



УДК 61.616.1.12-007.61

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-267-275

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПОДРОСТКА С СИНДРОМОМ LEOPARD (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.В. Кулавская¹, И.Ф. Шабает¹, А.А. Румянцев¹, А.В. Евтушенко¹, И.Н. Мамчур¹,
А.В. Богачев-Прокофьев²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

Основные положения

- Описан редкий клинический случай подростка с синдромом LEOPARD с гипертрофической кардиомиопатией.

Резюме

Гипертрофическая кардиомиопатия – генетически обусловленное заболевание миокарда, причиной которого служат около 1 500 описанных к настоящему времени мутаций нескольких генов, кодирующих белки кардиального саркомера и некоторые несаркомерные белки. Патологические состояния, преимущественно имеющие системные проявления, рассматриваются в качестве синдрома, включающего признаки гипертрофии миокарда и относятся к группе РАСопатий – фенотипически схожих генетических синдромов. В настоящее время к РАСопатиям относят нейрофиброматоз 1-го типа, синдромы Нунан, LEOPARD, Костелло, Легиуса, кардиофациокожный синдром, синдромы капиллярной и артериовенозной мальформации.

Ключевые слова

Гипертрофическая кардиомиопатия • Сердечная недостаточность • Синдром LEOPARD • РАСопатии • SAM-синдром

Поступила в редакцию: 08.08.2024; поступила после доработки: 16.09.2024; принята к печати: 13.10.2024

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN TEENAGER WITH LEOPARD SYNDROME (CLINICAL CASE)

M.V. Kulavskaya¹, I.F. Shabaev¹, A.A. Rumyantseva¹, A.V. Evtushenko¹, I.N. Mamchur¹,
A.V. Bogachev-Prokofiev²

¹ Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

Highlights

- This review describes a rare clinical case of hypertrophic cardiomyopathy in a teenager with LEOPARD syndrome.

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetically determined cardiac disease which can be caused by nearly 1500 genetic mutations, encoding proteins of the cardiac sarcomere and some non-sarcomeric proteins. There is a number of hereditary metabolic disorders and diseases which can imitate phenotype and clinical picture of HCM. Abnormalities with systemic symptoms are usually identified as a syndrome, including hypertrophic myocardium signs. Such abnormalities are regarded to the RASopathies, a group of phenotypically similar genetic syndromes. Nowadays RASopathies include 1-type neurofibromatosis,

Для корреспонденции: Александра Александровна Румянцев^а, aleksandra_1505@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Aleksandra A. Rumyantseva, anika@kemcardio.ru; address: 6, Academician Barbarash Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Noonan syndrome, LEOPARD syndrome, Costello syndrome, Legius syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome, and capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome.

Keywords

Hypertrophic cardiomyopathy • Heart failure • LEOPARD syndrome • RASopathies • SAM-syndrome

Received: 08.08.2023; received in revised form: 16.09.2024; accepted: 13.10.2024

Список сокращений

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия ЭКГ – электрокардиография
ЛЖ – левый желудочек ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия ассоциируется с высокими показателями смертности, в том числе внезапной сердечной смерти [1]. Классифицируя заболевания, характеризующиеся гипертрофией миокарда у детей раннего возраста, в первую очередь исключают врожденный порок сердца (в частности, аортальный стеноз, коарктацию и гипоплазию аорты, стеноз клапана легочной артерии) и артериальную гипертензию [2]. В случае необъяснимых гемодинамических нарушений у ребенка с гипертрофией желудочков высока вероятность наличия семейно-генетической (идиопатической) гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) либо системного, метаболического или полиорганного синдрома, ассоциированного с ГКМП [2].

По мнению В. Maron и соавт., при классифицировании кардиомиопатий с гипертрофическим фенотипом следует выделять собственно ГКМП, в основе которой лежат саркомерные мутации, и ГКМП в структуре синдромов [3], отличающихся полиорганным поражением. По данным регистра кардиомиопатий у детей (США), который ведется с 1994 г. и включает 855 детей с ГКМП, причины заболевания в детской когорте пациентов распределены следующим образом: 74% случаев – идиопатическая ГКМП, 26% случаев – патология находится в структуре какого-либо синдрома (нервно-мышечных заболеваний – 8%, врожденных нарушений метаболизма и врожденных полиорганных синдромов – по 9%) [3].

Ярким примером ГКМП в структуре врожденных полиорганных синдромов является синдром LEOPARD – редкое аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью и разнообразной экспрессивностью. LEOPARD – акроним, отражающий основные проявления заболевания [4]:

- L – lentigines (лентиги – пятна на коже цвета кофе с молоком и/или темно-коричневые);
- E – electrocardiographic abnormalities (изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) – как правило, нарушения проводимости);
- O – ocular hypertelorism (глазной гипертелоризм);

• P – pulmonary stenosis or HCM (пульмональный стеноз или ГКМП);

• A – abnormalities of genitalia (изменения со стороны гениталий);

• R – retardation of growth (задержка роста);

• D – deafness (глухота).

Синдром LEOPARD относится к группе RAS-опатий – фенотипически схожих генетических синдромов, вызванных мутациями в генах, которые кодируют компоненты и регуляторы RAS/MAPK-сигнального пути (RAS/митогенактивируемая протеинкиназа), ответственного за пролиферацию, дифференцировку, старение и апоптоз клеток и обеспечивающего этим нормальное развитие клеток и тканей организма в целом в эмбриональном и постнатальном периодах. Частота встречаемости RAS-опатий составляет около 1:1 000 [5].

У пациентов с синдромом LEOPARD при объективном осмотре обращают на себя внимание множественные лентиги, имеющие вид плоских, черно-коричневых пигментных пятен небольшого размера, располагаются обычно на шее и верхней части туловища, могут появиться с первых лет или месяцев жизни и достигать к пубертатному возрасту многих тысяч [6]. Иногда множественным лентиги предшествуют пятна цвета кофе с молоком, которые могут появиться в первые месяцы жизни [6].

Масса тела и рост при рождении, как правило, в норме. Задержка физического развития, в первую очередь задержка роста (рост ниже 3-й процентиля), наблюдается у 25% пациентов, а в 85% случаев конечный рост не превышает 25-й процентиля [6]. Нарушение строения гениталий чаще манифестируется двусторонним крипторхизмом (около 50% случаев), но возможны также гипоспадия и гипоплазия наружных половых органов у мальчиков. У девочек может встречаться гипоплазия яичников и задержка пубертата [6].

В более чем 80% случаев выявляется кардиальная патология, среди которой, вопреки заложенному в названии стенозу легочной артерии (P – pulmonary stenosis), ведущее место занимают ГКМП (80%), клапанные дефекты (50%) и дефек-

ты развития коронарных артерий (15%) [7, 8]. Изменения на ЭКГ регистрируются примерно у 75% пациентов, из них 46% составляет лево- или бивентрикулярная гипертрофия, 42% – явление реполяризации, 23% – удлинение интервала QT [6].

К настоящему времени стали известны особенности гипертрофического фенотипа при конкретных врожденных полиорганных синдромах [4]. У пациентов с ГКМП в структуре синдромов LEOPARD и Нунан, по сравнению с идиопатической ГКМП, при эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании более выражена гипертрофия миокарда желудочков, в большей степени изменена диастолическая функция миокарда, чаще наблюдается обструкция выходного тракта левого желудочка (ЛЖ), нередко в сочетании с обструкцией выходного тракта правого желудочка, дилатацией коронарных артерий и изменениями со стороны клапанного аппарата [4].

Одним из наиболее эффективных методов лечения обструктивной формы ГКМП является хирургическое вмешательство [9]. Двумя основными общепринятыми хирургическими способами лечения ГКМП являются септальная миоэктомия [9] и алкогольная септальная абляция [9, 10]. Успех последней зависит от вариабельности анатомии ветви септального перфоранта, что в 20–25% наблюдений не позволяет достичь необходимого эффекта [11]. При распространенной форме гипертрофической кардиомиопатии и тем более при сочетании с другими внутрисердечными патологическими изменениями единственный способ лечения – операция в условиях искусственного кровообращения (расширенная септальная миоэктомия) [12]. Такая процедура способна увеличить конечный диастолический объем ЛЖ и уменьшить выраженность его диастолической дисфункции.

Несмотря на преимущественно малосимптомное течение, патологический процесс может прогрессировать и приводить к нарастанию гипертрофии миокарда, гемодинамическим расстройствам и угрожающим жизни нарушениям ритма сердца [13]. Показания к хирургическому лечению ГКМП у детей и подростков (даже сама его возможность) все еще недостаточно освещены в литературе, особенно в отечественной [14].

Описание клинического случая

Ребенок в возрасте 15 лет поступил в отделение кардиохирургии № 2 НИИ КПССЗ (Кемерово) с жалобами на быструю утомляемость и низкую толерантность к физической нагрузке. Из анамнеза выявлено, что ребенок от первой беременности, которая протекала на фоне гестоза в третьем триместре, хронической гипоксии плода. Роды в срок 40 нед., самостоятельные, рост новорожденного 56 см, масса 3 650 г. На 6-е сут. ребенок выписан из родильного дома в удовлетворительном состоянии.

При проведении ЭхоКГ в возрасте 3 мес. впервые документированы признаки ГКМП – визуализировался гипертрофированный ЛЖ со стенозом выводного отдела ЛЖ с градиентом давления порядка 4–35–40 мм рт. ст., в связи с чем ребенок направлен в отделение детской кардиологии Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша. В диспансере диагноз был подтвержден на основании анамнеза и результатов инструментальных обследований: гипертрофическая кардиомиопатия, асимметричная с градиентом в выводном отделе ЛЖ 50 мм рт. ст., на клапане легочной артерии 13 мм рт. ст. Начата терапия анаприлином в объеме 8 мг/сут с увеличением дозы до 12 мг/сут (0,7 мг/кг/сут). Кроме этого, не исключался синдром LEOPARD (задержка роста и психомоторного развития, ГКМП, стеноз клапана легочной артерии, множественные невусы). В плановом порядке ребенок осмотрен генетиком, поставлен диагноз «эмбриопатия, синдром множественных лентиг», однако ввиду отягощенного социального семейного анамнеза генетическое обследование, в том числе кариотипирование, в должной мере не было проведено.

В динамике ребенок регулярно наблюдался у детского кардиолога, общее состояние оставалось стабильным. В возрасте 14 лет клинически отмечена отрицательная динамика в виде появления одышки в покое, усиливающейся при незначительной физической нагрузке, быстрой утомляемости, определены выраженное отставание в росте (ниже 10-го центиля), бледность кожных покровов. При проведении комплексного обследования у ребенка документировано прогрессирование гипертрофической кардиомиопатии: нарастание толщины миокарда МЖП в диастолу с 1,2 до 1,75 см, БСЛЖ с 1,4 до 2,4 см, увеличение градиента давления в выводном отделе ЛЖ с 70 до 112 мм рт. ст. Проведена коррекция терапии: увеличена дозировка анаприлина до 30 мг/сут (1,17 мг/кг/сут), на этом фоне отмечено улучшение процессов реполяризации миокарда верхушки ЛЖ. Планировалось проведение магнитно-резонансной томографии сердца с целью уточнения анатомии сердца, однако в связи с негативной реакцией ребенка исследование выполнить не удалось. За период данной госпитализации впервые встал вопрос о хирургической коррекции: ребенок был консультирован кардиохирургом – показана расширенная септальная миоэктомия в плановом порядке. Ввиду стабилизации общего состояния, улучшения функционального статуса сердечной недостаточности и положительной динамики по данным инструментальных обследований в виде снижения градиента давления ребенок выписан из стационара под амбулаторное наблюдение.

В мае 2021 г. в возрасте 15 лет пациент госпитализирован в кардиохирургическое отделение № 2

НИИ КПССЗ ввиду ухудшения общего состояния. При поступлении клинически сохранялась низкая толерантность к физической нагрузке, обнаружено отставание в физическом, половом развитии (по шкале Таннера – Ах0Р1F0L1V0). Синкопе, пресинкопе не возникало. По данным ЭхоКГ зарегистрированы выраженная гипертрофия ЛЖ (толщина верхушки 1,9 см, боковой стенки 3,4 см), выраженное движение передней створки митрального клапана к межжелудочковой перегородке (SAM-синдром), пиковый градиент давления в выводном отделе ЛЖ в покое составил 89 мм рт. ст. По данным ХМ ЭКГ определены желудочковые нарушения ритма: одиночные полиморфные (трех типов) желудочковые экстрасистолы, всего 77, ночной тип, максимум 28 экстрасистол в час, графация по Лауну III.

В рамках госпитализации проведена попытка баллонной окклюзии септальной ветви коронарной артерии. Интраоперационно отсутствовало снижение градиента давления в выводном отделе ЛЖ, ввиду чего процедура была признана неуспешной, что послужило причиной отказа от выполнения спиртовой абляции. Принято решение о проведении расширенной септальной миоэктомии и ретенции передней створки митрального клапана.

В возрасте 15 лет подростку выполнена расширенная септальная миоэктомия в сочетании с пластикой митрального клапана по методике O. Alfieri (edge-to-edge) в условиях искусственного кровообращения и фармакоологической кардиоopleгии. Послеоперационный период протекал с умеренно выраженными явлениями системного воспалительного ответа, что клинически проявилось в виде минимального двустороннего гидроторакса с последующим консервативным разрешением. Клинически у ребенка несколько возросла толерантность к физической нагрузке, уменьшилась одышка, преимущественно возникавшая только при физической активности. По результатам ЭхоКГ пиковый градиент давления на выводном отделе ЛЖ составил 20 мм рт. ст., КДО ЛЖ увеличился в два раза – с 35 до 70 мл. С учетом выраженной гипертрофии миокарда в плане лечения оставлен прием анаприлина (60 мг/сут на срок до 6 мес.) под контролем кардиолога и показателей ЭКГ и ЭхоКГ.

При поступлении в НИИ КПССЗ законный представитель ребенка подписал информированное добровольное согласие.

Обсуждение

Изучение генеза и влияния обструкции выводного отдела ЛЖ длительное время оставалось предметом дискуссий [14]. Патолофизиология ГКМП впервые описана в 1960-х гг. в работах E. Braunwald и соавт. [15], E.D. Wigle и соавт. [16], указавших на идиопатический гипертрофический и мышечный субаортальный стеноз, что тем самым подчерки-

вало первостепенность обструктивного характера заболевания.

Обструкция выводного отдела ЛЖ возникает в результате взаимодействия нескольких механизмов. Ключевой анатомической детерминантой (статический компонент) является сочетание гипертрофированной базальной передне-перегородочной стенки ЛЖ с его полостью, сужающими выводной отдел. Функциональной же (динамической) детерминантой обструкции служит митрально-перегородочный контакт, или SAM-синдром [14]. Первоначально SAM-синдром считался патогномоничным для ГКМП, однако теперь он распознается и при других патологических состояниях, меняющих геометрию и функцию ЛЖ и митрального клапана. Однако в случае с ГКМП SAM-синдром особенно распространен из-за первичных аномалий митрального клапана (его увеличение и удлинение) и подклапанного аппарата (гипертрофия и смещение сосочковых мышц, аномальное прикрепления хорд) [17].

Кроме того, в настоящее время существуют доказательства, что измененные векторы потока крови, генерируемые в полости ЛЖ, вместе с изменениями геометрии оттока способствуют контакту передней створки митрального клапана с гипертрофированной перегородкой [18]. Эти синергетические механизмы подталкивают створки клапана в выводной тракт ЛЖ, вызывая его обструкцию, что также приводит к потере коаптации створок, в свою очередь являющейся причиной митральной регургитации [17].

В монографии J.W. Kirklin и B.C. Barrat-Boyes (1986) [12] удивительно точно и современно сформулировано определение гипертрофической кардиомиопатии: первичная гипертрофия сердечной мышцы, ассоциированная с маленькой полостью ЛЖ, усиленной систолической и нарушенной диастолической функцией. Авторы уже на ранних этапах анализа проблемы ГКМП выделили два отличительных фенотипа, обозначив их как обструктивный и необструктивный варианты. В настоящее время принято говорить о субаортальном (классическом, базальном) и субмитральном (диффузно-генерализованном, среднежелудочковом) фенотипах. Интуитивное предположение и трактовка ГКМП как генетически детерминированного заболевания, нередко сотягощенной семейной историей, нашло подтверждение в 1990 г. [12]. В описанном нами случае как раз представлена классическая базальная ГКМП с субаортальной обструкцией.

Несмотря на то что каждый синдром характеризуется своим фенотипом, для всех РАСопатий характерны общие клинические признаки: кардиомиопатии и разные пороки развития сердечно-сосудистой системы, постнатальная задержка роста, лицевой дисморфизм, аномалии опорно-двигатель-

ного аппарата и кожных покровов, нейрокогнитивные расстройства разной степени и повышенный риск онкологических заболеваний [3]. У описанного пациента среди вышеперечисленных отмечены следующие признаки: кардиомиопатия, аномалия опорно-двигательного аппарата (выраженная ладьевидная деформация грудной клетки, поперечное плоскостопие), кожный синдром (множественные лентиги) (рис. 1, 2).

Синдром LEOPARD – редкое (орфанное) заболевание, почти не представленное в литературе: около 200 описаний в зарубежной литературе и единичные сообщения в российской [13]. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по диагностике заболевания. Несмотря на преимущественно малосимптомное течение, патологический процесс может прогрессировать и приводить к нарастанию гипертрофии миокарда, гемодинамическим расстройствам и угрожающим жизни нарушениям ритма сердца [13].

В 1976 г. D.A. Voron и соавт. составили диагностические критерии, согласно которым для постановки диагноза синдрома LEOPARD необходимо наличие нескольких лентиги и двух других признаков; в отсутствие кожных проявлений необходимы три основных признака и наличие члена семьи первой линии родства с подтвержденным диагнозом синдрома LEOPARD [19]. Из известных критериев данного синдрома наш пациент имел четыре: кожный синдром (множественные лентиги на коже всего тела), верифицированная ГКМП, отставание в половом развитии в сравнении с паспортным возрастом, задержка роста.

У 85% пациентов с синдромом LEOPARD представлены мутации гена PTPN11, который кодирует протеинтирозинфосфатазу SHP2 (ключевой фермент РАС-пути). Остальные случаи связаны с мутациями генов RAF1 и BRAF, которые проявляются более тяжелым фенотипом [13]. Описанному нами пациенту генетическое исследование не было проведено, лишь планируется в ближайшее время.

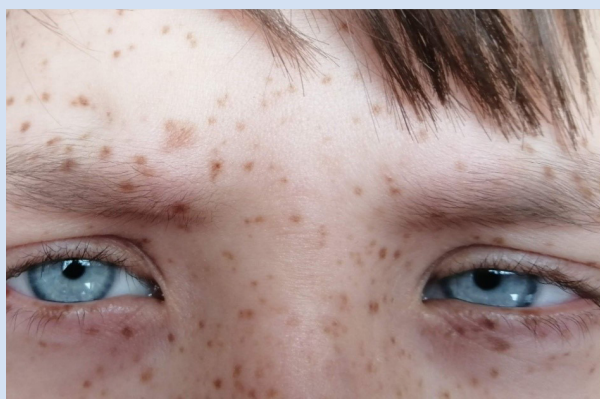


Рисунок 1. Множественные лентиги на коже лица, ярко-голубые «кошачьи» радужки
Figure 1. Multiple lentiginos on the skin of the face, bright blue “cat” irises

С.Л. Дземешкевич и соавт. проанализировали результаты хирургического лечения 10 детей, оперированных по поводу ГКМП в возрасте 10–18 лет в период с 2016 по 2021 г. У абсолютного большинства детей (9 из 10) наблюдалась субмитральная (диффузно-генерализованная) форма гипертрофии миокарда, только в одном случае установлен классический субаортальный (базальный) фенотип [12].

Все операции были выполнены в условиях искусственного кровообращения. Хирургическое лечение пациента с субаортальным (базальным) фенотипом ГКМП заключалось в чредаортальном иссечении гипертрофированного базального отдела межжелудочковой перегородки. У пациента с ГКМП, синдромом Барлоу, генетически подтвержденным синдромом LEOPARD операция выполнена доступом через аорту и левое предсердие, митральный клапан заменен механическим протезом по методике универсального хордосохраняющего протезирования [12]. Остальные 8 детей с диффузно-генерализованным субмитральным фенотипом были оперированы через аорту в условиях нормотермического искусственного кровообращения и кардиopleгии («Кустодиол»). Расширенная миоэктомия включала миоэктомию до основания папиллярных мышц, иссечение большого числа межпапиллярных и папиллярно-желудочковых хорд, а также крупных мышечных трабекул, резекцию функционально не значимых папиллярных мышц и париетальную резекцию чрезмерно гипертрофированных мышц. Такая субмитральная реконструкция позволяла добиться полной мобилизации папиллярных мышц, следствием чего было увеличение объема полости и улучшение комплаенса левого желудочка [12].

Методы хирургического лечения обструктивной ГКМП включают изолированную миоэктомию через аортальный, желудочковый или предсердный доступы, также для коррекции SAM-синдрома выполняют протезирование или пластику митрального клапана [20].

На сегодняшний день наиболее эффективным методом хирургического лечения симптоматиче-



Рисунок 2, 3. Ладьевидная деформация грудной клетки, множественные лентиги
Figure 2, 3. Scaphoid chest deformity, multiple lentiginos

ских пациентов является комбинированное хирургическое вмешательство: сочетание расширенной септальной миоэктомии с вмешательством на митральном клапане [17]. Несмотря на то что ГКМП это наследственное заболевание, степень участия передней створки митрального клапана в обструкции выводного отдела ЛЖ индивидуально варьирует. В связи с этим разработаны различные методы коррекции SAM-синдрома у пациентов с ГКМП, среди которых метод I.L. Kron, направленный на заднее смещение папиллярных мышц; вмешательства, направленные на створки МК; метод A. Carpentier с резекцией задней створки и использованием опорного кольца; метод R. Hetzer, направленный на ограничение движения передней створки митрального клапана за счет наложения П-образных швов по комиссурам; трансаортальная техника edge-to-edge по O. Alfieri (1996), направленная на сближение передней и задней створки МК (сегменты A2–P2) П-образным швом на тефлоновых прокладках без использования опорного кольца [20].

В описанном нами случае интраоперационно отмечена выраженная гипертрофия ЛЖ, выполнена ревизия выносящего тракта ЛЖ, межжелудочковой перегородки. В базальной части на 2–3 см ниже от фиброзного кольца аортального клапана определен гипертрофированный участок по типу валика. Выполнено иссечение миокарда на протяжении 3–4 см. Далее этим же доступом проведена пластика МК по методике O. Alfieri edge-to-edge, которая показана при SAM-синдроме (сопоставление свободных краев сегментов A2–P2). Затем выполнено ушивание аортотомного доступа непрерывным двурядным обивным швом.

Все 10 оперированных детей успешно перенесли хирургическое вмешательство, были выписаны из стационара и в последующем регулярно наблюдались с фиксацией клинического состояния, обязательной оценкой данных ЭКГ и внутрисердечной гемодинамики с помощью трансторакальной ЭхоКГ [13]. Нормализация внутрисердечной гемодинамики (фактическое отсутствие или снижение < 10 мм рт. ст. перепада давления в полости ЛЖ, как и устранение митральной недостаточности в результате переднесистолического смещения створок митрального клапана) достигнуто у всех оперированных детей. Если до операции функциональное состояние всех больных было отнесено к III–IV классам сердечной недостаточности по NYHA, то уже через год далее и далее клиническая оценка улучшилась до I функционального класса по NYHA [13].

Описанный клинический случай интересен тем, что уже в позднем послеоперационном периоде на этапе реабилитации в условиях стационара у пациента отмечена положительная динамика в виде

уменьшения симптомов сердечной недостаточности: несколько возросла толерантность к физической нагрузке, уменьшилась одышка при физической нагрузке и полностью исчезла в покое. Ввиду сроков проведения хирургического вмешательства оценить отдаленные результаты лечения пока не удалось, однако пациент находится на диспансерном учете в поликлинике кардиодиспансера, что позволит проанализировать качество его жизни в отдаленном периоде.

Заключение

Представленное нами описание редкого наблюдения свидетельствует о необходимости точной этиологической диагностики различных форм кардиомиопатий. «Золотым стандартом» верификации наследственных синдромов является прямая ДНК-диагностика. Только при наличии подтвержденного диагноза можно персонализированно подойти к лечению и прогнозу. Объем хирургического вмешательства должен быть полноценным и своевременным, обеспечивать устранение изменений клапанного аппарата, увеличение полости левого желудочка, а также профилактику развития жизнеугрожающих тахикардий. В настоящее время генетические исследования становятся все более общедоступными, поэтому данный вид диагностики в том числе должен входить в стандарт необходимых обследований. Выявление генетической причины включает тестирование ближайших родственников и определение малосимптомных форм, что позволяет спрогнозировать течение заболевания, возможные риски развития тех или иных отклонений в состоянии здоровья в целом, а также риск внезапной сердечной смерти.

Конфликт интересов

М.В. Кулавская заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Ф. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Румянцев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Евтушенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Мамчур заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Богачев-Прокофьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН и фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врожденных пороков сердца» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, национальный проект «Наука и университеты» (№ государственного учета в НИОКТР 124041800039-2).

Информация об авторах

Кулавская Марианна Викторовна, врач – детский кардиолог отделения кардиохирургии № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9739-3036

Шабаетв Ильмир Фанилевич, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2, старший преподаватель научно-образовательного отдела, младший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с ВПС федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0101-2567

Румянцев Александр Александровна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Евтушенко Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий лабораторией пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

Мамчур Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук врач ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5244-2976

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, доктор медицинских наук руководитель центра новых хирургических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4625-4631

Author Information Form

Kulavskaya Marianna V., Pediatric Cardiologist at the Department of Cardiac Surgery No.2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9739-3036

Shabaev Ilmir F., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery No. 2, Senior Lecturer at the Department of Science and Education, Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0101-2567

Rumyantseva Alexandra A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Evtushenko Aleksey V., PhD, Cardiovascular Surgeon, Head of the Laboratory of Valvular Heart Disease, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

Mamchur Irina N., PhD, Ultrasound Specialist, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5244-2976

Bogachev-Prokophiev Alexander V., PhD, Head of the Center for New Surgical Technologies, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4625-4631

Вклад авторов в статью

KMB – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШИФ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РАА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЕАВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МИН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KMV – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShIF – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RAA – contribution to the concept of the study, data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

EAV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MIN – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

Б-ПАВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

B-PAV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маркова В.А., Леонтьева И.В. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; 58 (5):23-34.
2. Басаргина Е.Н., Ермоленко В.С., Сильнова И.В. Гипертрофия миокарда у детей раннего возраста в практике педиатра. Казанский медицинский журнал. 2015;96(4): 647-653. doi: 10.17750/KMJ2015-647
3. Maron B. J., Seidman C. E., Ackerman M. J., Towbin J.A., Maron M.S., Ommen S.R., Nishimura R.A., Gersh B.J. How should hyper - trophic cardiomyopathy be classified? What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. Circ. Cardiovasc. Genet. 2009; 2 (1): 81–85. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.788703
4. Туральчук М., Новик Г., Гудкова А. Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре врожденных полиорганных синдромов у пациентов раннего детского возраста. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(3):166–169
5. Мельник О.В., Гудкова А.Я., Вершинина Т.Л., Никитина И.Л., Костарева А.А., Первунина Т.М.. Клинический полиморфизм РАСопатий в условиях детского кардиологического отделения. Consilium Medicum. 2017; 19 (12): 100–104. doi: 10.26442/2075-1753_19.12.100-104
6. Фаасен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы. Проблемы эндокринологии. 2014;6:45-52. doi: 10.14341/probl201460645-52
7. Aoki Y., Niihori T., Inoue S., Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. J Hum Genetics 2016; 61: 33–9. doi: 10.1038/jhg.2015.114
8. Martinez-Quintana E., Rodriguez-Gonzalez F. LEOPARD syndrome: clinical features and gene mutations. Molecular Syndromology 2012; 3: 145–57. doi: 10.1159/000342251
9. Ризун Л.И., Воронина Т.С., Фролова Ю.В., Раскин В.В., Румянцева В.А., Заклязьминская Е.В., Букаева А.А., Ван Е.Ю., Ховрин В.В., Фёдоров Д.Н., Даабуль А.С., Дземешкевич С.Л. Прогрессирующая гипертрофическая кардиомиопатия при синдроме LEOPARD. Хирургия. Журнал им. Пирогова. 2012;12:56-61.
10. Maron B.J. Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circ J 2010; 74: 2271–2282. doi: 10.1253/circj.cj-10-0921
11. Minakata K., Dearani J.A., Nishimura R.A., Maron B.J., Danielson G.K. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary

muscles or chordate. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 481–489. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.09.040

12. Neumann T.E., Allanson J., Kavamura I., Kerr B., Neri G., Noonan J., Cordeddu V., Gibson K., Tzschach A., Krüger G., Hoeltzenbein M., Goecke T.O., Kehl H.G., Albrecht B., Luczak K., Sasiadek M.M., Musante L., Laurie R., Peters H., Tartaglia M., Zenker M., Kalscheuer V. Multiple giant cell lesions in patients with Noonan syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome. Eur J Hum Genet 2009; 17: 420–425. doi: 10.1038/ejhg.2008.188

13. Габрусенко С.А., Саидова М.А., Стукалова О.В., Дзаурова Х.М., Миладзе Н.В. Синдром LEOPARD. Кардиология. 2020;60(3):137–141. doi:10.18087/cardio.2020.3.n944

14. Maron B.J. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. N. Engl. J. Med. 379 (2018) 655–668. doi: 10.1056/NEJMra1710575

15. Braunwald E., Oldham H.M., Ross Jr., Linhart J.W., Mason D.T., Fort L. 3rd. The circulatory response of patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: to nitroglycerin and to the Valsalva maneuver. Circulation 29 (1964) 422–431. doi: 10.1161/01.cir.29.3.422

16. E.D.Wigle, R.O. Heimbecker, R.W. Gunton, Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis, Circulation 26 (1962) 325–340. doi: 10.1161/01.cir.26.3.325

17. Pelliccia F., Alfieri O., Calabrò P., Cecchi F., Ferrazzi P., Gragnano F., Kaski J.P., Limongelli G., Maron M., Rapezzi C., Seggewiss H., Yacoub M.H., Olivetto I. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: Towards the HCM Heart Team. Int J Cardiol. 2020;304:86-92. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.021.

18. Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Калачанова Е.П., Никитюк Т.Г., Мартынова Ю.Б., Калмыкова О.В., Леонтьева И.В., Миклашевич И.М., Домбровская А.В., Поляк М.Е., Заклязьминская Е.В. Манифестация гипертрофической кардиомиопатии у детей: фенотип, генотип и особенности хирургического лечения. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021; 9(3):16–24. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-3-16-24

19. Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А., Смышляев К.А., Павлюкова Е.Н., Ваизов В.Х. Комбинированный подход к хирургическому лечению обструктивной кардиомиопатии. Сибирский медицинский журнал. 2013;28(4):4-45.

REFERENCES

1. Leontyeva I.V., Makarova V.A. Hypertrophic cardiomyopathy in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2013; 58 (5):23-34. (In Russian)
2. Basargina E.N., Ermolenko V.S., Sil'nova I.V. Myocardial hypertrophy in infants in pediatric practice. Kazan medical journal. 2015;96(4):647-653. doi: 10.17750/KMJ2015-647 (In Russian)
3. Maron B. J., Seidman C. E., Ackerman M. J., Towbin J.A., Maron M.S., Ommen S.R., Nishimura R.A., Gersh B.J. How should hyper - trophic cardiomyopathy be classified? What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. Circ. Cardiovasc. Genet. 2009; 2 (1): 81–85. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.788703
4. Tural'chuk M., Novik G., Gudkova A. Hypertrophic

cardiomyopathy as a part of inherited malformation syndromes in infants. Current Pediatrics. 2011;10(3):166–169. (In Russian)

5. Melnik O.V., Gudkova A.Y., Vershinina T.L., Nikitina I.L., Kostareva A.A., Pervunina T.M. Clinical polymorphism of RASopathies in terms of the children's cardiology department. Consilium Medicum. 2017;19(12):100-104. doi: 10.26442/2075-1753_19.12.100-104 (In Russian)

6. Faassen M.V. RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. The literature review. Problems of Endocrinology. 2014;60(6):45-52. doi: 10.14341/probl201460645-52 (In Russian)

7. Aoki Y., Niihori T., Inoue S., Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. J Hum Genetics 2016; 61: 33–9. doi: 10.1038/jhg.2015.114

8. Martinez-Quintana E., Rodriguez-Gonzalez F. LEOPARD

syndrome: clinical features and gene mutations. *Molecular Syndromology* 2012; 3: 145–57. doi: 10.1159/000342251

9. Rizun L.I., Voronina T.S., Frolova Iu.V., Raskin V.V., Rumyantseva V.A., Zakliaz'minskaia E.V., Bukaeva A.A., Van E.Iu., Khovrin V.V., Fedorov D.N., Daabul' A.S., Dzemeshkevich S.L. Progressive cardiomyopathy by the LEOPARD syndrome. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;(12):56–61. (In Russian)

10. Maron B.J. Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2010; 74: 2271–2282. doi: 10.1253/circj.cj-10-0921

11. Minakata K., Dearani J.A., Nishimura R.A., Maron B.J., Danielson G.K. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 481–489. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.09.040

12. Neumann T.E., Allanson J., Kavamura I., Kerr B., Neri G., Noonan J., Cordeddu V., Gibson K., Tzschach A., Krüger G., Hoeltzenbein M., Goecke T.O., Kehl H.G., Albrecht B., Luczak K., Sasiadek M.M., Musante L., Laurie R., Peters H., Tartaglia M., Zenker M., Kalscheuer V. Multiple giant cell lesions in patients with Noonan syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 420–425. doi: 10.1038/ejhg.2008.188

13. Gabrusenko S.A., Saidova M.A., Stukalova O.V., Dzaurova Kh.M., Meladze N.V. LEOPARD syndrome. *Kardiologiia*. 2020;60(3):137–141. doi:10.18087/cardio.2020.3.n944 (In Russian)

14. Maron B.J. Clinical course and management of

hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 379 (2018) 655–668. doi: 10.1056/NEJMra1710575

15. Braunwald E., Oldham H.M., Ross Jr., Linhart J.W., Mason D.T., Fort L. 3rd. The circulatory response of patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: to nitroglycerin and to the Valsalva maneuver. *Circulation* 29 (1964) 422–431. doi: 10.1161/01.cir.29.3.422

16. E.D.Wigle, R.O. Heimbecker, R.W. Gunton, Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis, *Circulation* 26 (1962) 325–340. doi: 10.1161/01.cir.26.3.325

17. Pelliccia F., Alfieri O., Calabrò P., Cecchi F., Ferrazzi P., Gragnano F., Kaski J.P., Limongelli G., Maron M., Rapezzi C., Seggewiss H., Yacoub M.H., Olivetto I. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: Towards the HCM Heart Team. *Int J Cardiol*. 2020;304:86–92. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.021.

18. Dzemeshkevich S.L., Motreva A.P., Kalachanova E.P., Nikityuk T.G., Martyanova Yu.B., Kalmykova O.V., Leontieva I.V., Miklashevich I.M., Dombrovskaya A.V., Polyak M.E., Zaklyaz'minskaya E.V. Manifestation of hypertrophic cardiomyopathy in children: phenotype, genotype and features of surgical treatment. *Clinical and Experimental Surgery Petrovsky journal*. 2021; 9(3):16–24. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-3-16-24 (In Russian)

19. Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Petlin K.A., Smyshlyaev K.A., Pavlyukova E.N., Vaizov V.Kh. Combined approach to surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). *Siberian Medical Journal*. 2013;28(4):4–45. (In Russian)

Для цитирования: Кулавская М.В., Шабает И.Ф., Румянцев А.А., Евтушенко А.В., Мамчур И.Н., Богачев-Прокофьев А.В. Хирургическое лечение гипертрофической кардиомиопатии у подростка с синдромом LEOPARD (клинический случай). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(4S): 267–275. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-267-275

To cite: Kulavskaya M.V., Shabaev I.F., Rumiantseva A.A., Evtushenko A.V., Mamchur I.N., Bogachev-Prokofiev A.V. Hypertrophic cardiomyopathy in teenager with LEOPARD syndrome (clinical case). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(4S): 267–275. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-267-275