами выживших пациентов и детей с летальным исходом был установлен пороговый уровень в 0,03 нг/мл. Превышение этого значения отмечено у 63,6% (n=7) детей из группы с летальным исходом и у 24,5% (n=14) выживших пациентов. Превышение данного порога было ассоциировано с неблагоприятным исходом - ОР 2,59 (95% ДИ 1,4—4,9). Дилатация ЛП не оказала значительного влияния на летальный исход, что подтверждается расчетом относительного риска, который составил 1,55 с 95% ДИ от 0,5087 до 4,751.

Таблица 17 - Лабораторно-инструментальные показатели у выживших и погибших детей

Признаки	Летальный исход		Живы		p
	Медиана (МЕ)	25:75	Медиана (МЕ)	25:75	
NT-proBNP, пг/мл	6538,0	3389,0;9808,0	696,7	295,1;2824,0	<b>0,005</b>
Тропонин I, нг/мл	0,099	0,027;0,27	0,006	0,002;0,02	<b>0,001</b>
Пиковый градиент выходного отдела ЛЖ (мм рт.ст.)	19,5	7;43	17	7;38,3	0,85
Z-score ЛП	1,9	0,7;3,9	0,9	0,2;1,9	0,12
МЖП, мм	16	10;18,2	12	9,2;16,1	0,4
Z-score МЖП	11,9	8,1;17,2	7,2	4,1;10,9	<b>0,02</b>
ЗС ЛЖ, мм	11	7,5;18	7,7	5,5;11	0,06
Z-score ЗСЛЖ	9,7	3,3;14,3	2,7	0,5;4,1	<b>0,004</b>
Гипертрофия ПЖ, мм	8	7;9,3	5,2	4;6,8	<b>0,001</b>
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.					

У всех детей с летальным исходом отмечена гипертрофия ПЖ, так медиана толщины передней стенки ПЖ составила 8 мм (межквартильный диапазон: 7–9,3 мм). Среди выживших пациентов 21 (36,8%) ребёнок имел гипертрофию ПЖ, медиана передней стенки ПЖ составляет 5,2 мм [4,0;6,8] мм (Рисунок 19). Различия между группами оказались статистически значимыми как по частоте гипертрофии ПЖ, так и по степени гипертрофии передней стенки ( $p < 0,01$ ). Наличие гипертрофии ПЖ ассоциировалось с повышенным риском летального исхода, так показатель относительного риска составил 2,46 (95% ДИ: 1,6—3,5),  $p < 0,001$ .

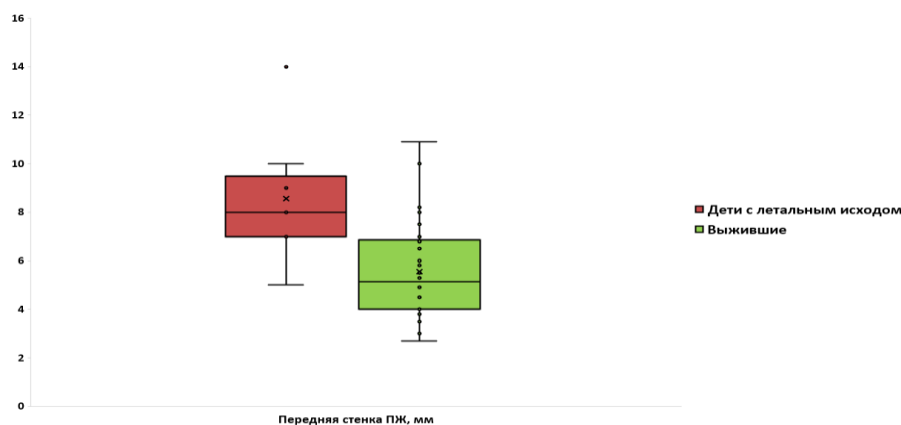


Рисунок 19 - Показатели толщины передней стенки правого желудочка (мм) среди выживших и у детей с летальным исходом

Медиана толщины МЖП у пациентов с летальным исходом составила 16 [10,0;18,2] мм, а у выживших — 12 [9,2;16,1] мм, ( $p = 0,4$ ). Однако значения Z-score МЖП продемонстрировали статистически значимые различия между группами ( $p = 0,02$ ). Так, у пациентов с летальным исходом Z-score МЖП составил 11,9 [8,1;17,2], тогда как у выживших этот показатель был ниже — 7,2 [4,1;10,9]. С целью анализа влияния толщины МЖП на риск летального исхода пациенты были распределены по группам в соответствии с достижением значения  $Z\text{-score} > 10$ . Данный порог был выбран с учётом ранее опубликованных работ, в которых степень гипертрофии МЖП более 10 Z-score рассматривалась как экстремальная [149]. Так, экстремальные значения толщины МЖП были выявлены у 4 (36,4%) детей с летальным исходом и у 4 (7,1%) выживших ( $p = 0,3$ ).

Это указывает на то, что разница в частоте экстремальной гипертрофии МЖП между группами, не является статистически значимой. Относительный риск в данной выборке составил 1,4 (95% ДИ: 0,7—3,1), что говорит о том, что вероятность летального исхода у детей с экстремальной толщиной МЖП была выше, но не достигла статистической значимости.

У пациентов с летальным исходом медиана толщины ЗС ЛЖ составила 9,7 [3,3;14,3] Z-score, а у выживших — 2,7 [0,5;4,1] (Рисунок 20), ( $p=0.004$ ). Представленные данные свидетельствуют о том, что экстремальная гипертрофия ЗС ЛЖ, превышающая 10 Z-score, является значимым предиктором летального исхода. Относительный риск 5,18 (95%ДИ 1,7—19,5) с  $p=0,005$  указывает на высокую статистическую и клиническую значимость данного показателя.

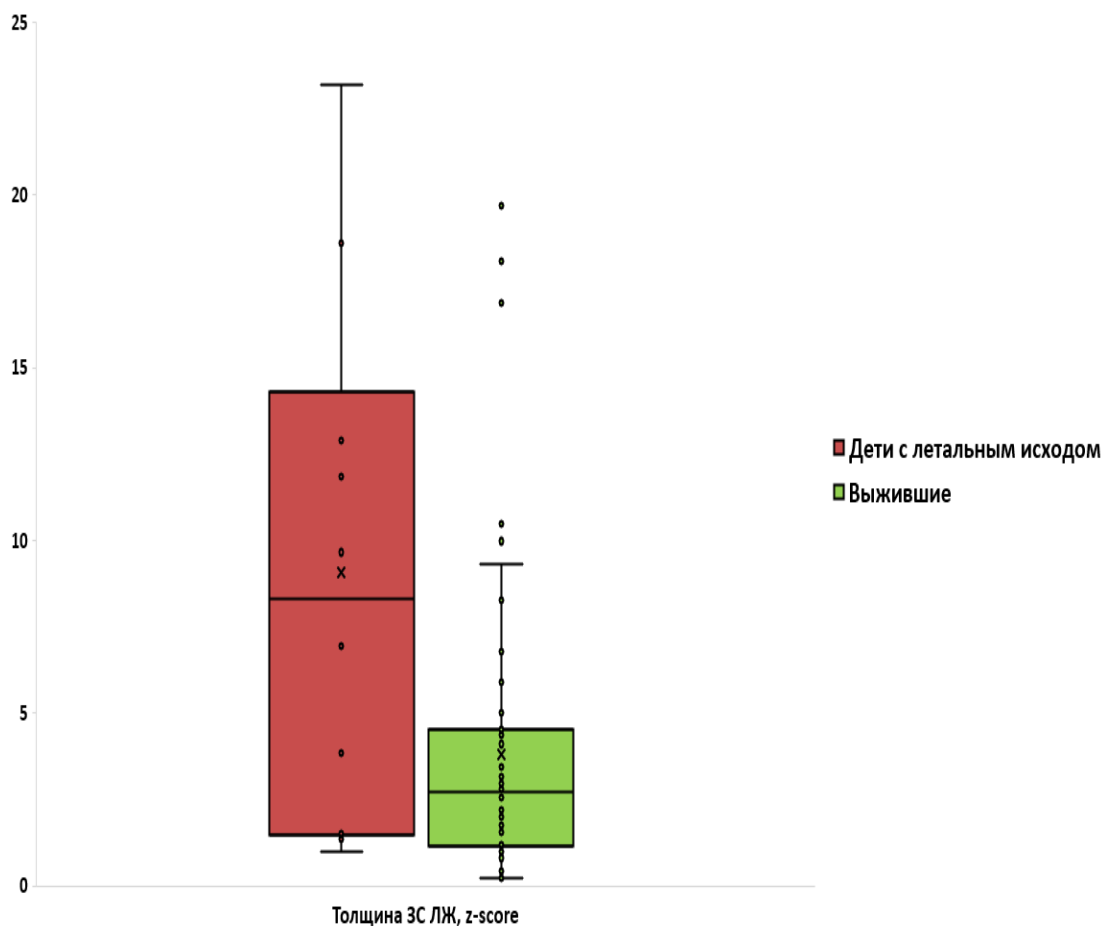


Рисунок 20 - Показатели толщины задней стенки левого желудочка (Z-score) среди выживших и погибших детей.

Наиболее значимая связь с летальным исходом была выявлена для ФК ХСН выше второго. Так, у 5 (45,5%) погибших детей наблюдался 3 и 4 ФК ХСН, 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% доверительный интервал: 3,3–64,7),  $p=0,0005$  (Таблица 18).

Таблица 18 - Влияние факторов на летальный исход и их относительный риск

Характеристики	Умершие n, %	Выжившие n, %	p (X2)	RR, 95CI	p (RR)
Гипертрофия ПЖ	11 (100,0%)	21 (36,8%)	0,01	2,35 (1,6–3,4)	0,0001
Толщина ЗС ЛЖ >10 Z-score	4 (36,4%)	4 (7,1)	0,002	5,18 (1,52—17,66)	0,0086
Обструкция выходного тракта ЛЖ	3 (37,50%)	19 (31,67%)	0,76	0,91 (0,33—2,5)	0,8
Миозектомия	3 (37,50%)	8 (13,33%)	0,08	2,17 (0,69—6,80)	0,18
Задержка физического развития	6 (50,00%)	12 (25,00%)	0,14	2,9 (1,4—5,9)	0,0035
Повышенные уровни трансаминаз	4 (37,50%)	7 (13,33%)	0,09	3,31 (1,18—9,3)	0,02
Повышение NT-proBNP	6 (60,00%)	25 (43,10%)	0,5	1,39 (0,4—2,5)	0,3
Повышение NT-proBNP >3000 пг/мл	7 (63,6%)	7 (11,67%)	0,002	5,18 (2,3—11,8)	0,0001
Повышение тропонина I	6 (54,6%)	16 (28,1%)	0,045	1,94 (0,98—3,83)	0,055
Тропонин I >0,03 нг/мл	7 (63,6%)	14 (24,5%)	0,01	2,59 (1,4—4,9).	0,003
Женский пол	4 (37,50%)	22 (38,33%)	0,94	1,05 (0,46—2,4)	0,9

Продолжение таблицы 18

Характеристики	Умершие n, %	Выжившие n, %	p (X2)	RR, 95CI	p (RR)
Синкопальные состояния	0 (0%)	5 (8,33%)	0,39	0,48 (0,03—8,2)	0,6
Функциональный класс ХСН >2	5 (37,50%)	2 (6,67%)	0,0075	14,50 (3,3—64,7)	0,0005
НУЖТ	3 (25,00%)	7 (11,67%)	0,29	2,5 (0,8—8,1)	0,14
Примечание: NT-proBNP - N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида, ЛЖ - левый желудочек, МЖП - межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка, ПЖ - правый желудочек, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, НУЖТ - НУЖТ - неустойчивая желудочковая тахикардия, RR – relative risk (относительный риск).					

### 3.5 Создание прогностической модели ассоциированной с неблагоприятным исходом

Регистрация неблагоприятных исходов, а также анализ связанных с ними факторов, обуславливают необходимость разработки методов прогнозирования вероятности летального исхода и выявления групп риска для своевременного проведения терапевтических вмешательств. Для создания модели предикторов неблагоприятного исхода была использована регрессия Кокса, или модель пропорциональных рисков. В данной модели были задействованы два фактора, связь которых с летальным исходом ранее была подтверждена с помощью методов непараметрической статистики: функциональный класс ХСН выше 2 и наличие врожденных метаболических нарушений в качестве причины ГКМП. Выбор данных факторов, был обусловлен несколькими причинами:

1. Важно учитывать соотношение между количеством событий (например, летальных исходов) и числом предикторов (факторов), включаемых в модель. Согласно эмпирическому правилу «10:1», на каждые 10 событий можно включить один предиктор. Таким образом, в данном исследовании, с учетом



количества зарегистрированных событий, могли быть использованы только 1–2 предиктора.

2. Ранее проведенные статистические сравнения между погибшими и выжившими детьми позволили выявить несколько достоверных факторов, которые были ранжированы по величине относительного риска и количественным параметрам. Например, экстремальные значения толщины ЗС ЛЖ и признаки цитолиза продемонстрировали ассоциацию с летальным исходом, но только в контексте врожденных нарушений метаболизма. Модель данного исследования направлена на создание шкалы риска для всех детей с дебютом ГКМП в первый год жизни. Класс ХСН оказался значимым фактором для всех случаев летальных исходов и характеризовался высокими показателями относительного риска, что послужило основанием для выбора данного предиктора в качестве ключевого элемента модели.

3. Факторы, используемые в качестве предикторов в модели, не должны иметь между собой сильной корреляционной связи. Для оценки связи между врожденными нарушениями метаболизма и наличием ФК ХСН более 2 был проведен анализ с использованием таблицы сопряженности и теста хи-квадрат. Процент пациентов с ФК ХСН более 2 был выше в группе с метаболической этиологией (28,57%) по сравнению с группой без метаболической этиологии (8,93%). Однако статистический анализ не выявил значимой связи ( $\chi^2=2.4$ ,  $p=0.12$ ; точный тест Фишера:  $p=0.11$ ), что позволяет включить оба фактора в модель.

В ходе анализа была проведена общая подгонка модели:

**А) Модель строилась методом пошагового отбора переменных:**

- **Включение переменной:** переменная включалась в модель, если её  $p < 0,05$ .
- **Исключение переменной:** переменная исключалась из модели, если её  $p > 0,1$ .
- **Логарифмическое правдоподобие:**

- **Нулевая модель** (без предикторов):  
 $-2 \times \text{логарифмическое правдоподобие} = 81,117$ .
- **Полная модель** (с двумя предикторами):  
 $-2 \times \text{логарифмическое правдоподобие} = 68,336$ .
- Разница между нулевой и полной моделями:  $\Delta$   
 (логарифмическое правдоподобие)  $= 81,117 - 68,336 = 12,781$ .
- **Хи-квадрат и уровень значимости:**  $\chi^2 = 12,781$ , число степеней свободы (DF) = 2, уровень значимости  $p = 0,0017$ .

**Интерпретация:** разница между нулевой и полной моделями статистически значима ( $p < 0,05$ ). Это означает, что добавление двух предикторов значительно улучшает предсказательную способность модели.

#### **Б) Проведена оценка коэффициентов:**

##### 1. Наличие метаболических нарушений:

- Коэффициент  $b = 1,5638$ ,
- Стандартная ошибка  $SE = 0,7311$ ,
- Тест Вальда:  $Wald = 4,5752$ ,  $p = 0,0324$ ,
- Отношение рисков (HR):  $\exp(b) = 4,7767$ ,
- 95% доверительный интервал для HR: от 1,1398 до 20,0185.

Интерпретация: наличие метаболических нарушений увеличивает риск летального исхода в 4,78 раза. Доверительный интервал не включает 1, что подтверждает статистическую значимость этого предиктора.

##### 2. Класс ХСН > 2 ФК:

- Коэффициент  $b = 1,5347$ ,
- Стандартная ошибка  $SE = 0,6682$ ,
- Тест Вальда:  $Wald = 5,2757$ ,  $p = 0,0216$ ,
- Отношение рисков (HR):  $\exp(b) = 4,6401$ ,
- 95% доверительный интервал для HR: от 1,2525 до 17,1909.

Наличие ХСН увеличивает риск летального исхода в 4,64 раза. Доверительный интервал также не включает 1, что подтверждает статистическую значимость этого предиктора.

### В) Функция совокупного риска

Функция совокупного риска показывает вероятность летального исхода в зависимости от времени:

- Через 1 год совокупный риск составляет 6,3%, а вероятность выживаемости — 93,9%.
- Через 12 лет совокупный риск возрастает до 12,7%, а вероятность выживаемости снижается до 88,1%.
- Через 20 лет совокупный риск достигает 30,9%, а вероятность выживаемости снижается до 73,4%.

**Д) Оценка согласованности модели** - Harrell's C-index = 0,755 (95% ДИ: от 0,615 до 0,894). C-index показывает, насколько хорошо модель различает пациентов с высоким и низким риском. Значение 0,755 указывает на хорошую дискриминирующую способность (идеальное значение — 1, случайное предсказание — 0,5).

Для количественной оценки риска летального исхода среди пациентов с ГКМП была разработана ранговая шкала риска (таблица 19). Шкала основана на трёх значимых предикторах, выявленных в ходе многофакторного и унифакторного анализа регрессии Кокса:

- **ХСН класс > 2:** 1 балл (HR = 4,64, p=0,022),
- **Гипертрофия ПЖ:** 1 балл (HR = 1,41, p=0,0046),
- **Наличие врождённых нарушений метаболизма:** 2 балла (HR = 4,78, p=0,032).

Таблица 19 - 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

Продолжение таблицы 19

Оценка результатов	
Риск	
Низкий	0—1 балл
Высокий	2—4 балла

**Расчёт суммарного балла.** Суммарный балл рассчитывается как сумма баллов за каждый предиктор. Пациенты делятся на две группы риска:

- **Низкий риск (0–1 балл):** вероятность летального исхода <10%,
- **Высокий риск (2–4 балла):** вероятность летального исхода > 30%

Для оценки прогностической точности модели был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,808 (95% ДИ: 0,694—0,893), что указывает на хорошую дискриминирующую способность модели ( $p=0,0002$ ) (Рисунок 21).

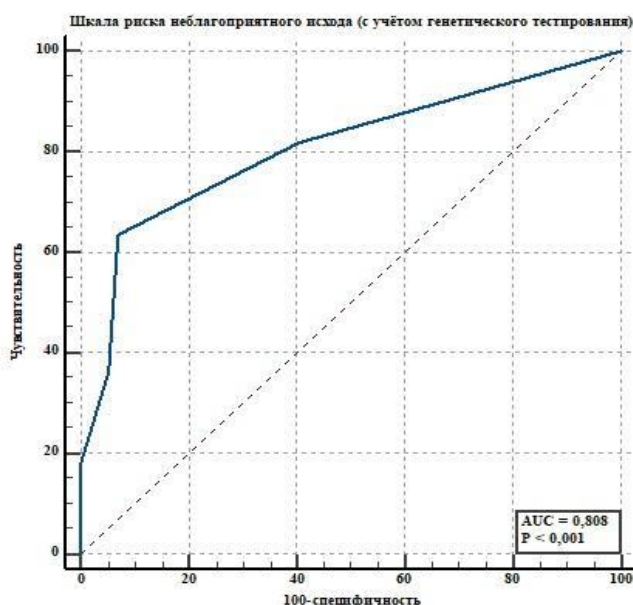


Рисунок 21 - Чувствительность и специфичность шкалы риска неблагоприятных исходов (ROC-анализ)

Примечание: AUC - Area under curve, площадь под кривой

Индекс Юдена достиг максимального значения  $J=0,5662$  при критерии  $>1$ , что соответствует следующим показателям: чувствительность — 63,64% (95% ДИ: 30,8—89,1), специфичность—92,98% (95% ДИ: 83,0—98,1). Анализ

пороговых значений при критическом уровне  $>1$  показывает, что модель достигает оптимального соотношения между чувствительностью и специфичностью, что способствует точной классификации пациентов с высоким риском летального исхода. При более высоких пороговых значениях (например,  $>3$ ) специфичность достигает 100%, но чувствительность значительно снижается (до 18,18%).

При использовании шкалы на выборке исследования, среди погибших детей 7 (63,6%) были отнесены к высокой группе риска, а среди выживших только 4 (7,0%) ребёнка отнесены к данной группе (Таблица 20). Разница по числу летальных исходов среди групп высокого и низкого риска достоверна ( $p < 0.001$ ). Внешняя валидация не проводилась из-за отсутствия подобной базы данных на сегодняшний день.

Таблица 20 - Распределение случаев выживаемости и летальности по группам риска

Признак	Высокий риск ( $\geq 2$ баллов)	Низкий риск (0-1 балл)
Летальный исход	7 (63,6%)	4 (36,4%)
Живы	4 (7,0%)	53 (93,0%)

При успешной внешней валидации разработанная модель и шкала риска могут быть использованы для ранней идентификации пациентов с ГКМП с дебютом на первом году жизни с высоким риском летального исхода, что позволит своевременно начать терапевтические вмешательства и улучшить прогноз. В будущем планируется проведение внешней валидации на независимых данных для подтверждения обобщающей способности модели.

Учитывая, что генетическое исследование не входит в систему общего медицинского страхования, и, кроме того, оно требует достаточно много времени, эмпирическая оценка риска неблагоприятного исхода у ребенка с ГКМП с дебютом на первом году жизни является крайне актуальной для практикующих врачей. С этой целью была проведена коррекция изначально

созданной шкалы, и вместо подтверждённой метаболической причины (болезни накопления, митохондриальные заболевания) ГКМП были добавлены признаки только предполагаемого диагноза метаболической формы ГКМП. После первичной оценки характерных признаков для группы врождённых метаболических нарушений модернизированная шкала включила альтернативный сценарий оценки, когда диагноз может считаться вероятным. В качестве таких признаков были выбраны наличие повышения АСТ/АЛТ (0,5 баллов), отставания в физическом развитии (0,5 баллов) и экстремальные значения толщины ЗСЛЖ ( $>10$  Z-score) (1 балл). Необходимо учитывать факт, что данные признаки могут встречаться и при других этиологических формах гипертрофии миокарда, поэтому только при достижении  $\geq 1$  балла, диагноз метаболической ГММП может считаться вероятным (Таблица 21).

Таблица 21 - 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 $\geq 1$ балле при оценке следующих признаков): <ul style="list-style-type: none"> <li>Наличие повышения аминотрансфераз - 0,5 баллов</li> <li>Наличие отставания в физическом развитии – 0,5 баллов</li> </ul> Экстремальные значения толщины задней стенки левого желудочка ( $>10$ Z-score) —1 балл	2 балла

## Продолжение таблицы 21

Оценка результатов	
Риск:	
Низкий	0—1 балл
Высокий	2—4 балла

В ходе оценки исследуемой выборки с использованием модифицированной шкалы (без учета известной этиологии) распределение пациентов по группам риска, а также наличие летальных исходов в этих группах, представлено в Таблице 22.

Таблица 22 - Частота летального исходов в группах низкого и высокого риска по данным шкалы без учёта генетического исследования

Признак	Высокий риск ( $\geq 2$ баллов)	Низкий риск (0-1 балл)
Летальный исход	7 (63,6%)	4 (36,4%)
Живы	6 (10,5%)	51 (89,5%)

В ходе анализа результатов чувствительность шкалы не изменилась и составила 63,6%, показатель специфичности снизился до 89,5%. По данным ROC- анализа AUC 0,793 (95% ДИ 0,678 до 0,882) (небольшое снижение из-за менее точного предиктора) (Рисунок 22).

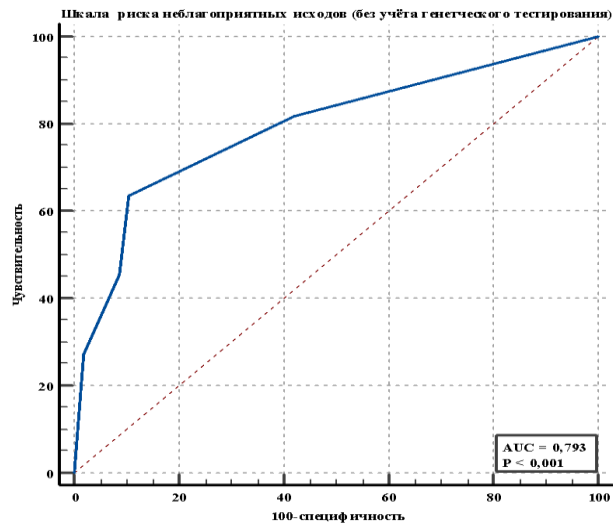


Рисунок 22 - ROC-кривая для шкалы риска неблагоприятного исхода без учёта генетического тестирования

Примечание: AUC - Area under curve, площадь под кривой

Сравнение ROC-кривых так же не показало статистического значимого различия между двумя шкалами ( $P=0,4676$ ). Разность между AUC двух шкал составляет 0,0144, что указывает на то, что обе шкалы имеют практически одинаковую прогностическую точность (Рисунок 23). Было проведено сравнение результатов шкал риска (Таблица 23)

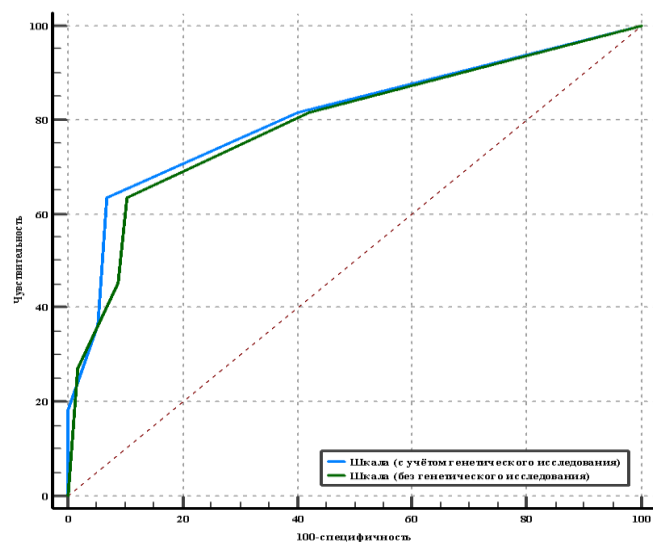


Рисунок 23 - Сравнение ROC-кривых шкал риска неблагоприятного исхода у детей с дебютом гипертрофической кардиомиопатией на первом году жизни.



Таблица 23 – сравнение чувствительности, специфичности и точности разработанных шкал

Шкала	Чувствительность	Специфичность	AUC
Исходная (с генетикой)	63,6%	92,9%	0,808
Модифицированная (без генетики)	63,6%	89,5%	0,793
Примечание: AUC - Area under curve, площадь под кривой			

Несмотря на это, разработанная шкала показывает хорошую прогностическую ценность. Внешняя валидация обеих шкал, особенно в контексте реальной клинической практики, позволит установить степень различия в их показателях.

**Клинический пример гипертрофической кардиомиопатии у пациента  
с комбинированным дефицитом окислительного фосфорилирования 3  
типа**

Мальчик К. был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в возрасте 5 лет с гипертрофией МЖП до 17 мм (Z-score 12), ЗС ЛЖ до 14 мм (Z-score 13). При поступлении жалобы на одышку, повышенную утомляемость к физическим нагрузкам, однократное кратковременное синкопальное состояние при вертикализации. Известно, что впервые гипертрофия миокарда выявлена в возрасте 11 месяцев. Наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, ВСС неотягощена. С раннего возраста наблюдается неврологом с миотоническим синдромом, дизартрией, гиперкинезами и мозжечковой дисфункцией. По данным МРТ головного мозга по месту жительства выявлена вендрикуломегалия.

При проведении осмотра при поступлении обращало на себя внимание наличие частых навязчивых движений рук, лицевой мускулатуры, нарушения походки и координации. Также выявлена диффузная гипотония. Физическое развитие соответствовало возрасту. При аускультации тоны умеренно приглушены, ритмичные с ЧСС 104 ударов в минуту, негрубый систолический шум по левому краю грудины. При пальпации живот безболезненный, печень и селезенка не увеличены. При лабораторном контроле отмечен компенсированный метаболический ацидоз (ВЕ -4,7 ммоль/л при нормальном уровне рН 7,35 и НСО<sub>3</sub> 23 ммоль/л), увеличение уровня лактата до 4,9 ммоль/л. Незначительно повышены уровни КФК-МВ до 28 Ед/л (0—24 Ед/л), ЛДГ до 255 МЕ/мл (125—220 Ед/л), при нормальных показателях общей КФК. Гормоны щитовидной железы в норме. Уровень NTproBNP, тропонина I не повышены. По данным суточного мониторирования ЭКГ нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. Выявлены изменения реполяризации в виде депрессии ST до 1 мм с (-) T в отведениях II, III, AVF; слабо (+) T в отведении V6 (Рисунок 24). В ходе ЭХОКГ отмечалась концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ,

преимущественно срединных и апикальных сегментов. Толщина МЖП на уровне средней трети составляла 21 мм, ЗС ЛЖ до 14,5 мм. Также выявлена гипертрофия ПЖ до 7 мм. Обструкции на выходных трактах желудочков не отмечено. Размеры камер сердца и сократительная функция миокарда оставались в пределах нормы.

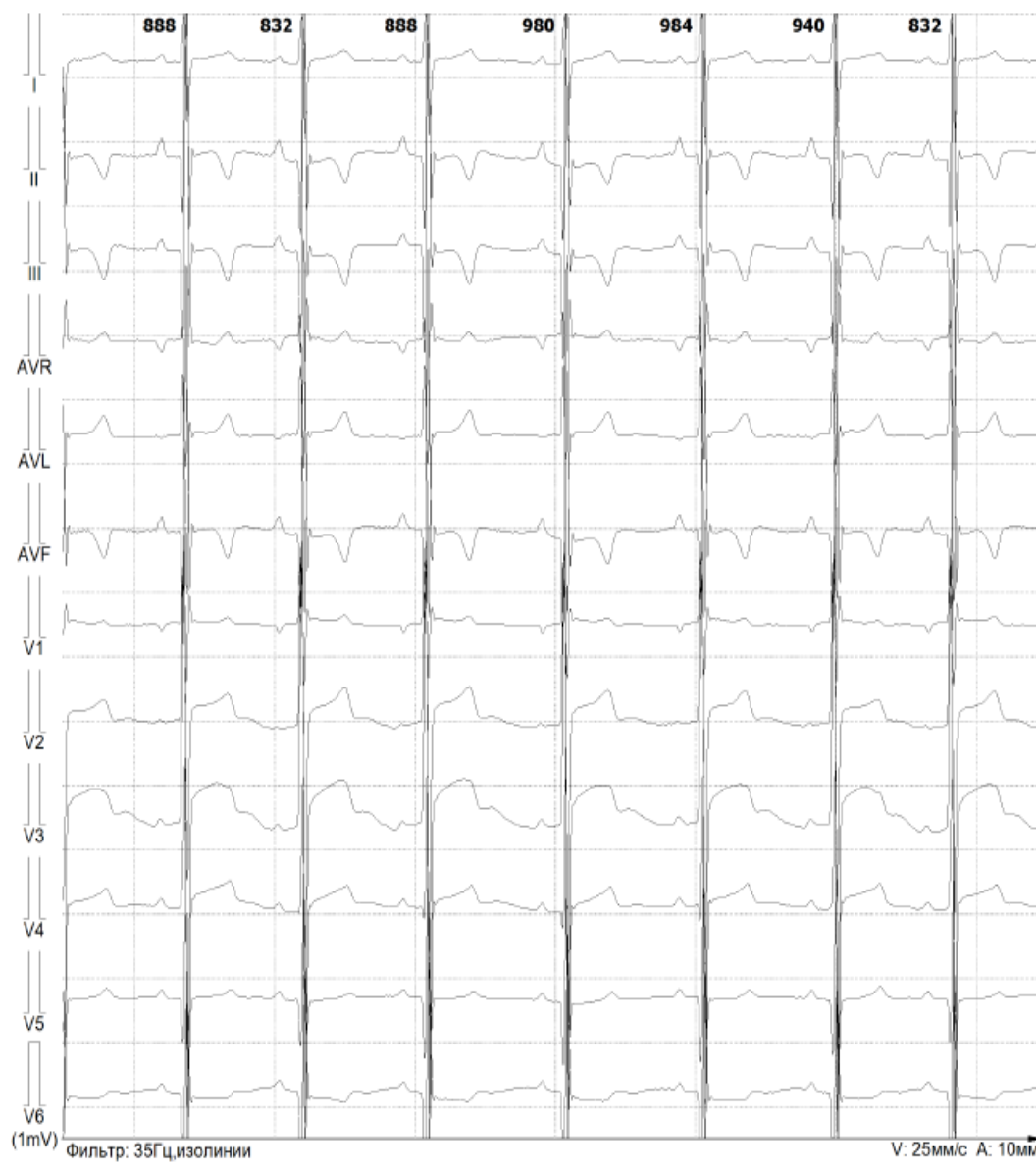


Рисунок 24 – Фрагмент суточного мониторинга электрокардиограммы пациента с дефицитом комбинированного окислительного фосфорилирования, тип 3

При неврологическом осмотре обращает на себя внимание сниженный мышечный тонус в конечностях, а также гиперкинезы в дистальных отделах рук, оро-мандибулярные дискинезии. Ребенок неустойчив в позе Ромберга. Мышечная сила удовлетворительная, сухожильные рефлексy живые, без асимметрии. В ходе офтальмологического обследования выявлена ангиопатия сетчатки

Основываясь на анамнезе, результатах объективного осмотра и неврологическом статусе, а также лабораторных данных (увеличение уровня лактата в крови) и инструментальных исследованиях (гипертрофическая кардиомиопатия), заподозрено наличие у пациента заболевания из группы болезней дыхательной цепи митохондрий.

В результате полногеномного секвенирования в исследуемом образце ДНК были обнаружены варианты нуклеотидной последовательности в гене *TSM*: один вариант (Chr12:58189990, rs371690440, NM 001172696.2:c.G665A:p.Arg222Gln) и другой вариант (Chr12:58190244, rs201754030, NM 001172696.2:c.C919T:p.Gln307Ter) в состоянии компаунд-гетерозиготы. Первый вариант (Chr12:58189990, rs371690440, NM 001172696.2:c.G665A:p.Arg222Gln) ранее классифицировался как имеющий неопределённую клиническую значимость, однако может быть связан с фенотипом пациента при наличии дополнительных подтверждающих данных. Второй вариант (Chr12:58190244, rs201754030, NM 001172696.2:c.C919T:p.Gln307Ter) приводит к образованию сайта преждевременной терминации трансляции и ранее был описан как патогенный, что делает его вероятной причиной заболевания. Оба варианта были валидированы методом секвенирования по Сэнгеру. На основании характерного симптомокомплекса и результатов генетического исследования был установлен диагноз: дефицит комбинированного окислительного фосфорилирования, тип 3.

На протяжении последующих четырех лет пациент не обращался за медицинской помощью. Повторная госпитализация в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России произошла в возрасте 9 лет из-за ухудшения

состояния. Ребенок предъявлял жалобы на снижение толерантности к минимальным физическим нагрузкам и одышку при спокойной ходьбе. Также сохранялись жалобы на произвольные движения в руках и нарушения походки. Кроме того, за шесть месяцев до повторной госпитализации был зафиксирован эпизод онемения в левой руке и выпадения полей зрения слева длительностью 30 минут, при этом пациент был в сознании.

В ходе обследования не было получено убедительных данных, указывающих на тромбоэмболический генез неврологических нарушений или клинически значимую патологию гемостаза. Тромбофилические мутации высокого риска не были выявлены, однако отмечено повышение гомоцистеина до 21,8 ммоль/л (норма менее 16 ммоль/л).

При повторном неврологическом осмотре сохранялись ранее выявленные изменения без ухудшения. В офтальмологическом обследовании обнаружены множественные парацентральные скотомы (OS>OD) и сужение полей зрения в нижне-назальном квадранте. Пациенту была повторно проведена МРТ головного мозга, которая не показала отрицательной динамики: не выявлено объемных образований и патологических изменений в веществе головного мозга, отмечено незначительное расширение наружных ликворных пространств (Рисунок 25). По результатам ЭЭГ патологий не обнаружено. Электронейромиография не выявила паттернов, характерных для миогенного и денервационного процессов в мышцах.

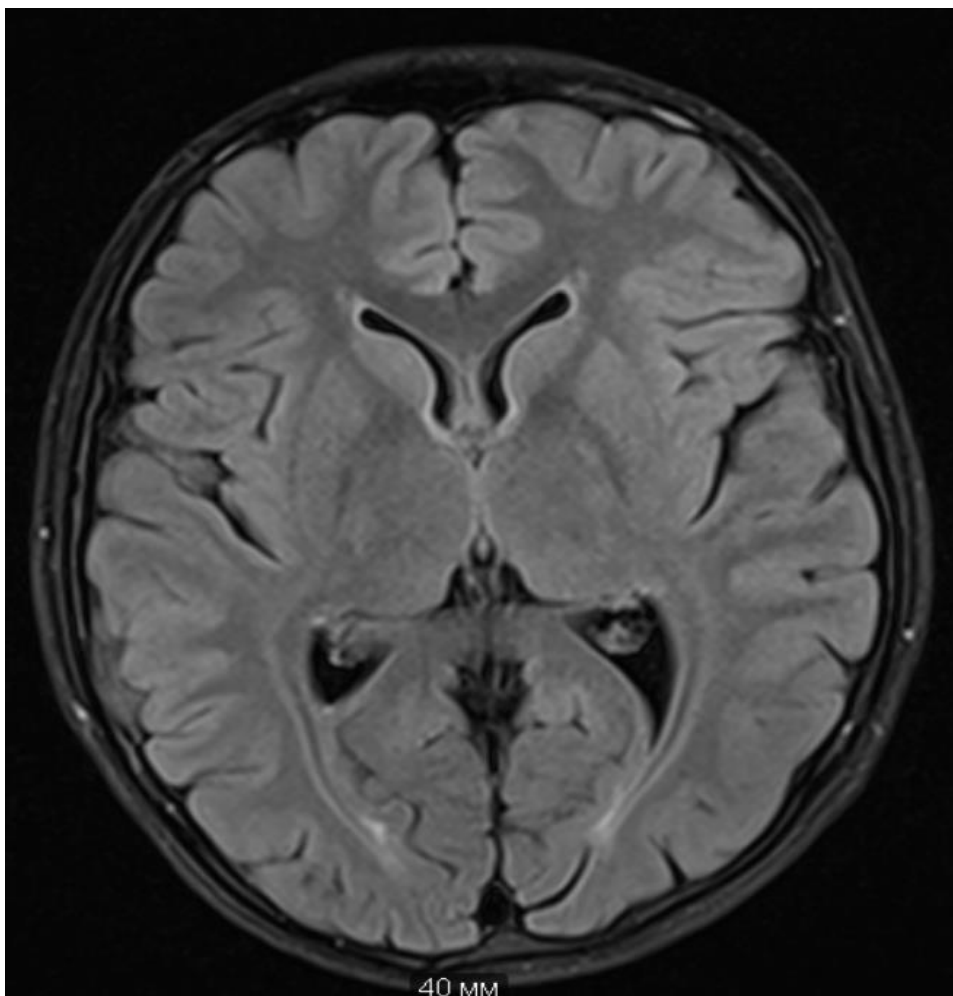


Рисунок 25 - Фрагменты магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента в возрасте 9 лет с дефицитом комбинированного окислительного фосфорилирования, тип 3

Таким образом, вероятно, что особенности неврологического статуса пациента, включая описанное пароксизмальное состояние, связаны с основным заболеванием — дефицитом окислительного фосфорилирования. Также следует отметить, что у ребенка при лабораторном контроле сохранялось повышение лактата до 6 ммоль/л при нормальных показателях рН (7,35),  $\text{HCO}_3^-$  (26,2 ммоль/л) и ВЕ (-1,5 ммоль/л). Уровень тропонина I умеренно повышен до 0,2250 нг/мл, а уровень NT-proBNP оставался в пределах нормы (207,40 пг/мл). Остальные лабораторные показатели находились в референтном диапазоне.

По данным ЭХОКГ отмечена отрицательная динамика в виде нарастания гипертрофии миокарда - МЖП до 22,3 мм (Z-score 14), ЗСЛЖ до 18,5 мм (Z-score

14.5) и ПЖ до 8 мм без признаков обструкции кровотока. Размеры камер сердца, а также сократительная способность миокарда оставались в пределах нормы (Рисунок 26).

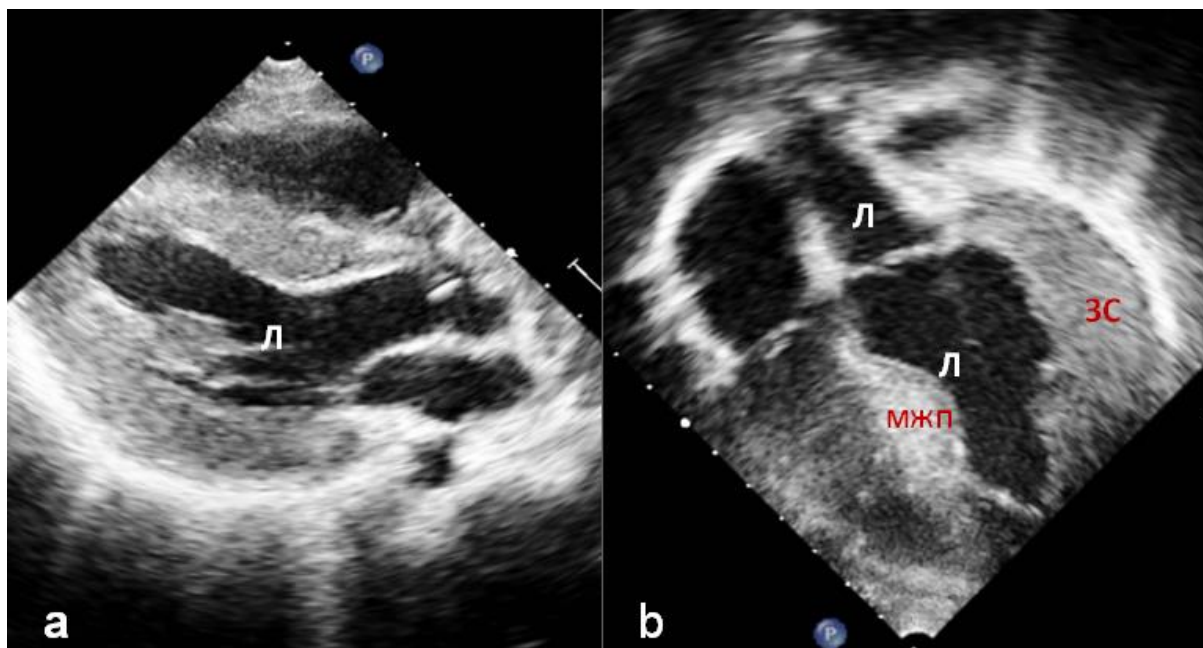


Рисунок 26 - Фрагменты эхокардиографии пациента в возрасте 9 лет с дефицитом комбинированного окислительного фосфорилирования, тип 3

Примечание: а – гипертрофия МЖП и ЗС левого желудочка, парастернальная позиция (длинная ось); б – гипертрофия миокарда ЛЖ, четырехкамерная позиция.

МЖП-межжелудочковая перегородка; ЗС – задняя стенка; ЛЖ – левый желудочек

Пациенту инициирована метаболическая терапия пиридоксином 100 мг в сутки, метилкобаламином 1000 мкг в сутки и фолиевой кислотой. При развитии повторного эпизода транзиторной ишемической атаки или другой очаговой неврологической симптоматики рекомендован прием L-аргинина в дозировке 200 мг/кг/сутки в два приема. В настоящее время состояние пациента стабильно, он получает метаболическую терапию и продолжает динамическое наблюдение в нашем центре.

### **Клинический пример мультисистемного поражения и раннего дебюта у девочки с болезнью Данона**

Пациентка была впервые госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в возрасте 13 лет. На момент поступления

основными жалобами были редкие кратковременные эпизоды сердцебиения с ЧСС 130—150 ударов в минуту. Синкопальных состояний не наблюдалось.

Наследственность по развитию сердечно-сосудистых заболеваний не отягощена. Известно, что по данным эхокардиографии в 1 год жизни выявлена минимальная гипертрофия МЖП до 7 мм, а также гипертрофия папиллярных мышц. С трехлетнего возраста пациентка находилась под наблюдением офтальмолога из-за пигментной ретинопатии. В 5 лет на ЭКГ зарегистрирован феномен WPW, однако его наличие не подтвердилось по результатам эндокардиального электрофизиологического исследования в 16 лет. В возрасте 11 лет по данным суточного мониторирования ЭКГ были зарегистрированы неустойчивые эпизоды ПТ с частотой до 160 ударов в минуту и редкие предсердные экстрасистолы (Рисунок 27). На тот момент пациентка не получала антиаритмическую терапию.

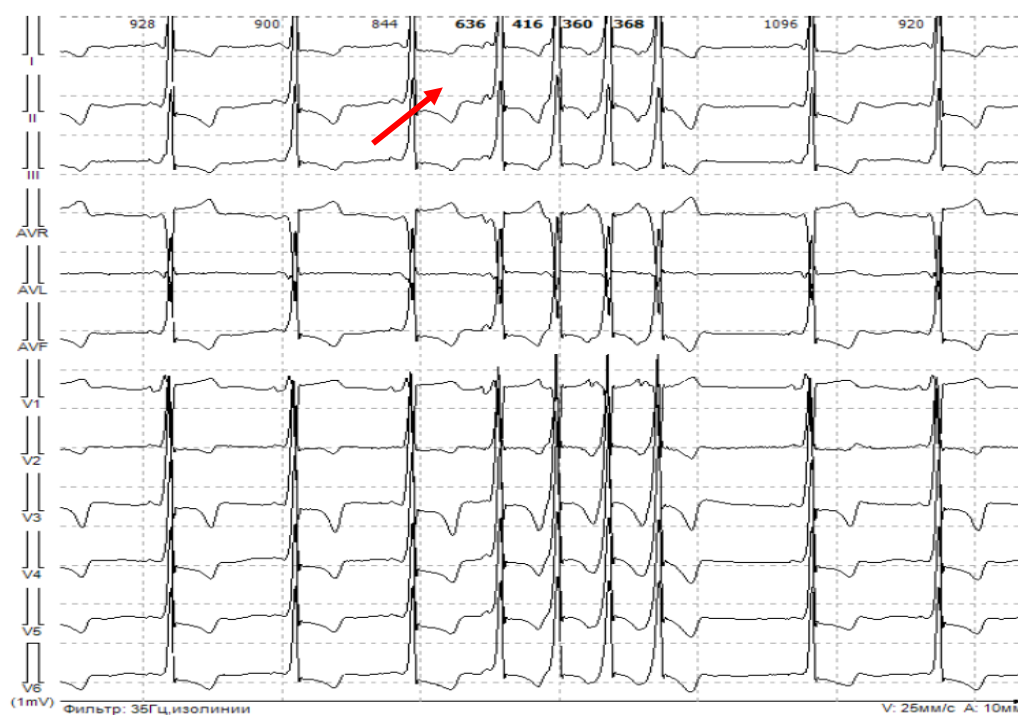


Рисунок 27 – Фрагмент суточного мониторирования электрокардиографии пациентки с болезнью Данона по данным обследования в возрасте 11 лет  
Примечание: ЭКГ паттерн WPW, эпизод неустойчивой ПТ с ЧСС 160 в мин (указан стрелкой)



В 13 лет отмечено прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ преимущественно в срединных и апикальных сегментах (толщина МЖП составила 14,5 мм (Z-Score 3,6), а ЗС — 14 мм (Z-Score 4,2). Обструкции на выходных трактах желудочков не отмечено. Пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. МРТ сердца с контрастированием показала гипертрофию МЖП до 17 мм и ЗС ЛЖ до 11 мм, помимо этого, отмечались обширные фиброзные изменения в базальных отделах боковой, задней и нижней стенок ЛЖ (Рисунок 28).

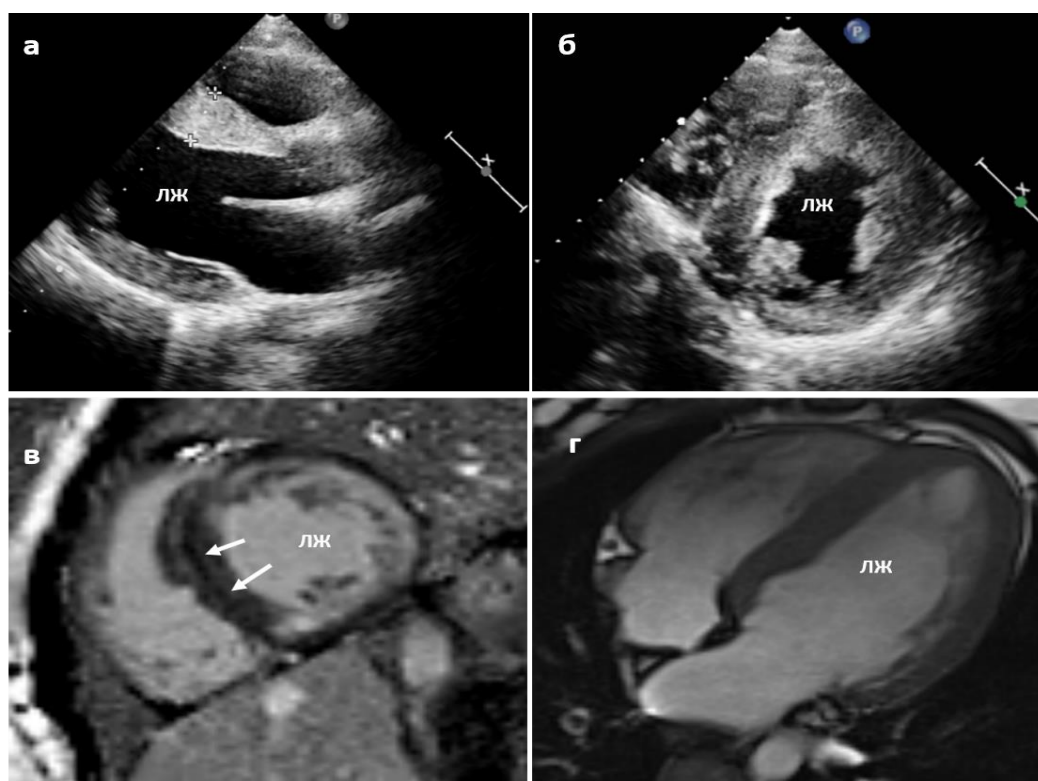


Рисунок 28 – Фрагменты эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием пациентки с болезнью Данона по данным обследования в 13 лет

Примечание: а – гипертрофия МЖП и ЗС левого желудочка, парастеральная позиция длинная ось; б – гипертрофия и лакуарность миокарда ЛЖ, проекция короткой оси левого желудочка; в- распространенные участки фиброза миокарда левого желудочка (стрелка), отсроченное контрастирование короткая ось; г – гипертрофия миокарда ЛЖ по данным МРТ сердца, четырехкамерная позиция.

МЖП-межжелудочковая перегородка; ЗС – задняя стенка; ЛЖ – левый желудочек; МРТ – магнитно-резонансная томография.

По лабораторным данным отмечены высокие цифры тропонина I и NT-proBNP, также выявлено повышение уровня АСТ и ЛДГ (значения представлены в Таблице 24). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не выявило патологий.

Таблица 24 – динамика лабораторных и эхокардиографических показателей пациентки с болезнью Данона

Возраст	АСТ (10-31Ед/л)	ЛДГ (225-450 Ед/л)	Тропонин I (0-0.016 нг/мл)	NT- proBNP (<206 пг/мл)	КФК (35-165 Ед/л)	МЖП (мм)	Z- score	ЗС (мм)	Z- score	ЛП (Z- score)
13 лет	51	*	1.5	661	146	14,7	3,63	14,3	4,24	0,82
14 лет	50	453	7,020	653	142	14,7	3,63	14,3	4,24	2,44
16 лет	42,4	470	7,433	722	185	23	9,5	23	11,5	2,37
Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, NT-proBNP - N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида, КФК – креатинфосфокиназа, МЖП - межжелудочковая перегородка, ЛП – левое предсердие *нет данных										

По результатам офтальмологического обследования у пациентки сохранялись признаки периферической пигментной дистрофии сетчатки в обоих глазах с сохраненной зрительной функцией (Рисунок 29). Неврологическое обследование не выявило признаков миогенного процесса или очаговой патологии.

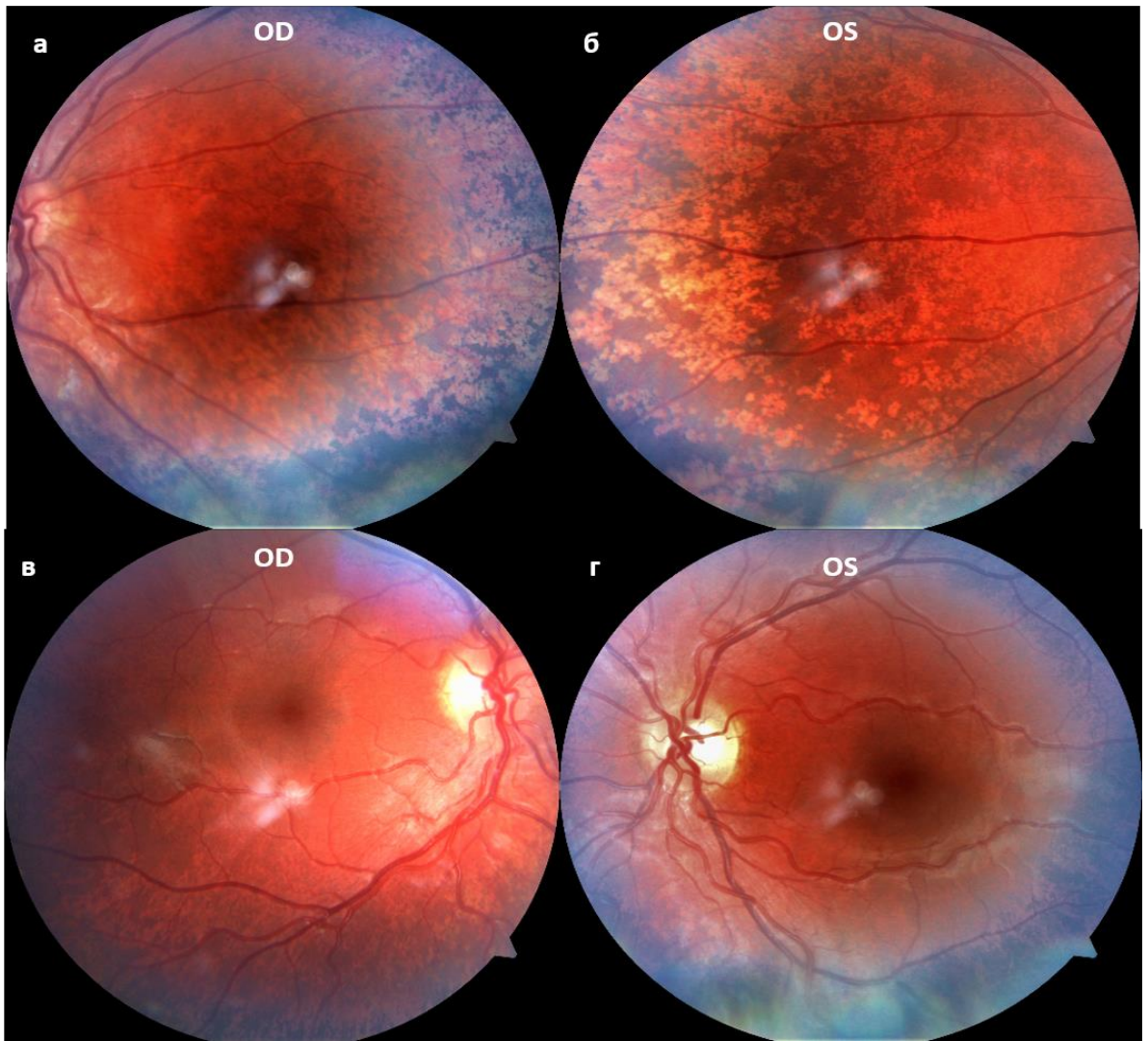


Рисунок 29 – Картина глазного дна пациентки с болезнью Данона по данным обследования в возрасте 13 лет

Примечание: а,б – отложение пигмента по всей периферической зоне OD и OS; в,г – центральная зона глазного дна OD и OS.

С учетом наличия у пациентки сердечного поражения в виде гипертрофии миокарда и предсердных нарушений ритма, изменение биохимического анализа крови (повышение уровня АСТ, ЛДГ), а также признаки периферической пигментной дистрофии сетчатки, была заподозрена болезнь Данона, что в дальнейшем подтверждено результатами генетического обследования. С использованием таргетных панелей для высокопроизводительного секвенирования (NGS), охватывающих 17 генов, у девочки была обнаружена патогенная мутация в гене *LAMP2* (c.864+3\_864+6del

chrX:119580154\_119580157del, NM 01122606.1: rs397516751) в гетерозиготном состоянии, ассоциированная с развитием болезни Данона. Данная мутация подтверждена методом секвенирования по Сэнгеру. Учитывая данные обследования, пациентке была назначена терапия бета-блокаторами (метопрололом тартратом) в дозе 1 мг/кг/сут.

По данным обследования в 14 лет у пациентки также наблюдалось повышение уровней ЛДГ, АСТ и NT-proBNP, а также зафиксировано пятикратное увеличение тропонина I (результаты представлены в таблице 1). При ЭХОКГ впервые была выявлена дилатация ЛП (индекс объема 36 мл/м<sup>2</sup>), в то время как толщина ЗС ЛЖ и МЖП оставалась без изменений (данные представлены в таблице 26). Сократительная функция ЛЖ была в пределах нормы.

В 16 лет у пациентки появились жалобы на сжимающие боли в области сердца, возникающие примерно раз в месяц, которые не были связаны с физической нагрузкой и проходили самостоятельно за несколько секунд. Лабораторные данные показали дальнейшее увеличение уровня тропонина I (значения представлены в таблице 26). На ЭКГ и СМЭКГ ишемических изменений не зарегистрировано, однако сохранялись предсердные нарушения ритма, включая неустойчивые пароксизмы ПТ (21 эпизода) с ЧСС до 160 в мин. Для исключения аномалий коронарных артерий девочке была выполнена КТ коронарных артерий, в ходе которой патологии не выявлено.

Согласно данным ЭХОКГ и МРТ сердца, была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения степени асимметричной гипертрофии миокарда, преимущественно в срединно-апикальных сегментах (толщина ЗС составила 23 мм Z-score составил +11.5, толщина МЖП достигла 23 мм Z-score +9.22) (представлено в таблице 26). По данным МРТ сердца с контрастированием практически во всех сегментах ЛЖ обнаружены интрамуральные фиброзные изменения. Неврологическое обследование в динамике, а также МРТ мышц правого и левого бедра не обнаружили признаков миогенного процесса. В связи с увеличением степени гипертрофии миокарда и наличием предсердных

нарушений ритма, была изменена терапия на Анаприлин в дозе 1,7 мг/кг/сут с положительным эффектом.

Учитывая наличие патогенной мутации, прогрессирование гипертрофии миокарда и высокий риск ВСС, пациентке выполнена имплантация ИКД. Перед имплантацией ИКД девочке было проведено эндокардиальное электрофизиологическое исследование, данных за наличие дополнительных путей проведения не получено. Пациентка продолжает лечение БАБ (анаприлин в дозе 1,7 мг/кг/сут). В ходе наблюдения срабатываний ИКД не отмечено.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ГКМП является одной из самых частых КМП у детей. Дебют гипертрофии может случиться в любом возрасте, начиная от внутриутробного периода и до 18 лет и старше. Пациенты с манифестацией гипертрофии на первом году жизни представляют группу с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов. Общий уровень смертности у пациентов детского возраста с ГКМП значительно выше, чем у взрослых, и еще выше при раннем дебюте [44, 45].

Это объясняется высокой распространенностью синдромных форм, врожденных пороков развития, а также врожденных нарушений метаболизма. Тем самым, комплексная генетическая и клиническая оценка пациентов с дебютом заболевания на первом году жизни имеет решающее значение для прогнозирования, стратификации риска и разработки оптимальных стратегий лечения.

В исследовании были проанализированы результаты обследования и наблюдения за 68 детьми с манифестацией ГКМП на первом году жизни.

Всем детям было проведено комплексное кардиологическое обследование, включавшее сбор анамнеза, оценку физического развития, оценку жалоб и симптомов ХСН, оценку электрокардиографических и эхокардиографических параметров. Была отмечена высокая частота внутриутробного дебюта гипертрофии миокарда. При сравнительном анализе не было обнаружено разницы по другим особенностям антенатального, интранатального и неонатального периодов. Необходимость респираторной поддержки в неонатальном периоде требовалось 19 детям (27,9%), несмотря на удовлетворительную оценку по шкале Апгар в первые минуты жизни. Врожденные пороки развития различных органов и систем диагностированы практически у половины пациентов с ранним дебютом ГКМП.

Течение ГКМП с дебютом на первом году жизни характеризуется ранним появлением симптомов и признаков СН. Специфичной жалобой для данного возрастного периода является наличие низких прибавок в росте и весе.

Повышение кардиоспецифических лабораторных показателей было выявлено в менее половине случаев, но среди детей, где было обнаружено превышение референтных интервалов, показатели имели высокие значения. Обструктивная форма была выявлена практически в трети случаев и была связана с большой представленностью жалоб, гипертрофией миокарда ПЖ. При этом ФК ХСН выше 2 в группе детей с обструктивной ГКМП не был обнаружен.

Бивентрикулярная форма ГКМП была обнаружена у половины детей. При сравнении ГКМП с гипертрофией обоих желудочков и без неё было отмечено, что дети с бивентрикулярной форме чаще рождались недоношенными, имели задержку физического развития, больше жалоб и степень гипертрофии миокарда.

Наше исследование показало, что среди 68 пациентов с ранним дебютом, у 80,9% выявлены патогенные, вероятно патогенные и варианты с неопределенной значимостью, которые ассоциированы с развитием заболевания. Данный показатель соответствует обычно сообщаемым данным для ГКМП, но немного ниже, чем в более ранних исследованиях, сосредоточенных исключительно на группе пациентов с ранним дебютом заболевания [55, 140]. По данным Marston et al. доля генотип-положительных пациентов также приближена к результату нашего исследования и составила 88,3% [144]. Несколько других работ сообщают о генотип-положительном показателе у детей с ГКМП в диапазоне от 60% до 80% в зависимости от возраста проявления и критериев включения [39, 50, 78, 139].

Распределение пациентов по этиологическим группам показало, что число детей с саркомерной формой ГКМП и РАСопатиями было одинаковым и составляло 29,4%. Однако по данным Stegemen и Monda, саркомерные мутации были менее значимы у пациентов с дебютом заболевания в младенчестве [92,

177] В то же время, Marston и соавт. отмечают, наоборот, высокую встречаемость саркомерной формы ГКМП более чем у  $\frac{1}{3}$  пациентов с ранним дебютом заболевания [44].

Мы обнаружили явное преобладание вариантов *MYH7* среди саркомерных генов, в то время как другие гены были обнаружены гораздо реже и включали *MYBPC3*, *ACTC1*, *MYH6*, *MYL2* и *MYLK2*. Наши результаты полностью соответствуют данным, опубликованным Marston и соавторами, где варианты *MYH7* также были наиболее распространены при ГКМП у младенцев, а доля пациентов с патогенными вариантами *MYBPC3* увеличивалась с возрастом [44]. Аналогичные наблюдения были сделаны Wanert и соавторами, которые установили, что ген *MYH7* является наиболее часто встречающимся геном, ассоциированным с кардиомиопатиями у детей, особенно в подгруппе ГКМП, где его частота составляет 36,4% [78]. Согласно их исследованию, ГКМП, ассоциированная с *MYH7*, характеризуется более ранним началом заболевания, выраженным фенотипом и неблагоприятным прогнозом [78].

Интересной находкой для нас явилось отсутствие у детей с дебютом до года таких саркомерных мутаций, как *TNNI3* и *TNNT2*. Подобные описания были представленными Norrish et al., которые высказали гипотезу о более поздней манифестации ГКМП, связанной с мутацией в генах тропонинов, а также указали на низкую частоту этих генетических вариантов при младенческой форме заболевания [42].

Важно подчеркнуть, что другие гены, такие как *MYL2*, *MYLK2* и *MYH6*, которые были ассоциированы с ГКМП в когорте исследования, встречаются при этом заболевании относительно редко.

Естественное течение патологии сердца при синдромах, ассоциированных с RAS-МАРК сигнальным путём, весьма изменчиво в зависимости от мутации, при этом некоторые гены ассоциированы с высокой частотой врожденных пороков сердца (*PTPN11*, *KRAS* и другие), а другие — с более высоким риском ГКМП (*RAF1*, *RIT1*) [43, 131, 132].



В нашем исследовании этиологический спектр RAS-ассоциированной ГКМП несколько отличался от тех, о которых сообщают другие авторы, поскольку, в нашей группе мутации гена *RAF1* были обнаружены так же часто, как мутации в *PTPN11*, в отличие от когорты, опубликованной Norrish, где варианты *PTPN11* были зарегистрированы почти в три раза чаще [131]. Наши данные подчеркивают роль *RAF1* как одного из наиболее значимых генов RAS-МАРК сигнального пути, связанных с ГКМП.

Нами выявлено, что врожденные нарушения метаболизма (болезнь Помпе, болезнь Данона, синдром PRKAG2 и другие) наблюдались у 10,3% пациентов, что значительно меньше по сравнению с данными более ранних исследований. Например, Ahamed и соавторы отметили, что практически у одной трети пациентов (n=9; 27%) с инфантильной формой ГКМП (n=34) диагностированы врожденные нарушения метаболизма [139].

Отдельное внимание мы уделили анализу пациентов с инфантильной формой ГКМП, ассоциированной с мутациями в генах белков цитоскелета и Z-дисков. При этом нам не удалось найти подробных описаний клинического течения ГКМП у данной категории пациентов. В литературе чаще всего представлены данные о ранних формах рестриктивной кардиомиопатии, ассоциированных с мутациями в генах цитоскелета и Z-дисков (в том числе при мутации в гене *FLNC*), которые характеризовались неблагоприятным течением заболевания [9]. У взрослых же пациентов доля случаев ГКМП, связанной с мутациями в генах белков цитоскелета, относительно невелика, при этом заболевание имеет тенденцию к более поздней манифестации [28, 183].

Особый интерес представляет факт обнаружения мутаций в генах ионных каналов в трех наблюдениях, так как их связь с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии является нетипичной. Например, мутации в гене *RYR2* традиционно ассоциируются с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией, однако их связь со структурными формами кардиомиопатий требует дальнейшего изучения [22, 32, 63, 100].

Несмотря на отдельные публикации, указывающие на возможную связь между вариантами *RYR2* и ГКМП, данные научной работы подчеркивают необходимость более детального исследования функциональных и молекулярных механизмов, связывающих работу саркомерных белков с мутациями в гене *RYR2*. Помимо этого, возникает необходимость пересмотра роли генов, отвечающих за регуляцию кальция, в процессе развития ГКМП.

Необычной находкой в контексте гипертрофической кардиомиопатии стало выявление мутации в гене *ABCC9*, который редко ассоциируется с данной патологией. Этот ген в основном известен своей связью с синдромом Канту и участием в формировании различных типов кардиомиопатий [60, 84, 167]. Накопленные клинические данные о вариантах *RYR2* и *ABCC9* указывают на необходимость дальнейшего изучения их потенциальной роли в развитии кардиомиопатий.

У 19,1% пациентов было выполнено полноэкзомное секвенирование вследствие отсутствия положительных результатов при использовании таргетных панелей. Данная методика помогла идентифицировать несколько новых генетических факторов, которые, вероятно, могут играть роль в развитии ГКМП. Хотя многие из выявленных генов ранее уже были связаны с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, их роль в патогенезе ГКМП остается недостаточно ясной. Особое внимание привлекают два новых миссенс-варианта в гене *ROBO4*, которые ранее не описывались в литературе. Этот ген кодирует рецептор *ROBO4*, который является ключевым компонентом сигнального пути SLIT-ROBO. Данный путь играет важную роль в процессах развития компонентов нервной системы, а также в формировании таких органов, как сердце, почки, легкие и скелетные мышцы. [101, 125, 166, 187].

Примечательно, что экспрессия *ROBO4* ограничивается в основном эндотелиальными клетками крупных сосудов, включая аорту, легочный ствол, коронарные артерии и полые вены [187]. В последние годы мутации в генах семейства Slit и Robo неоднократно связывались с ВПС, такими как бicuspidальный аортальный клапан и аневризма восходящей аорты [65, 110,

155]. Однако до настоящего времени мутации в генах *ROBO* не рассматривались как возможная причина кардиомиопатий. Недавние исследования группы Liu et al. показали, что белок SLIT3 способен вызывать гипертрофию кардиомиоцитов *in vitro*, но этот эффект был связан с взаимодействием с рецептором *ROBO1*, а не *ROBO4* [169].

Таким образом, участие вариантов *ROBO4* в развитии ГКМП остается неопределенным. Для подтверждения их роли в патогенезе заболевания необходимы дополнительные функциональные исследования, направленные на детальное изучение молекулярных механизмов их действия и потенциальной связи с ГКМП.

На основании результатов генетического исследования, клинического и лабораторно-инструментального обследования было проведено изучение генотип-фенотипических особенностей для каждой группы детей.

У пациентов с мутациями в генах саркомерных белков наблюдается преимущественно асимметричная гипертрофия миокарда, причем обструктивная форма отмечена примерно в половине случаев. Семейные формы ГКМП встречаются наиболее часто именно у пациентов с саркомерной формой заболевания ( $p < 0,01$ ). Эти особенности коррелируют с данными, описанными для взрослых пациентов и детей старшего возраста с саркомерной формой ГКМП [46]. Преобладание семейных вариантов при саркомерной ГКМП также было отмечено в работе Kaski и соавторов, так частота семейной формы в данной этиологической группе может достигать двух третей случаев [141].

Хотелось бы сделать отдельный акцент на том, что первичное подозрение на патологию у детей с РАСопатиями возникало еще внутриутробно. Так шестерым пациентам была проведена инвазивная пренатальная диагностика в связи с подозрением на хромосомные аномалии, причем большинство этих пациентов имели мутации в гене *RAF1*. Интересным является влияние конкретной мутации в RAS-MAPK пути на кардиологические проявления заболевания. Так, Gazzin et al. (2024) наблюдали пациентов с синдром Нунан,

обусловленным мутацией *RAF1*: *c.770C> T p.(Ser257Leu)* [59]. Исследование показало, что у пациентов с конкретной мутацией, которая была обнаружена у одной трети всех наших случаев *RAF1*, в 92% случаев развивается ГКМП, и заболевание обычно имеет тяжелое и быстро прогрессирующее течение. Как и в нашей когорте, пациенты, о которых сообщили Gazzini et al., почти в половине случаев требовали респираторной поддержки после рождения из-за дыхательных нарушений. Полученные результаты демонстрируют неблагоприятный прогноз при ГКМП, обусловленной мутациями в гене *RAF1*, и подчеркивают значимость ранней диагностики данных нарушений.

Наличие ВПС, множественных аномалий развития различных органов и систем у детей с РАСопатиями подробно описано ранее. [43, 51, 131, 132] Также у данной группы пациентов отмечалось значимое отставание в физическом развитии, при этом антропометрические данные при рождении соответствовали гестационному возрасту [186]. Характерные лицевые особенности были обнаружены у 90% участников.

Особого внимания заслуживает выявление особенностей строения атриовентрикулярных клапанов у пациентов с мутациями в RAS/MAPK сигнальном пути. В более чем половине случаев при ГКМП, ассоциированной с РАСопатиями, наблюдались удлинение створок атриовентрикулярных клапанов, а также пролапс митрального клапана. Согласно данным ряда исследований, дисплазия МК, сопровождающаяся пролапсом или без него, может служить одним из потенциальных маркеров РАСопатий. Этот признак может рассматриваться как один из «красных флагов» заболевания, особенно в раннем возрасте, когда фенотипическая диагностика представляет значительные трудности [66].

У пациентов с врожденными нарушениями метаболизма отмечались такие характерные особенности, как задержка физического развития, повышение уровня трансаминаз и общей КФК. Заслуживает внимания выявленная связь между отягощенным акушерским анамнезом, характеризующимся наличием анемии, и пациентами с врожденными нарушениями метаболизма. При анализе

доступной литературы не удалось найти исследования, посвященные данной проблеме. Таким образом, данный аспект требует дополнительного изучения и детального анализа в будущих работах.

В рамках нашего исследования установлено, что врожденные нарушения метаболизма обычно проявляются симметричной бивентрикулярной формой гипертрофии миокарда, при этом обструкция выходного тракта ЛЖ встречалась крайне редко. Полученные результаты коррелируют с ранее опубликованными данными [45].

Также, важно подчеркнуть, что наиболее высокие значения NT-proBNP и тропонина I отмечались у детей с врожденными нарушениями метаболизма, что свидетельствует о стремительном прогрессировании повреждения кардиомиоцитов и более тяжелом течении ХСН в данной группе пациентов.

В группу пациентов с врожденными нарушениями метаболизма вошли два пациента с мутациями в гене фермента альфа-киназы-3 (*ALPK3*). Стоит отметить, что у данных пациентов не было выявлено характерных лабораторных изменений, однако у всех наблюдалась симметричная бивентрикулярная форма гипертрофии миокарда с минимальным снижением сократительной способности левого желудочка. Согласно данным Almomani R и соавторов, среди детей с мутациями в *ALPK3* зарегистрированы случаи гипертрофической и/или дилатационной кардиомиопатии, проявлявшиеся внутриутробно, при рождении или в раннем детском возрасте [27]. Кроме того, Çağlayan, Ahmet Okaу и соавторы описали клинический случай кардиомиопатии, связанной с геном *ALPK3*, при которой наблюдалась трансформация из дилатационного фенотипа в гипертрофический, что также было отмечено другими исследователями [19]. В нашей работе у пациентов с вариантами в гене *ALPK3* были отмечены экстракардиальные проявления, такие как сколиоз, мышечная гипотония и дисморфические черты лица (низко посаженные уши, готическое небо, широкий лоб). В литературе также описаны случаи экстракардиальных проявлений мутаций в гене *ALPK3* [18, 135].

Это подчеркивает важность комплексного обследования систем и органов у пациентов с ALPK3-ассоциированной кардиомиопатией, особенно в контексте возможной необходимости трансплантации сердца в будущем.

Среди морфологических особенностей пациентов с мутациями в генах цитоскелета и Z-дисках отмечалась тенденция к более частому развитию симметричной бивентрикулярной формы заболевания с умеренными значениями толщины МЖП, ЗС ЛЖ и передней стенки ПЖ. Для данной группы пациентов было характерно малосимптомное течение при относительно высоких значениях КФК-МВ и тропонина I.

Миозектомия была проведена 11 пациентам, преимущественно с саркомерной формой ГКМП и РАС-ассоциированной ГКМП. Стоит отметить, что детям с РАС-ассоциированной ГКМП требовалось проведение миозектомии в более раннем возрасте в отличие от саркомерной ГКМП. Кроме того, 3 из 4 пациентов из группы РАСопатий, которым проведена миозектомия, имели мутации в гене *PTPN11*. Ранее было описано, что мутации в гене *PTPN11* ассоциируются с более тяжелым и прогрессирующим течением ГКМП у детей в раннем возрасте [145, 169]. Исследование Shun Liu и соавт. показало, что у более половины пациентов с мутациями в гене *PTPN11* отмечалась повторная обструкция ВТ ЛЖ после ранее проведенной миозектомии в среднем через 1,5 года [108]. Кроме того, при оценке постоперационных осложнений есть данные, что для детей с РАСопатиями частота развития полной атриовентрикулярной блокады выше, чем при других формах ГКМП [106].

ГКМП с дебютом в первом году жизни характеризуется высоким риском летального исхода. По данным нашего исследования показатель общей выживаемости составил 83,8%, что соответствует данным последних крупных исследований и превышает результаты более ранних работ [54, 139, 177], где уровень выживаемости находился в пределах 23–70%. Примечательно, что медианный возраст летального исхода составил 2 года, что указывает на то, что половина и более всех летальных случаев пришлась на младенческий и ранний детский периоды. Высокие темпы регистрации летальных исходов в первые

несколько лет жизни являются характерной тенденцией для всех исследований по данной проблеме. Согласно данным Stegeman и коллег, критическим для детей с ранним дебютом ГКМП становится период до 200–300 суток жизни [177]. По данным нашего исследования была обнаружена достоверная разница по медианному возрасту летальных исходов, они происходили значительно раньше среди врождённых нарушений метаболизма и РАСопатий, что сопоставимо с ранее проведенными исследованиями. Так, 1-летняя выживаемость в общей группе составила 92,7% (95% ДИ: 95,7—88,9%), а 5-летняя выживаемость составила 88,2% (95% ДИ: 91,3—82,7%). Тем самым, показатель 1-летней выживаемости в группе пациентов с дебютом ГКМП на первом году жизни был выше, чем среди ранее опубликованных работ, подобная тенденция характерна и для 5-летней выживаемости [50, 146]. При сопоставимых показателях общей выживаемости указанная разница может быть обусловлена более ранней диагностикой и точной верификацией диагноза, что обеспечивало своевременное начало терапевтических вмешательств.

Прогрессирование СН являлось основной причиной смерти в нашем исследовании, и только в 2 случаях отмечена ВСС. Действительно, среди тех исследований, где изучались причины летальных исходов, ВСС встречалась в среднем в 4-5% от всех летальных случаев среди детей с ГКМП при РАСопатиях, а при саркомерных мутациях на долю ВСС приходилось от четверти до половины случаев смерти [45, 50]. В нашей выборке установка ИКД была проведена только детям с саркомерной формой ГКМП в более старшем возрасте. Среди тех детей, кому была проведена первичная профилактика ВСС за счёт установки ИКД срабатываний устройства не зафиксировано.

По данным проведенного нами исследования наиболее неблагоприятный прогноз отмечен у пациентов с врожденными нарушениями метаболизма, что подтверждается результатами ранее проведенных исследования [45, 177]. Так 1-летняя выживаемость в данной группе составила 71,4% (95% ДИ: 40,4—86,2%), а 5-летняя — 57,1% (95% ДИ: 39,2—75,1%), что достоверно отличается от показателей выживаемости остальных этиологических групп. Все

неблагоприятные исходы у РАСопатий регистрировались в первые 2 года жизни, так, смертность у данной группы пациентов составила 15,8%.

Одной из особенностей течения ГМКП при РАСопатиях является улучшение долгосрочного прогноза, что видно на графике выживаемости среди этиологических групп. Подобная тенденция отмечена в исследованиях Voletì и Kaltenecker E, где отмечено, что дети с РАСопатиями имеют высокую летальность на раннем этапе течения заболевания, но благоприятный долгосрочный исход с низкой смертностью, риском злокачественных аритмий и улучшением функционального статуса с течением времени наблюдения [106, 131]. Это полностью соответствует нашим данным с плато смертности после двух лет жизни в группе, связанной с мутациями RAS-MAPK сигнального пути.

Для саркомерной ГМКП, несмотря на более выраженную гипертрофию миокарда, характерно более благоприятное течение заболевания в раннем возрасте, где не был зарегистрирован ни один летальный исход в первые 5 лет жизни. В группе с саркомерной формой ГМКП летальные исходы регистрировались только у пациентов старше 12 лет. Согласно исследованию Colan и соавт., выживаемость среди детей с саркомерной ГМКП при дебюте на первом году жизни хуже, чем у детей с манифестацией в старшем возрасте. При этом риск ВСС у детей с ранним началом заболевания был примерно в 2,5 раза ниже [70].

Оценка риска неблагоприятных исходов у пациентов с дебютом ГМКП в первый год жизни осложняется рядом существенных трудностей. Прежде всего, данная группа пациентов характеризуется высокой этиологической неоднородностью, что подтверждается как результатами нашего исследования, так и данными ранее опубликованных работ. Вклад каждого отдельного предиктора в риск летального исхода может существенно варьировать в зависимости от конкретной этиологической группы.

Во-вторых, малочисленность пациентов существенно усложняет процесс исследования, так как разделение их на группы по этиологическим причинам



заболевания становится практически невозможным из-за редкости самой патологии.

Третьим фактором является генетическая вариабельность, даже внутри одной этиологической группы, где влияние конкретной мутации, а также наличие дополнительных сопутствующих вариантов, может значительно модифицировать роль конкретного предиктора. В связи с этим, при оценке факторов, связанных с летальным исходом, когорта исследования была объединена для выявления общих предикторов риска.

Было выявлено, что наиболее сильную связь при сравнении показателей у выживших и детей с летальным исходом имели бивентрикулярная гипертрофия, наличие симметричной формы ГКМП, наличие более 2 ФК ХСН. При этом обратило на себя внимание то, что несмотря на различие в медианах гипертрофии ЗС ЛЖ по Z-score между выжившими и погибшими детьми, большее влияние на смертность оказывали именно экстремальные значения ( $>10$  Z-score) этого показателя.

При создании модели регрессии по Коксу при отборе предикторов было обращено внимание, что такие показатели как экстремальная гипертрофия ЗС ЛЖ, повышение трансаминаз и задержка физического развития имели сильную сопряжённость и корреляцию с врожденными метаболическими нарушениями, и редко встречались в других этиологических группах. Поэтому в мультивариативную модель были включены два предиктора — это наличие метаболических нарушений и ХСН выше 2 ФК. В модель не была включена гипертрофия ПЖ из-за более низких показателей относительного риска в сравнении с другими факторами, включенными в модель. По результатам регрессивного анализа была получена достоверная модель, где наличие врождённых метаболических нарушений и/или хронической сердечной недостаточности выше 2 ФК ассоциировались с высоким риском летального исхода как по отдельности, так и в совокупности.

Одним из преимуществ данного исследования было в том, что факторы оценивались при наиболее раннем визите, то есть имели связь с дебютом

заболевания. При практическом применении результатов исследования эти факторы могут использоваться с самого раннего возраста с целью индивидуальной оценки риска.

При сопоставлении выявленных факторов риска с ранее опубликованными исследованиями отмечено, что этиологический фактор как предиктор неблагоприятного исхода был выделен в работах Norrish и Stegemen [50, 177]. В частности, оба автора отметили высокую летальность для врождённых нарушений метаболизма, а Stegemen и соавторы выделили и РАСопатии как независимый предиктор неблагоприятного исхода у ребёнка с ГКМП с дебютом на первом году жизни [177]. Систолическая дисфункция как предиктор неблагоприятного исхода выявлена в исследованиях Alexander Peta и Norrish, в том числе отмечена как предиктор у детей более старшего возраста [50, 107]. Среди выборки данного исследования не было получено данных об ассоциации систолической дисфункции и рисках летального исхода. Возможно, это связано с тем, что оценка проводилась на ранних стадиях развития заболевания, а систолическая дисфункция проявляется при прогрессировании ГКМП и указывает на её конечные стадии. Другим предиктором летального исхода, которые были обнаружены в исследовании Alexander Peta и Ahmed стала симметричная форма ГКМП, что согласуется с данными нашего исследования (как и по значениям Z-score между выжившими и погибшими, так и по количеству детей с экстремальными значениями гипертрофии Z-score) [107, 139]. Тем не менее, симметричная форма была более характерна для врожденных нарушений метаболизма и меньше имела ассоциацию с погибшими детьми из других этиологических групп. В исследовании Peta Alexander не проводилось разделение на группы по этиологическому признаку, а Ahmed не соотносили симметричную форму ГКМП преимущественно с врождёнными нарушениями метаболизма [107, 139].

Интересно, что гипертрофия ПЖ не рассматривалась как предиктор летального исхода в ранее проведенных исследованиях у детей с дебютом ГКМП на первом году жизни. При этом, среди взрослых пациентов с ГКМП данный

фактор описан более подробнее. Roşca и соавторы сообщили, что риск ВСС у пациентов с ГКМП коррелирует с толщиной стенки ПЖ [152]. По данным Guo X и соавторов за 10-летний период наблюдения сердечно-сосудистая смертность были значительно выше в группе пациентов с экстремальной гипертрофией ПЖ ( $>10$  мм) [180]. При этом как дополнительный фактор неблагоприятного исхода авторы обнаружили, что дебют ГКМП в детском возрасте с наличием бивентрикулярной формы оказывал ещё большее значение на прогноз [152]. Связь гипертрофии ПЖ с неблагоприятными исходами изучал коллектив Nagata, где среди 106 пациентов с ГКМП 30 имели бивентрикулярную гипертрофию [130]. По данным анализа исхода гипертрофия ПЖ была независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий даже после коррекции на пол, возраст, индекс массы ЛЖ, ФВ ЛЖ и обструкцию ВТ ЛЖ с ОР 5,42 (ДИ 95%: 1,16—25,3).

Стоит отметить, что предикторы риска ВСС, широко используемые у взрослых пациентов с ГКМП, не имели такой значимости в данном исследовании, как и в других ранее проведенных работах по ГКМП с дебютом на первом году жизни. В частности, это НУЖТ, обструкция ВТ ЛЖ, синкопальные состояния, а также размер ЛП [12]. Стоит подчеркнуть, что данные предикторы используются у взрослых при стратификации риска ВСС, а не общей летальности. В группе детей ГКМП до года явным является то, что на ранних периодах ВСС не играет большой роли в летальности, в особенности для некоторых синдромальных форм, поэтому становится понятной разница в подходах к стратификации риска.

На основе выявленных предикторов неблагоприятных исходов была создана шкала риска, которая может использоваться как с учетом генетических результатов, так и при первоначальной эмпирической оценке. Внутренняя валидация показала хорошую прогностическую ценность шкалы. Безусловно, внешняя валидация шкал риска является крайне необходимой. Кроме того, с постепенным накоплением случаев и исходов в различных этиологических

группах возможно выявление уникальных предикторов и создание инструментов для стратификации риска неблагоприятного прогноза.

## 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 септальных дефектов, стеноза клапана лёгочной артерии. Подробный алгоритм диагностики причины гипертрофической кардиомиопатии с дебютом на первом году жизни представлен на Рисунке 30.
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 давления 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.



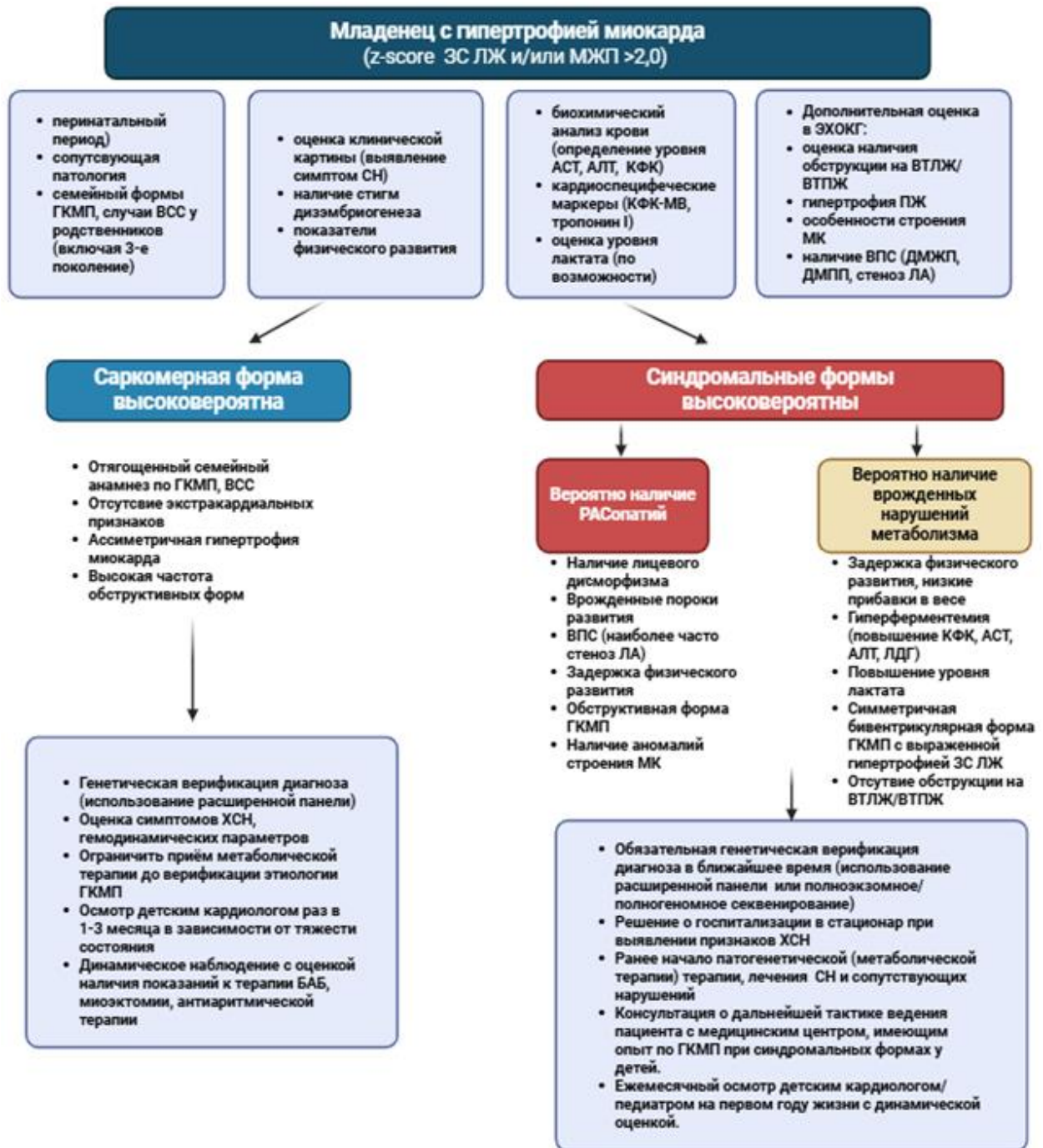


Рисунок 30 – Алгоритм диагностики причин гипертрофии миокарда у детей с дебютом заболевания на 1 году жизни

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

## **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 клинических 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 практичным 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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ блокада - атриовентрикулярная блокада  
АЛТ - аланинаминотрансфераза  
АСТ - аспартатаминотрансфераза  
БАБ - бета-адреноблокаторами  
ВПС - врожденный порок сердца  
ВСС - внезапная сердечная смерть  
ВТ ЛЖ - выходной тракт левого желудочка  
ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия  
ЖТ -желудочковая тахикардия  
ЖЭ - желудочковая экстрасистолия  
ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка  
иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента  
ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор  
КДР - конечный диастолический размер  
КМП- кардиомиопатия  
КТ - компьютерная томография  
КФК - креатинфосфокиназа  
КФК- МВ - креатинфосфокиназа-МВ  
ЛА -легочная артерия  
ЛДГ - лактатдегидрогеназа  
ЛЖ - левый желудочек  
ЛП- левое предсердие  
МЖП - межжелудочковая перегородка  
МК - митральный клапан  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
НУЖТ - неустойчивая желудочковая тахикардия  
ПЖ - правый желудочек  
СВТ -суправентрикулярная тахикардия

Синдром WPW - синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

СН - сердечная недостаточность

ТС - трансплантация сердца

ФВ - фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН -хроническая сердечная недостаточность

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭХОКГ – эхокардиография

LP - вероятно-патогенный вариант

NT-proBNP - N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида

P- патогенный вариант

SDS - стандартное отклонение роста и веса

VUS - варианты с неопределенной клинической значимостью

Z-score - стандартизированный показатель

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гандаева, Л. А. Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре инфильтративных заболеваний у детей / Л. А. Гандаева, Е. Н. Басаргина // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 152–158. – DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-3-152-158.
2. Гипертрофическая кардиомиопатия у девочки с болезнью Данона. Профилактика внезапной сердечной смерти / И. В. Леонтьева, Ю. С. Исаева, С. А. Термосесов, Т. А. Трофимова // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. – Т. 3, № 2. – С. 107–118. – DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-107-118.
3. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020 / С. А. Габрусенко, А. Я. Гудкова, Н. А. Козиолова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 4541. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4541.
4. Грознова, О. С. Современные методы обследования больных гипертрофической кардиомиопатией / О. С. Грознова, И. В. Леонтьева, А. В. Полякова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 23–27.
5. Клинический полиморфизм РАСопатий в условиях детского кардиологического отделения / О. В. Мельник, А. Я. Гудкова, Т. Л. Вершинина [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 100–104. – DOI: 10.26442/2075-1753\_19.12.100-104.
6. Леонтьева, И. В. Болезнь Данона как причина гипертрофической кардиомиопатии / И. В. Леонтьева, Д. А. Царегородцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 26–30.
7. Леонтьева, И. В. Митохондриальные кардиомиопатии / И. В. Леонтьева, Е. А. Николаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 22–30.

8. Леонтьева, И. В. Прогноз при гипертрофической кардиомиопатии у детей / И. В. Леонтьева, И. А. Ковалёв // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 235–244.
9. Особенности клинического фенотипа филаминовых кардиомиопатий с дебютом в раннем детском возрасте / Т. Л. Вершинина, Ю. В. Фомичева, Е. С. Васичкина [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 88–95.
10. Хирургическое лечение обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии у детей с синдромом Нунан / Л. А. Гандаева, Е. Н. Басаргина, О. Б. Кондакова, К. В. Савостьянов // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 96–105. – DOI: 10.46563/1560-9561-2022-25-2-96-105.
11. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee / T. M. Maddox, J. L. Januzzi, L. A. Allen [et al.] // JACC. – 2024. – Vol. 83, No. 15. – P. 1444–1488.
12. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / S. R. Ommen, C. Y. Ho, I. M. Asif [et al.] // Circulation. – 2024. – Vol. 149, No. 23. – P. e1239–e1311. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000001250.
13. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: A beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation / A. A. Geisterfer-Lowrance, S. Kass, G. Tanigawa [et al.] // Cell. – 1990. – Vol. 62. – P. 999–1006. – DOI: 10.1016/0092-8674(90)90274-I.
14. A mutation update for the FLNC gene in myopathies and cardiomyopathies / J. A. J. Verdonschot, E. K. Vanhoutte, G. R. F. Claes [et al.] // Human Mutation. – 2020. – Vol. 41, No. 6. – P. 1091–1111. – DOI: 10.1002/humu.24004.
15. A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOPARD syndromes

- / F. Cerrato, G. Pacileo, G. Limongelli [et al.] // *Cardiology in the young*. – 2008. – Vol. 18, No. 6. – P. 575–580. – DOI: 10.1017/S104795110800320X.
16. Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice / Y. Tanaka, G. Guhde, A. Suter [et al.] // *Nature*. – 2000. – Vol. 406, No. 6798. – P. 902–906.
17. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history / R. T. Murphy, J. Mogensen, K. McGarry [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 45, No. 7. – P. 922–930. – DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.053.
18. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin t mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: A disease of the sarcomere / L. Thierfelder, H. Watkins, C. MacRae [et al.] // *Cell*. – 1994. – Vol. 77. – P. 701–712.
19. ALPK3 gene mutation in a patient with congenital cardiomyopathy and dysmorphic features / A. O. Çağlayan, R. G. Sezer, H. Kaymakçalan [et al.] // *Cold Spring Harbor molecular case studies*. – 2017. – Vol. 3, No. 5. – P. a001859. – DOI: 10.1101/mcs.a001859.
20. Aortopathies in mouse models of Pompe, Fabry and Mucopolysaccharidosis IIIB lysosomal storage diseases/ M. P. Belfiore, F. Iacobellis, E. Acampora [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15. – P. e0233050. – DOI: 10.1371/journal.pone.0233050.
21. Assembly defects of multiple respiratory chain complexes in a child with cardiac hypertrophy associated with a novel ACAD9 mutation / K. Fragaki, A. Chaussenot, A. Boutron [et al.] // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2017. – Vol. 121, No. 3. – P. 224–226. – DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.05.002.
22. Association of cardiac myosin-binding protein-C with the ryanodine receptor channel - putative retrograde regulation? / P. J. Stanczyk, M. Seidel, J. White [et al.] // *Journal of Cell Science*. – 2018. – Vol. 131, No. 15. – P. jcs210443. – DOI: 10.1242/jcs.210443.
23. Beta-Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy / S. Nistri, I. Olivotto, M. S.

- Maron [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2012. – Vol. 110, No. 5. – P. 715–719. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.051.
24. Beta-blockers in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy: time to ease the heart rate restriction? / A. Weissler-Snir, H. Rakowski, M. Meyer // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, No. 37. – P. 3655–3657. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehad518.
25. Beyond Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy: How to Diagnose and Manage Phenocopies / M. Pieroni, M. Ciabatti, E. Saletti [et al.] // Current Cardiology Reports. – 2022. – Vol. 24, No. 11. – P. 1567–1585. – DOI: 10.1007/s11886-022-01778-2.
26. Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy / C. Geier, K. Gehmlich, E. Ehler [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2008. – Vol. 17, No. 18. – P. 2753–2765. – DOI: 10.1093/hmg/ddn160.
27. Biallelic truncating mutations in ALPK3 cause severe pediatric cardiomyopathy / R. Almomani, J. M. Verhagen, J. C. Herkert [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 67. – P. 515–525.
28. Bos J. M. Z-disc genes in hypertrophic cardiomyopathy: stretching the cardiomyopathies? / J. M. Bos, M. J. Ackerman // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, No. 11. – P. 1136–1138.
29. Boucek D. Natural history of Danon disease / D. Boucek, J. Jirikowic, M. Taylor // Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. – 2011. – Vol. 13, No. 6. – P. 563–568. – DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820ad795.
30. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis / R. Brock // Guy's Hospital Reports. – 1957. – Vol. 106. – P. 221–238.
31. Brunel-Guitton C. Mitochondrial Diseases and Cardiomyopathies / C. Brunel-Guitton, A. Levtova, F. Sasarman // Canadian Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 31, No. 11. – P. 1360–1376. – DOI: 10.1016/j.cjca.2015.08.017.
32. Cardiac hypertrophy and arrhythmia in mice induced by a mutation in ryanodine receptor 2 / F. J. Alvarado, J. M. Bos, Z. Yuchi [et al.] // JCI Insight. – 2019. – Vol. 5, No. 7. – P. e126544. – DOI: 10.1172/jci.insight.126544.



33. Cardiac involvement is frequent in patients with the m.8344A>G mutation of mitochondrial DNA / K. Wahbi, S. Larue, C. Jardel [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74, No. 8. – P. 674–677. – DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ccf.
34. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome / S. P. Page, S. Kounas, P. Syrris [et al.] // *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. – 2012. – Vol. 5. – P. 156–166. – DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960831.
35. Cardiac myosin binding protein-C variants in paediatric-onset hypertrophic cardiomyopathy: natural history and clinical outcomes / E. Field, G. Norrish, V. Acquaah [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2022. – Vol. 59, No. 8. – P. 768–775. – DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-107774.
36. Cardiac Phenotype and Gene Mutations in RASopathies / M. F. Faienza, G. Meliota, D. Mentino [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2024. – Vol. 15, No. 8. – P. 1015. – DOI: 10.3390/genes15081015.
37. Cardiac Phenotype Characterization at MRI in Patients with Danon Disease: A Retrospective Multicenter Case Series / X. Wei, L. Zhao, J. Xie [et al.] // *Radiology*. – 2021. – Vol. 299, No. 2. – P. 303–310.
38. Cardiac Transplantation in Danon Disease / K. N. Hong, C. Battikha, S. John [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2022. – Vol. 28, No. 4. – P. 664–669
39. Cardiomyopathies in children and adolescents: aetiology, management, and outcomes in the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme Cardiomyopathy and Myocarditis Registry / J. P. Kaski, G. Norrish, J. R. Gimeno Blanes [et al.] // *The European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45, No. 16. – P. 1443–1454. – DOI: 10.1093/eurheartj/
40. Chaput D. MEK Inhibition for RASopathy-Associated Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Application of a Basic Concept / D. Chaput, G. Andelfinger // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2024. – Vol. 40, No. 5. – P. 789–799. – DOI: 10.1016/j.cjca.2024.02.020.

41. Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy Caused by Beta-Myosin Heavy Chain Variants Is Associated With a More Obstructive but Less Arrhythmogenic Phenotype Than Myosin-Binding Protein C Disease / G. Norrish, V. Kadirrajah, E. Field [et al.] // *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. – 2023. – Vol. 16, No. 5. – P. 483–485. – DOI: 10.1161/CIRCGEN.123.004118.
42. Childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy caused by thin-filament sarcomeric variants / G. Norrish, M. Gasparini, E. Field [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2024. – Vol. 61, No. 5. – P. 420–422. – DOI: 10.1136/jmg-2023-109684.
43. Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: results from a Chinese cohort / H. Chen, X. Li, X. Liu [et al.] // *Orphanet journal of rare diseases*. – 2019. – Vol. 14, No. 1. – P. 29. – DOI: 10.1186/s13023-019-1010-z.
44. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy / N. A. Marston, L. Han, I. Olivotto [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, No. 20. – P. 1988–1996. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab148.
45. Clinical characteristics and survival of children with hypertrophic cardiomyopathy in China: A multicentre retrospective cohort study / W. Chan, S. Yang, J. Wang [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 49. – P. 101466. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101466.
46. Clinical Features and Natural History of Preadolescent Nonsyndromic Hypertrophic Cardiomyopathy / G. Norrish, A. Cleary, E. Field [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 79, No. 20. – P. 1986–1997. – DOI: 10.1016/j.jacc.2022.03.347.
47. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study / A. W. Nugent, P. E. F. Daubeney, P. Chondros [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, No. 9. – P. 1332–1338. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.530303.
48. Clinical Findings and Prognosis of Danon Disease. An Analysis of the Spanish Multicenter Danon Registry / Á. López-Sainz, J. Salazar-Mendiguchía, A. García-

Álvarez [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2019. – Vol. 72, No. 6. – P. 479–486.

49. Clinical outcomes and programming strategies of implantable cardioverter-defibrillator devices in paediatric hypertrophic cardiomyopathy: a UK National Cohort Study / G. Norrish, H. Chubb, E. Field [et al.] // *Europace*. – 2021. – Vol. 23, No. 3. – P. 400–408. – DOI: 10.1093/europace/euaa307.

50. Clinical presentation and long-term outcomes of infantile hypertrophic cardiomyopathy: a European multicentre study / G. Norrish, G. Kolt, E. Cervi [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8, No. 6. – P. 5057–5067. – DOI: 10.1002/ehf2.13573.

51. Clinical Presentation and Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies / G. Calcagni, R. Adorisio, S. Martinelli [et al.] // *Heart failure clinics*. – 2018. – Vol. 14, No. 2. – P. 225–235. – DOI: 10.1016/j.hfc.2017.12.005.

52. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom / G. Norrish, E. Field, K. Mcleod [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, No. 12. – P. 986–993. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy798.

53. Clinical profile and outcome of cardiac involvement in MELAS syndrome / A. Brambilla, S. Favilli, I. Olivetto [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2019. – Vol. 276. – P. 14–19. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.051.

54. Clinical profile and outcomes of pediatric hypertrophic cardiomyopathy in a South Indian tertiary care cardiac center: a three decade experience / G. Mukhtar, B. Sasidharan, K. M. Krishnamoorthy [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 446. – DOI: 10.1186/s12887-023-04255-z.

55. Clinical spectrum of PRKAG2 syndrome / A. G. Porto, F. Brun, G. M. Severini [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2016. – Vol. 9. – P. e003121. – DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003121.

56. Confirmation of the regional localization of the genes for human acid alpha-glucosidase (GAA) and adenosine deaminase (ADA) by somatic cell hybridization / J.

Honig, F. Martiniuk, P. D'Eustachio [et al.] // *Annals of Human Genetics*. – 1984. – Vol. 48. – P. 49–56. – DOI: 10.1111/j.1469-1809.1984.tb00833.x.

57. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B. J. Maron, J. A. Towbin, G. Thiene [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, No. 14. – P. 1807–1816. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.

58. Danon disease: Gender differences in presentation and outcomes / M. Brambatti, O. Caspi, A. Maolo [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2019. – Vol. 286. – P. 92–98.

59. Defining the variant-phenotype correlation in patients affected by Noonan syndrome with the RAF1:c.770C>T p.(Ser257Leu) variant / A. Gazzin, F. Fornari, M. Niceta [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2024. – Vol. 32, No. 8. – P. 964–971. – DOI: 10.1038/s41431-024-01643-6.

60. Determining the Likelihood of Disease Pathogenicity Among Incidentally Identified Genetic Variants in Rare Dilated Cardiomyopathy-Associated Genes / Q. Yang, A. M. Berkman, J. E. Ezekian [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11, No. 19. – P. e025257. – DOI: 10.1161/JAHA.122.025257.

61. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids) / G. Norrish, T. Ding, E. Field [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2019. – Vol. 4, No. 9. – P. 918–927. – DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2861.

62. Differentiation of athlete's heart from pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance / S. E. Petersen, J. B. Selvanayagam, J. M. Francis [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2005. – Vol. 7, No. 3. – P. 551–558. – DOI: 10.1081/jcmr-200060631.

63. Differentiation of infiltrative cardiomyopathy from hypertrophic cardiomyopathy using high-sensitivity cardiac troponin T: a case-control study / T. Kubo, Y. Baba, T. Hirota [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2015. – Vol. 15. – P. 53. – DOI: 10.1186/s12872-015-0043-z.
64. DiMauro S. Mitochondrial respiratory-chain diseases / S. DiMauro, E. A. Schon // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 348, No. 26. – P. 2656–2668. – DOI: 10.1056/NEJMra022567.
65. Disrupted Slit-Robo signalling results in membranous ventricular septum defects and bicuspid aortic valves / M. T. Mommersteeg, M. L. Yeh, J. G. Parnavelas, W. D. Andrews // Cardiovascular Research. – 2015. – Vol. 106, No. 1. – P. 55–66. – DOI: 10.1093/cvr/cvv040.
66. Dysplastic Mitral Valve in Costello Syndrome / T. Naneishvili, M. Yuan, M. Mansour [et al.] // JACC: Case Reports. – 2024. – Vol. 29, No. 14. – P. 102408. – DOI: 10.1016/j.jaccas.2024.102408.
67. Effect of beta-blockers and exercise restriction on the prevention of sudden cardiac death in pediatric hypertrophic cardiomyopathy / Y. Ito, H. Sakaguchi, E. Tsuda, K. Kurosaki // Journal of Cardiology. – 2024. – Vol. 83, No. 6. – P. 407–414. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2023.11.009.
68. Effects of enzyme replacement therapy on cardiac function in classic infantile Pompe disease / L. E. Scheffers, R. Kok, L. E. van den Berg [et al.] // The International Journal of Cardiology. – 2023. – Vol. 380. – P. 65–71. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.03.010.
69. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa / D. A. Hughes, P. M. Elliott, J. Shah [et al.] // Heart. – 2008. – Vol. 94, No. 2. – P. 153–158. – DOI: 10.1136/hrt.2006.104026.
70. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry / S. D. Colan, S. E. Lipshultz, A. M. Lowe [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, No. 6. – P. 773–781. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621185.

71. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders / P. F. Chinnery, D. M. Turnbull // *American Journal of Medical Genetics*. – 2001. – Vol. 106, No. 1. – P. 94–101. – DOI: 10.1002/ajmg.1426.
72. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes / J. Ingles, J. Goldstein, C. Thaxton [et al.] // *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. – 2019. – Vol. 12, No. 2. – P. e002460. – DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
73. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy / G. Norrish, C. Qu, E. Field [et al.] // *European Journal of Preventative Cardiology*. – 2022. – Vol. 29, No. 4. – P. 678–686. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwab181.
74. Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency / B. Burwinkel, JW Scott, C Bühner [et al.] // *American journal of human genetics*. – 2005. – Vol. 76. – P. 1034–1049.
75. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ10) deficiency / M. A. Desbats, G. Lunardi, M. Doimo [et al.] // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. – 2015. – Vol. 38, No. 1. – P. 145–156. – DOI: 10.1007/s10545-014-9749-9.
76. Genetic basis of pediatric sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: impact on long term outcome / N. Maurizi, S. Passantino, S. Favilli [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. ehx504.P4506. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx504.P4506.
77. Genetic modifiers to the PLN L39X mutation in a patient with DCM and sustained ventricular tachycardia? / D. Sanoudou, F. Kolokathis, D. Arvanitis [et al.] // *Global Cardiology Science and Practice*. – 2015. – Vol. 2015, No. 2. – P. 29. – DOI: 10.5339/gcsp.2015.29.
78. Genetic profile and genotype-phenotype correlations in childhood cardiomyopathy / C. Wanert, F. El Louali, S. Al Dybiat [et al.] // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2023. – Vol. 116, No. 6-7. – P. 309–315. – DOI: 10.1016/j.acvd.2023.04.008.

79. Genetic variations in PTPN11 lead to a recurrent left ventricular outflow tract obstruction phenotype in childhood hypertrophic cardiomyopathy / S. Liu, Y. Zhao, H. Mo [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2024. – DOI: 10.1016/j.jtcvs.2024.06.012.
80. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, P. S. Rahko, L. A. Blauwet [et al.] // *The Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2019. – Vol. 32, No. 1. – P. 1–64. – DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
81. Hahn, A. Long-term outcome and unmet needs in infantile-onset Pompe disease / A. Hahn, A. Schänzer // *Annals of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 7, No. 13. – P. 283. – DOI: 10.21037/atm.2019.04.70.
82. Hallopeau, M. Rétrécissement ventriculo-aortique / M. Hallopeau // *Gazette Médicale de France*. – 1869. – Vol. 24. – P. 4.
83. Hereditary cardiovascular dysplasia. A form of familial cardiomyopathy / J. A. P. Paré, R. G. Fraser, W. J. Pirozynski, J. A. Shanks, D. Stubington // *The American Journal of Medicine*. – 1961. – Vol. 31. – P. 37–62.
84. Hereditary Hypertrophic Cardiomyopathy in Children and Young Adults—The Value of Reevaluating and Expanding Gene Panel Analyses / E. Fernlund, A. Kissopoulou, H. Green [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2020. – Vol. 11, No. 12. – P. 1472. – DOI: 10.3390/genes11121472.
85. Hers, H. G.  $\alpha$ -Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease) / H. G. Hers // *Biochemical Journal*. – 1963. – Vol. 86, No. 1. – P. 11–16. – DOI: 10.1042/bj0860011.
86. Homozygous mutation of MYBPC3 associated with severe infantile hypertrophic cardiomyopathy at high frequency among the Amish / K. Zahka, K. Kalidas, M. A. Simpson [et al.] // *Heart*. – 2008. – Vol. 94, No. 10. – P. 1326–1330. – DOI: 10.1136/hrt.2007.127241.
87. Human molecular genetic and functional studies identify TRIM63, encoding Muscle RING Finger Protein 1, as a novel gene for human hypertrophic

- cardiomyopathy / S. N. Chen, G. Czernuszewicz, Y. Tan [et al.] // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 111, No. 7. – P. 907–919. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.270207.
88. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Non-sarcomeric Causes / E. Monda, M. Rubino, M. Lioncino [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – P. 632293. – DOI: 10.3389/fped.2021.632293.
89. Hypertrophic cardiomyopathy in infants: clinical features and natural history / B. J. Maron, A. J. Tajik, H. D. Ruttenberg [et al.] // *Circulation*. – 1982. – Vol. 65, No. 1. – P. 7–17. – DOI: 10.1161/01.cir.65.1.
90. Hypertrophic Cardiomyopathy in Noonan Syndrome Treated by MEK-Inhibition / G. Andelfinger, C. Marquis, M.-J. Raboisson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, No. 17. – P. 2237–2239. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.066.
91. Hypertrophic cardiomyopathy in Pompe disease is not limited to the classic infantile-onset phenotype / D.-H. Lee, W.-J. Qiu, J. Lee [et al.] // *JIMD Reports*. – 2014. – Vol. 17. – P. 71–75. – DOI: 10.1007/8904\_2014\_339.
92. Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies: Diagnosis, Clinical Characteristics, Prognostic Implications, and Management / E. Monda, F. Verrillo, E. Moscarella [et al.] // *Heart Failure Clinics*. – 2022. – Vol. 18, No. 1. – P. 19–29. – DOI: 10.1016/j.hfc.2021.07.004.
93. Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies: Diagnosis, Clinical Characteristics, Prognostic Implications, and Management / M. Lioncino, E. Monda, F. Verrillo [et al.] // *Heart Failure Clinics*. – 2022. – Vol. 18, No. 1. – P. 19–29. – DOI: 10.1016/j.hfc.2021.07.004.
94. Hypertrophic cardiomyopathy: prevalence of disease-specific red flags / N. Maurizi, E. Monda, E. Biagini [et al.] // *European Heart Journal*. – 2025. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf026.



95. Hypertrophic Cardiomyopathy—Past, Present and Future / A. C. Liew, V. S. Vassiliou, R. Cooper, C. E. Raphael // *Journal of Clinical Medicine*. – 2017. – Vol. 6, No. 12. – P. 118. – DOI: 10.3390/jcm6120118.
96. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Clinical, hemodynamic and angiographic manifestations / E. Braunwald, A. G. Morrow, W. P. Cornell [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 1960. – Vol. 29. – P. 924–945.
97. Increased Disease Severity and Compound Sarcomere Variant Burden in Pediatric-Onset Compared to Adult-Onset MYBPC3-Associated Hypertrophic Cardiomyopathy (MYBPC3+ HCM): Insights from the SHaRe Registry / J. Meisner, B. Varfaj, W. Wang [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2024. – Vol. 30, Suppl. 2. – P. S12.
98. Infantile Onset Hypertrophic Cardiomyopathy Secondary to PRKAG2 Gene Mutation is Associated with Poor Prognosis / S. R. Gorla, K. R. Raja, A. Garg [et al.] // *Journal of Pediatric Genetics*. – 2018. – Vol. 7, No. 4. – P. 180–184. – DOI: 10.1055/s-0038-1657763.
99. Infantile-onset Pompe disease: diagnosis and management / L. B. Bay, I. Denzler, C. Durand [et al.] // *Archivos argentinos de pediatria*. – 2019. – Vol. 117. – P. 271–278. – DOI: 10.5546/aap.2019.eng.271.
100. Investigation of mutation spectrum amongst patients with familial primary cardiomyopathy using targeted NGS in Indian population / S. M. Krishnaswamy, G. Arunachal, K. G. Singh [et al.] // *Journal of Applied Genetics*. – 2024. – Vol. 65, No. 4. – P. 809–822. – DOI: 10.1007/s13353-024-00855-2.
101. Knockdown of slit signaling during limb development leads to a reduction in humerus length / A. Rafipay, X. P. Dun, D. B. Parkinson [et al.] // *Developmental Dynamics*. – 2021. – Vol. 250, No. 9. – P. 1340–1357. – DOI: 10.1002/dvdy.284.
102. Landstrom, A. P. Beyond the cardiac myofilament: hypertrophic cardiomyopathy-associated mutations in genes that encode calcium-handling proteins / A. P. Landstrom, M. J. Ackerman // *Current Molecular Medicine*. – 2012. – Vol. 12. – P. 507–518.

103. Landstrom, A. P. PLN-encoded phospholamban mutation in a large cohort of hypertrophic cardiomyopathy cases: summary of the literature and implications for genetic testing / A. P. Landstrom, B. A. Adekola, J. M. Bos [et al.] // *The American Heart Journal*. – 2011. – Vol. 161, No. 1. – P. 165–171. – DOI: 10.1016/j.ahj.2010.08.001.
104. Left ventricular hypertrophy diagnosed by echocardiography / A. S. i, R. N. MacAlpin, L. M. Eber, M. L. Pearce // *The New England Journal of Medicine*. – 1973. – Vol. 289. – P. 118–121. – DOI: 10.1056/NEJM197307192890302.
105. Liouville H. Rétrécissement cardiaque sous aortique / H. Liouville // *Gazette Médicale de France*. – 1869. – Vol. 24. – P. 3.
106. Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy / E. Kaltenecker, J. Schleihau, C. Meierhofer [et al.] // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2019. – Vol. 9, Suppl. 2. – P. S299–S309. – DOI: 10.21037/cdt.2019.05.01.
107. Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood: Results From a National Population-Based Study / P. M. A. Alexander, A. W. Nugent, P. E. F. Daubeney [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, No. 1. – P. 29–36. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028895.
108. Long-term outcomes of surgery for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in a pediatric cohort / S. N. Nguyen, M. M. Chung, A. V. Vinogradsky [et al.] // *JTCVS Open*. – 2023. – Vol. 16. – P. 726–738. – DOI: 10.1016/j.xjon.2023.09.032.
109. Lopes L. R. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: established and emerging implications for clinical practice / L. R. Lopes, C. Y. Ho, P. M. Elliott // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45, No. 30. – P. 2727–2734. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehae421.
110. Loss of function in ROBO1 is associated with tetralogy of Fallot and septal defects / P. Kruszka, P. Tanpaiboon, K. Neas [et al.] // *The Journal of Medical Genetics*. – 2017. – Vol. 54, No. 12. – P. 825–829. – DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104611.

111. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase / M. J. Danon, S. J. Oh, S. DiMauro [et al.] // *Neurology*. – 1981. – Vol. 31, No. 1. – P. 51–57. – DOI: 10.1212/wnl.31.1.51.
112. Marian, A. J. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy / A. J. Marian // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128, No. 10. – P. 1533–1553. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318346.
113. Maron, B. J. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives / B. J. Maron, M. S. Maron, C. Semsarian // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60, No. 8. – P. 705–715. – DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.06
114. Maron, B. J. Impact of patient selection biases on the perception of hypertrophic cardiomyopathy and its natural history / B. J. Maron, P. Spirito // *American Journal of Cardiology*. – 1993. – Vol. 72. – P. 970–972.
115. Maron, M. S. The Paradigm of Sudden Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy / M. S. Maron, E. J. Rowin, B. J. Maron // *American Journal of Cardiology*. – 2024. – Vol. 212, Suppl. – P. S64–S76.
116. Maskatia S. A. Hypertrophic cardiomyopathy: infants, children, and adolescents / S. A. Maskatia // *Congenital Heart Disease*. – 2012. – Vol. 7, No. 1. – P. 84–92. – DOI: 10.1111/j.1747-0803.2011.00613.x.
117. Mavacamten for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With or Without Hypertension: Post-Hoc Analysis of the EXPLORER-HCM Trial / A. Wang, J. A. Spertus, D. M. Wojdyla [et al.] // *JACC Heart Failure*. – 2024. – Vol. 12, No. 3. – P. 567–579. – DOI: 10.1016/j.jchf.2023.07.030.
118. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial / M. Y. Desai, A. Owens, K. Wolski [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2023. – Vol. 8, No. 10. – P. 968–977. – DOI: 10.1001/jamacardio.2023.3342.
119. MEK Inhibition in a Newborn with RAF1-Associated Noonan Syndrome Ameliorates Hypertrophic Cardiomyopathy but Is Insufficient to Revert Pulmonary

Vascular Disease / A. Mussa, D. Carli, E. Giorgio [et al.] // *Genes* (Basel). – 2021. – Vol. 13, No. 1. – P. 6. – DOI: 10.3390/genes13010006.

120. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics / E. Ciafaloni, E. Ricci, S. Shanske [et al.] // *Annals of Neurology*. – 1992. – Vol. 31, No. 4. – P. 391–398. – DOI: 10.1002/ana.410310408.

121. Menezes, M. J. Mitochondrial respiratory chain disorders in childhood: insights into diagnosis and management in the new era of genomic medicine / M. J. Menezes, L. G. Riley, J. Christodoulou // *Biochimica et biophysica acta*. – 2014. – Vol. 1840. – P. 1368–1379. – DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.12.025.

122. Meyers, D. E. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management / D. E. Meyers, H. I. Basha, M. K. Koenig // *Texas Heart Institute Journal*. – 2013. – Vol. 40, No. 4. – P. 385–394.

123. Morphologic findings in biopsied skeletal muscle and cultured fibroblasts from a female patient with Danon's disease (lysosomal glycogen storage disease without acid maltase deficiency) / F. Usuki, S. Takenaga, I. Higuchi [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 1994. – Vol. 127, No. 1. – P. 54–60.

124. Moving MEK-inhibition of severe hypertrophic cardiomyopathy in RIT1-related Noonan Syndrome / A. Leegaard, P. A. Gregersen, T. Ø. Nielsen [et al.] // *The European Journal of Medical Genetics*. – 2022. – Vol. 65, No. 11. – P. 104630. – DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104630. – 2019. – Vol. 73, No. 15. – P. 1978–1986. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.061.

125. Münch J. Biallelic pathogenic variants in roundabout guidance receptor 1 associate with syndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract / J. Münch, M Engesser, R Schönauer [et al.] // *Kidney international*. – 2022. – Vol. 101. – P. 1039–1053.

126. Mutations in JPH2-Encoded Junctophilin-2 Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy in Humans / A. P. Landstrom, N. Weisleder, K. B. Bataalden [et al.] // *The Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2007. – Vol. 42, No. 6. – P. 1026–1035. – DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.04.006.

127. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy / H. Watkins, W. J. McKenna, L. Thierfelder [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 332, No. 16. – P. 1058–1064. – DOI: 10.1056/NEJM199504203321603.
128. Mutations in TRIM63 cause an autosomal-recessive form of hypertrophic cardiomyopathy / J. Salazar-Mendiguchía, J. P. Ochoa, J. Palomino-Doza [et al.] // Heart. – 2020. – Vol. 106, No. 17. – P. 1342–1348. – DOI: 10.1136/heartjnl-2020-316913.
129. «Myo-cardiomyopathy» is commonly associated with the A8344G “MERRF” mutation / M. Catteruccia, D. Sauchelli, G. Della Marca [et al.] // Journal of Neurology. – 2015. – Vol. 262, No. 3. – P. 701–710. – DOI: 10.1007/s00415-014-7632-0.
130. Nagata, Y. Right ventricular hypertrophy is associated with cardiovascular events in hypertrophic cardiomyopathy: evidence from study with magnetic resonance imaging / Y. Nagata, T. Konno, N. Fujino // Canadian Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 31, No. 6. – P. 702–708. – DOI: 10.1016/j.cjca.2014.12.036.
131. Natural history and outcomes in paediatric RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy / O. Boleti, G. Norrish, E. Field [et al.] // ESC heart failure. – 2024. – Vol. 11, No. 2. – P. 923–936. – DOI: 10.1002/ehf2.14637.
132. Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in Noonan Syndrome With Multiple Lentigines / E. Monda, A. Prosnitz, R. Aiello [et al.] // Circulation: Genomic and Precision Medicine. – 2023. – Vol. 16, No. 4. – P. 350–358. – DOI: 10.1161/CIRCGEN.122.003861.
133. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines / A. A. Romano, J. E. Allanson, J. Dahlgren [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126, No. 4. – P. 746–759. – DOI: 10.1542/peds.2009-3207
134. Noonan syndrome: structural abnormalities of the mitral valve causing subaortic obstruction / B. Marino, M. G. Gagliardi, M. C. Digilio [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 1995. – Vol. 154, No. 12. – P. 949–952. – DOI: 10.1007/BF01958636.

135. Novel ALPK3 mutation in a Tunisian patient with pediatric cardiomyopathy and facio-thoraco-skeletal features / H. Jaouadi, L. Kraoua, L. Chaker [et al.] // *Journal of Human Genetics*. – 2018. – Vol. 63. – P. 1077–1082.
136. Östman-Smith, I. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment / I. Östman-Smith, G. Wettrell, T. Riesenfeld // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 34, No. 6. – P. 1813–1822. – DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00421-0.
137. Östman-Smith, I.A. Beta-Blockers in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathies / I. Östman-Smith // *Reviews on Recent Clinical Trials*. – 2014. – Vol. 9, No. 2. – P. 82–85. – DOI: 10.2174/1574887109666140908125158.
138. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults / S. E. Altarabsheh, J. A. Dearani, H. M. Burkhart [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2013. – Vol. 95, No. 2. – P. 663–669. – DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.011.
139. Phenotypic expression, genotypic profiling and clinical outcomes of infantile hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study / H. Ahamed, S. Varghese, G. Gutajahr [et al.] // *Archives of disease in childhood*. – 2024. – Vol. 109, No. 11. – P. 913–917. – DOI: 10.1136/archdischild-2023-326094.
140. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy / G. Limongelli, E. Monda, S. Tramonte [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 299. – P. 186–191. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.06.073.
141. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy / J. P. Kaski, P. Syrris, M. T. Tome Esteban [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2009. – Vol. 2, No. 5. – P. 436–441. – DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.821314.
142. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, P. Spirito, M. J. Ackerman [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61, No. 14. – P. 1527–1535. – DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.037.

143. PRKAG2 mutations presenting in infancy / R. D. Torok, S. L. Austin, C. Phornphutkul [et al.] // Journal of Inherited Metabolic Disease. – 2017. – Vol. 40, No. 6. – P. 823–830. – DOI: 10.1007/s10545-017-0072-0.
144. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features / W. McKenna, J. Deanfield, A. Faruqi, [et al.] // Am J Cardiol. – 1981. – Vol. 47, No. 3. – P. 532–538. – DOI: 10.1016/0002-9149(81)90535-x.
145. PTPN11 gene mutation and severe neonatal hypertrophic cardiomyopathy: what is the link? / M. F. Faienza, L. Giordani, M. Ferraris, [et al.] // Pediatric cardiology. – 2009. – Vol. 30, No. 7. – P. 1012–1015. – DOI: 10.1007/s00246-009-9473-7.
146. Recent advances in RASopathies / Y. Aoki, T. Niihori, S.-i. Inoue, Y. Matsubara // Journal of human genetics. – 2016. – Vol. 61, No. 1. – P. 33–39. – DOI: 10.1038/jhg.2015.114.
147. Re-evaluating the Incidence and Prevalence of Clinical Hypertrophic Cardiomyopathy: An Epidemiological Study of Olmsted County, Minnesota / S. Karim, C. A Chahal, A. A. Sherif, [et al.] // Mayo Clinic proceedings. – 2024. – Vol. 99. – P. 362–374.
148. Regalado, J. J. Infantile hypertrophic cardiomyopathy of glycogenosis type IX: isolated cardiac phosphorylase kinase deficiency / J. J. Regalado, M. M. Rodriguez, P. L. Ferrer // Pediatric Cardiology. – 1999. – Vol. 20, No. 4. – P. 304–307. – DOI: 10.1007/s002469900471.
149. Relationship Between Maximal Left Ventricular Wall Thickness and Sudden Cardiac Death in Childhood Onset Hypertrophic Cardiomyopathy / G. Norrish, T. Ding, E. Field [et al.] // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2022. – Vol. 15, No. 5. – DOI: 10.1161/CIRCEP.121.01007.
150. Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database / L. Lopez, S. Colan, M. Stylianou [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol. 10, No. 11. – P. e006979. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006979.

151. Review: Danon disease: Review of natural history and recent advances / G. Cenacchi, V. Papa, V. Pegoraro [et al.] // *Neuropathology and applied neurobiology*. – 2020. – Vol. 46, No. 4. – P. 303–322. – DOI: 10.1111/nan.12587.
152. Right ventricular remodeling, its correlates, and its clinical impact in hypertrophic cardiomyopathy / M. Roșca, A. Călin, C. C. Beladan [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28, No. 11. – P. 1329–1338. – DOI: 10.1016/j.echo.2015.07.015.
153. Risk of Cardiac Arrhythmias in Patients with Late-Onset Pompe Disease—Results from a Long Follow-Up in a Group of 12 Patients and Review of Literature / A. Palladino, L. Passamano, M. Scutifero [et al.] // *Cardiogenetics*. – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 38–50. – DOI: 10.3390/cardiogenetics14010003.
154. Risk of Sudden Death in Patients With RASopathy Hypertrophic Cardiomyopathy / A. Lynch, M. Tatangelo, S. Ahuja [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 81, No. 11. – P. 1035–1045. – DOI: 10.1016/j.jacc.2023.01.012.
155. ROBO4 variants predispose individuals to bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm / R. A. Gould, H. Aziz, C. E. Woods [et al.] // *Nature Genetics*. – 2019. – Vol. 51, No. 1. – P. 42–50. – DOI: 10.1038/s41588-018-0265-y.
156. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association / N. Cardim, M. Galderisi, T. Edvardsen [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 16, No. 3. – P. 280–294.
157. Sabater-Molina M. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state / M. Sabater-Molina, I. Pérez-Sánchez, J. P. Hernández Del Rincón, J. R. Gimeno // *Clinical Genetics*. – 2018. – Vol. 93, No. 1. – P. 3–14. – DOI: 10.1111/cge.13027.
158. Safety Profile of the First Pediatric Cardiomyopathy Gene Therapy Trial: RP-A501 (AAV9:LAMP2B) for Danon Disease / J. Rossano, K. Lin, S. Epstein [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2023. – Vol. 29, No. 4. – P. 554.



159. Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy / S. L. Van Driest, S. R. Ommen, A. J. Tajik, B. J. Gersh, M. J. Ackerman // Mayo Clinic Proceedings. – 2005. – Vol. 80, No. 4. – P. 463–469. – DOI: 10.1016/S0025-6196(11)63196-0.
160. Sarek: A portable workflow for whole-genome sequencing analysis of germline and somatic variants / M. Garcia, S. Juhos, M. Larsson [et al.] // F1000Research. – 2020. – Vol. 9. – P. 63. – DOI: 10.12688/f1000research.16665.2.
161. Seok, H. Hypertrophic Cardiomyopathy in Infants from the Perspective of Cardiomyocyte Maturation / H. Seok, J.-H. Oh // Korean Circulation Journal. – 2021. – Vol. 51, No. 9. – P. 733–751. – DOI: 10.4070/kcj.2021.0153.
162. Septal Myectomy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy in Pediatric Patients: Early and Late Results / K. Minakata, J. A. Dearani, P. W. O’Leary [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2005. – Vol. 80, No. 4. – P. 1424–1430. – DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.03.109.
163. Septal Myectomy Outcomes in Children and Adolescents with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy / E. M. Griffeth, J. A. Dearani, H. V. Schaff [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2023. – Vol. 116, No. 3. – P. 499–507. – DOI: 10.1016/j.athoracsur.2023.04.021
164. Severe Antenatal Hypertrophic Cardiomyopathy Secondary to ACAD9-Related Mitochondrial Complex I Deficiency / C. Dubucs, J. Aziza, A. Sartor [et al.] // Molecular Syndromology. – 2023. – Vol. 14, No. 2. – P. 101–108. – DOI: 10.1159/000526022.
165. Seward, J. B. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike / J. B. Seward, G. Casaclang-Verzosa // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, No. 17. – P. 1769–1779. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.040.
166. Slit-roundabout signaling regulates the development of the cardiac systemic venous return and pericardium / M. T. Mommersteeg, W. D. Andrews, A. R. Ypsilanti [et al.] // Circulation Research. – 2013. – Vol. 112, No. 3. – P. 465–475. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.277426.

167. Spectrum of Rare and Common Genetic Variants in Arrhythmogenic Cardiomyopathy Patients / M. Lippi, M. Chiesa, C. Ascione [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, No. 8. – P. 1043. – DOI: 10.3390/biom12081043.
168. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.] // *Genetics in Medicine*. – 2015. – Vol. 17, No. 5. – P. 405–424. – DOI: 10.1038/gim.2015.30.
169. Stromal Cell-SLIT3/Cardiomyocyte-ROBO1 Axis Regulates Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy / X. Liu, B. Li, S. Wang [et al.] // *Circulation Research*. – 2024. – Vol. 134, No. 7. – P. 913–930. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321292.
170. Successful MEK-inhibition of severe hypertrophic cardiomyopathy in RIT1-related Noonan Syndrome / A. Leegaard, P. A. Gregersen, T. Ø. Nielsen [et al.] // *The European Journal of Medical Genetics*. – 2022. – Vol. 65, No. 11. – P. 104630. – DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104630.
171. Sudden death associated with danon disease in women / D. Miani, M. Taylor, L. Mestroni [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 109, No. 3. – P. 406–411.
172. Systematic review and meta-analysis of cardiac involvement in mitochondrial myopathy / A. Quadir, C. S. Pontifex, H. Lee Robertson [et al.] // *Neurology Genetics*. – 2019. – Vol. 5, No. 4. – P. e339. – DOI: 10.1212/NXG.0000000000000339.
173. Tartaglia, M. Disorders of dysregulated signal traffic through the RAS-MAPK pathway: phenotypic spectrum and molecular mechanisms / M. Tartaglia, B. D. Gelb // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 1214. – P. 99–121. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05790.x.
174. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults / D. Teare // *British Heart Journal*. – 1958. – Vol. 20. – P. 1–8.
175. Termination of Malignant Ventricular Arrhythmias with an Implanted Automatic Defibrillator in Human Beings / M. Mirowski, P. R. Reid, M. M. Mower [et

- al.] // The New England Journal of Medicine. – 1980. – Vol. 303. – P. 322–324. – DOI: 10.1056/NEJM198008073030607.
176. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia / A. W. Nugent, P. E. F. Daubeney, P. Chondros [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 348, No. 17. – P. 1639–1646. – DOI: 10.1056/NEJMoa021737.
177. The etiology of cardiac hypertrophy in infants / R. Stegeman, N. D. Paauw, R. de Graaf [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 10626. – DOI: 10.1038/s41598-021-90128-3.
178. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States / S. E. Lipshultz, L. A. Sleeper, J. A. Towbin [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 348, No. 17. – P. 1647–1655. – DOI: 10.1056/NEJMoa021715.
179. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature / H. M. P. van den Hout, W. Hop, O. P. van Diggelen [et al.] // Pediatrics. – 2003. – Vol. 112, No. 2. – P. 332–340. – DOI: 10.1542/peds.112.2.332.
180. The Prevalence and Long-Term Outcomes of Extreme Right versus Extreme Left Ventricular Hypertrophic Cardiomyopathy / X. Guo, C. Fan, H. Wang [et al.] // Cardiology. – 2016. – Vol. 133, No. 1. – P. 35–43. – DOI: 10.1159/000439345.
181. Thirty-year outcome in children with hypertrophic cardiomyopathy based on the type / E. Tsuda, Y. Ito, Y. Kato [et al.] // Journal of Cardiology. – 2022. – Vol. 80, No. 6. – P. 557–562. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2022.07.016.
182. Vulpian, A. Contribution à l'étude des rétrécissements de l'orifice ventriculo-aortique / A. Vulpian // Archives de Physiologie. – 1868. – Vol. 3. – P. 456–457.
183. Wadmore, K. The Role of Z-disc Proteins in Myopathy and Cardiomyopathy / K. Wadmore, A. J. Azad, K. Gehmlich // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, No. 6. – P. 3058. – DOI: 10.3390/ijms22063058.
184. World Health Organization. WHO child growth standards: methods and development [Internet] / World Health Organization. – Geneva: World Health

Organization, 2006. – 312 p. – [Cited 2024 Aug 24]. – Available from: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>

185. Yield of Clinical Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in Child First-Degree Relatives / G. Norrish, J. Jager, E. Field [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, No. 3. – P. 184–192. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038846.

186. Zenker, M. Clinical overview on RASopathies / M. Zenker // *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. – 2022. – Vol. 190, No. 4. – P. 414–424. – DOI: 10.1002/ajmg.c.32015.

187. Zhao, J. Slit-Robo signalling in heart development / J. Zhao, M. T. M. Mommersteeg // *Cardiovascular Research*. – 2018. – Vol. 114. – P. 794–804