

## Междисциплинарные аспекты редких форм кардиомиопатий у детей

Сенаторова А.С., Омельченко Е.В., Санина И.А., Кондратова И.Ю., Оникиенко А.Л., Шипко А.Ф.

Кафедра педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета,  
Харьков, Украина

В статье приведены клинические случаи редких форм кардиомиопатий. Обследовано 2 детей из одной семьи с нарушением обмена жирных кислот с длинной углеродной цепью, и кардиомиопатией в возрасте 4 и 8 месяцев, 1 пациент 8 лет с синдромом MELAS, 5 детей с кардиомиопатией Тако-Цубо.

У 2 детей диагноз врожденное нарушение обмена веществ – нарушение  $\beta$ -окисления жирных кислот с длинной углеродной цепью (недостаточность ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот), гипертрофическая кардиомиопатия, недостаточность кровообращения IIА ст., Рее-подобный синдром установлен на основании прогрессирующей вялости, сонливости, мышечной гипотонии, расстройства сердечной деятельности (симметричная гипертрофическая кардиомиопатия), печеночной недостаточности (синдром Рея), ранней клинической манифестации, регресса психомоторных навыков, гиперлактатемии, повышения уровня трансаминаз, снижение свободного карнитина при увеличении ацилкарнитинов, высокой экскреции фумаровой, адипиновой, 3-метилглутаноловой, оксоглутаровой кислот. Летальный исход у обоих детей.

У 1 ребенка диагностирован MELAS синдром (митохондриальная миопатия – энцефалопатия - лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды) в сочетании с задержкой физического и психомоторного развития. Клиническими проявлениями были: рвота, дизэнцефальные кризы, слабость, вялость, прогрессирующая полиорганная недостаточность (сердечная недостаточность на фоне гипертрофической кардиомиопатии, дыхательная недостаточность, миопатический синдром, энцефалопатия, эндокринные нарушения, желудочно-кишечные расстройства, повышении содержания молочной и пировиноградной кислот). При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация 14470Т/С, 14766 С/Т, 15326 А/Г. Летальный исход в возрасте 8 лет.

У 5 подростков диагностирована кардиомиопатия Тако-Цубо. Дети поступали в клинику с жалобами, имитирующими острый коронарный синдром: загрудинные боли, сердцебиение, одышку, внезапно возникшие после физического и психоэмоционального стресса. На ЭКГ регистрировались подъем сегмента ST, инверсия зубца Т во II, III, V5, V6 отведениях. На ЭхоКГ определялась дисфункция, дискинезия левого желудочка, затрагивающие верхушку и межжелудочковую перегородку. При аортокоронарографии окклюзии, аномалии сосудов не выявлено. В течение 3-4 недель функция сердца нормализовалась.

В статье показано, что метаболические нарушения являются важным патогенетическим аспектом развития кардиомиопатий. Ранняя диагностика позволяет своевременно начать специфическое лечение. Редкие формы кардиомиопатий требуют междисциплинарного подхода к диагностике и наблюдению таких больных.

Ключевые слова: дети, метаболические кардиомиопатии, энергетическая несостоятельность митохондрий, синдромом MELAS, кардиомиопатия Тако-Цубо.

В 2006 году Американская ассоциация сердца предложила рассматривать кардиомиопатии (КМП), как «гетерогенную группу заболеваний миокарда, которые ассоциируются с механической и/или электрической дисфункцией, обычно проявляются неадекватной гипертрофией или дилатацией полостей сердца и возникают вследствие различных факторов, преимущественно - генетических. КМП может ограничиваться поражением сердца или быть частью генерализованных системных нарушений, которые приводят к прогрессированию сердечной недостаточности или кардиоваскулярной смерти» [Maron B. et al., 2006]. Частота кардиомиопатии среди детей составляет 1.3:100 000 детей. КМП группируются в зависимости от морфологического или функционального фенотипа: гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия [Elliott P. et al., 2008].

Неклассифицируемые: некомпактный миокард, КМП Тако-Цубо (takotsubo).

Все фенотипы КМП, в свою очередь, подразделяются на:

- Фамильные/семейные (генетические):
  - неидентифицированный генный дефект;
  - подтип заболевания.
- Нефамильные/несемейные (негенетические):
  - идиопатические;
  - подтип заболевания.

Разделение КМП на семейные и несемейные призвано повысить информированность врачей о генетических детерминантах КМП и ориентировать их на проведение специфических диагностических тестов, включая поиск специфических мутаций в соответствующих случаях.

Важным аспектом патогенеза метаболических кардиомиопатий является нарушение клеточной энергетики вследствие митохондриальной дисфункции. По данным педиатрического регистра при гипертрофических КМП в 20% случаев выявлены нарушения транспорта карнитина или дефекты окисления жирных кислот, нарушения окислительного фосфорилирования [Colan S. D. et al., 2007]. При дилатационных КМП дефекты транспорта карнитина/нарушения окисления жирных кислот встречаются в 40% [Towbin J. A. et al., 2006]. Наследственные дефекты обмена жирных кислот являются причиной не менее 5% случаев внезапной детской смерти [Bonnet D. et al., 1999].

Одной из причин КМП у детей и особенно у подростков может быть вегетативная дисфункция в виде гиперсимпатикотонии, обусловленная как первичным усилением функционирования симпатoadrenalовой системы, так и повышением ее реактивности вследствие нагрузки [Белоконь

*Н.А. и др., 1987; Сенаторова А.С. и др., 2012*]. Под нагрузкой следует понимать любое стрессовое явление: психологическое, физическое, соматическое заболевание и т.п. Уровень адреналина и норадреналина в крови таких детей, как в состоянии покоя, так и во время нагрузки повышается вдвое по сравнению с нормативными показателями. В то же время в механизме развития КМП не исключается и роль повышенной чувствительности миокарда к катехоламинам [*Лиманкина И.Н., 2009*]. Действие этих гормонов на сердце реализуется через  $\beta$ -адренорецепторы кардиомиоцитов, что во многом и определяет конечный результат их влияния на миокард. Он заключается в активации фермента аденилатциклазы и усилении синтеза циклического аденозинмонофосфата, повышая уровень энергетического обмена. Такое действие на пейсмекерную ткань вызывает положительный хронотропный эффект, а на клетки рабочего миокарда - положительный инотропный эффект. Чрезмерный выброс или длительное воздействие катехоламинов приводит к нарушениям  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$  равновесия, реполяризация заканчивается позже, чем обычно, и положительный инотропный эффект ослабевает. В этих условиях возможно снижение сократительной способности кардиомиоцитов, то есть развивается метаболическое повреждение миокарда гиперadrenergичного типа (кардиомиопатия Тако-Цубо) [*Леонтьева И.В., 2005; Кушаковский М.С., 2000; Сенаторова А.С. и др., 2011*].

Чрезвычайно важно своевременно распознать врожденную наследственную патологию обмена веществ (болезни энергетического обмена), так как от этого зависят особенности ведения пациентов, тактика лечения и прогноз [*Сенаторова А.С. и др., 2013*]. Сложность диагностики обусловлена клинико-генетическим полиморфизмом митохондриальной патологии. Кардиомиопатия может быть изолированной или сочетаться с другими проявлениями. Сроки манифестации различны, часто – ранний детский возраст. Алгоритм диагностики метаболических КМП базируется на сочетании характерных клинических кардиальных и экстракардиальных симптомов и лабораторных данных [*Леонтьева И. В., и др., 2012*].

Экстракардиальными критериями диагностики метаболических КМП являются:

- 1) ранний дебют заболевания;
- 2) полиорганность поражения;
- 3) приступообразное течение заболевания;
- 4) повторные рвоты, часто на фоне гипогликемии;
- 5) мышечная гипотония;
- 6) изменения ЦНС (микроцефалия, судороги, задержка умственного и моторного развития, вялость, сонливость, летаргия);
- 7) задержка физического развития;
- 8) изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, боли в животе, гепатомегалия, стеатоз печени, нарушения стула);
- 9) изменения со стороны почек (тубулопатии, поликистоз, почечная недостаточность);
- 10) лицевой дизморфизм.

Кардиальными критериями диагностики метаболических КМП являются:

- 1) дилатация полостей сердца, снижение сократительной способности миокарда;

- 2) симметричная гипертрофия миокарда;
- 3) сочетание гипертрофии и дилатации миокарда;
- 4) рефрактерность к стандартной терапии сердечной недостаточности (СН);
- 5) нарушения сердечного ритма (желудочковая тахикардия), нарушения проведения (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады);
- 6) гигантские Т-зубцы на электрокардиограмме;
- 7) случаи внезапной сердечной смерти в семье (аритмогенной).

Лабораторными критериями кардиомиопатий, на фоне первичной энергетической несостоятельности митохондрий являются:

- 1) гипогликемия без кетоза;
- 2) метаболический ацидоз;
- 3) гиперлактат- и гиперпируватемия;
- 4) повышение креатинфосфокиназы;
- 5) увеличение активности трансаминаз печени.

Для уточнения причины нарушений обмена карнитина и органических жирных кислот наиболее важной отправной точкой является определение уровня общего, свободного карнитина и ацилкарнитинов в комбинации с оценкой наличия или отсутствия дикарбоксильной ацидурии [Cox G. F., 2007]. Для верификации диагноза требуется молекулярно-генетическая диагностика. Выявление мутаций требует создания хорошо оснащенной специализированной лаборатории, что доступно немногим диагностическим центрам.

Цель работы: совершенствование диагностики редких форм кардиомиопатий у детей.

Под нашим наблюдением находилась 8 детей: 2 из одной семьи с нарушением обмена жирных кислот с длинной углеродной цепью и гипертрофической кардиомиопатией, 1 пациент с синдромом MELAS, 5 детей с кардиомиопатией Тако-Цубо.

Клиническое наблюдение №1.

Больной К., 6,5 месяцев, поступил с жалобами на затрудненное дыхание, повышение температуры тела до 38°C, вялость, слабость, отказ от еды, выраженным миопатическим синдромом. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от I беременности, протекавшей на фоне анемии, фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии легкой степени. С первых месяцев жизни отмечались сонливость, плохая прибавка в весе, частое шумное дыхание, голову держал с 4 месяцев, не переворачивался, не сидел. В возрасте 6 месяцев осмотрен семейным врачом, в связи с наличием одышки и гипотрофии ребенок был направлен на обследование в Областную детскую клиническую больницу (ОДКБ), где диагностирована симметричная гипертрофическая кардиомиопатия, недостаточности кровообращения 0 ст. Ребенок был выписан под наблюдение участкового педиатра с рекомендациями в соответствии с протоколом. Через 2 недели состояние ребенка резко ухудшилось, в связи с чем повторно госпитализирован.

При поступлении состояние ребёнка тяжелое за счет кардиореспираторной недостаточности, патологической неврологической симптоматики, метаболических нарушений.

На вторые сутки пребывания в стационаре развился геморрагический синдром: появились рвота «кофейной гущей», черный стул, уровень тромбоцитов – 52 000 в мкл, протромбиновый индекс - 63%, фибриноген 1,8 г/л.

Данные клинко-инструментальных обследований:

- Клинический анализ крови: дефицитная I анемия степени.
- Электрокардиография: ритм синусовый, замедление внутрижелудочковой проводимости, перегрузка левого желудочка и левого предсердия.
- Эхокардиография с доплерометрией: симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса 51%), нарушение диастолической функции левого желудочка по типу псевдонормализации.
- Нейросонография: выраженная отечность оболочек. Перфузия ядер и полушарий диффузно снижена, мелкие участки периваскулярного глиоза в ядрах, кровотоков на периферии снижен.
- УЗИ внутренних органов: печень увеличена до +8 см, паренхима с выраженной застойно-пролиферативной реакцией, высокой эхогенности, грубозернистая, периваскулярный отек, селезенка +2 см, повышенной эхогенности, вены в воротах извиты, почки – отек и ишемия паренхимы.
- Фиброгастроуденоскопия: геморрагическая гастродуоденопатия, дуоденогастральный рефлюкс.

Обращало внимание стойкое снижение уровня глюкозы в крови до 2,5 – 3,3 ммоль/л, гипопроотеинемия до 35,6 г/л повышение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза до 6 норм, аспартатаминотрансфераза до 4 норм), гиперазотемия (мочевина до 2 норм), декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,28, буферные основания - 8,8 ммоль/л).

Заключение окулиста: глазное дно без особенностей.

Заключение невропатолога: диффузная мышечная гипотония, задержка темпов моторного развития.

Проведено генетическое консультирование и обследование в специализированном медико-генетическом центре: повышение уровня лактатдегидрогеназы – 1320,0 Ед/л (N до 1100), триглицеридов – 4,76 ммоль/л, (0,34 – 1,13), аммиака – 74,83 ммоль/л (18 – 72), повышение содержания молочной кислоты в крови до 3,15 ммоль/л (норма до 1,2), пировиноградной – до 0,13 ммоль/л (норма до 0,1), соотношения лактат/пировинат – 24,2 (норма < 15), снижение уровня общего карнитина в сыворотке крови до 18,8 ммоль/л (53±4,5) и активности митохондриальных ферментов энергетического обмена в лимфоцитах периферической крови - сукцинатдегидрогеназа 12,4 гранул в клетке (г/кл, норма 15,76±0,4), глутаматдегидрогеназы 5,5 г/кл (норма 6,3±0,33), α-глицерофосфатдегидрогеназы 5 г/кл (норма 8,4±0,42), повышена активность немитохондриальной

анаэробной лактатдегидрогеназы до 18,2 г/кл (норма  $12,2 \pm 0,44$ ), холестерин общий снижен до 2,89 ммоль/л. Высокая экскреция фумаровой, адипиновой, 3-метилглутаноловой, оксоглутаровой кислот в моче.

Сочетание данных анамнеза (патологическое течение беременности, синдром задержки внутриутробного развития, постнатальная гипотрофия I ст., регресс психомоторных навыков), клинической полиорганности (миопатия, поражение сердца, печени, желудочно-кишечного тракта), биохимических и цитохимических маркеров митохондриальной дисфункции у ребенка с симметричной гипертрофической кардиомиопатией, задержкой темпов психомоторного развития, интермиттирующий характер заболевания позволили диагностировать врожденное нарушение обмена веществ – нарушение  $\beta$ -окисления жирных кислот с длинной углеродной цепью (недостаточность ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот).

Лечение: диета с ограничением жиров, частичное парентеральное питание, 25% р-р  $MgSO_4$  100 мг/кг сут, максипим 100 мг/кг/сут, преднизолон 5 мг/кг/сут, тиотриазолин 5 мг/кг/сут, кудесан 50 мг/сут, L-карнитин 75 мг/кг/сут, рибофлавин 10 мг/сут, биотин  $\frac{1}{4}$  таб./сут, каптоприл 1,5 мг/сут, верошпирон 6 мг/сут, фуросемид 3 мг/кг сут.

На фоне терапии на 17 сутки после поступления состояние улучшилось. Стал активнее, начал улыбаться, гулить, улучшился аппетит, уменьшились явления кардиореспираторной недостаточности, увеличилась сократительная способность миокарда (фракция выброса возросла до 58%), печень сократилась до +5 см, однако сохранялись мышечная гипотония, увеличение размеров сердца.

На фоне положительной клинической динамики ребенок был выписан с рекомендациями: ограничение жиров, частое дробное кормление, без длительных периодов голода, пища, обогащенная углеводами, глицин, корнеплюс, преднизолон, аспаркам, пантокальцин, каптоприл, верошпирон, метаболическая терапия.

В возрасте 8,5 месяцев ребенок повторно госпитализирован в крайне тяжелом состоянии в связи с метаболическим кризом (нарушение в питании – введено козье молоко, жирность которого более 4,5%, несмотря на жесткое ограничение жиров). В связи с развитием полиорганной недостаточности ребенок умер на 24 сутки после госпитализации.

Патологоанатомическое заключение: Врожденное нарушение обмена жирных кислот. Отложение липидов в нервной системе (в мягких мозговых оболочках; в нейронах подкорковых узлов и передних рогов спинного мозга – дистрофические изменения и отложение липидов; в периферических нервах – расширение пери- и эндоневрия, отложение аморфной гликоген-позитивной субстанции; количество аксонов уменьшено, они окружены соединительной тканью, образующей на поперечных срезах луковичные структуры), сердце (гипертрофическая кардиомиопатия, фиброз интерстиция (рис. 1), печени (рис. 2) и почках (рис. 3) (жировая инфильтрация эпителия).

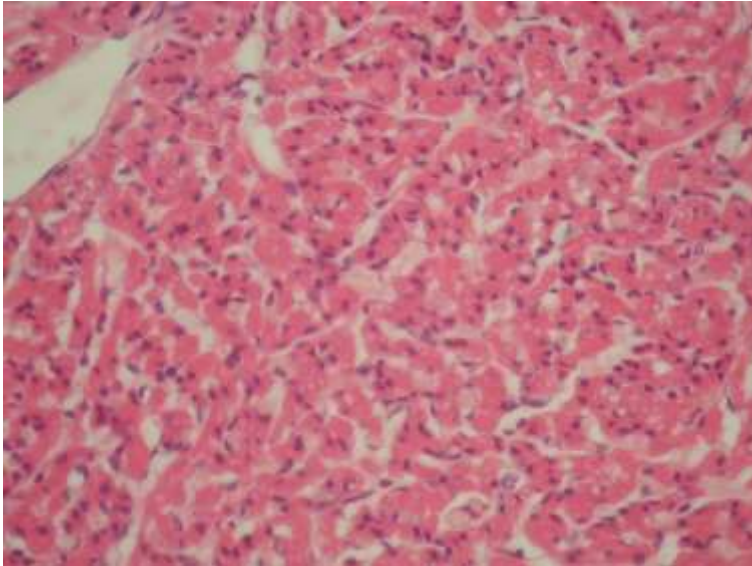


Рисунок 1. Миокард. Дискомплексация, отек интерстиция, неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов.

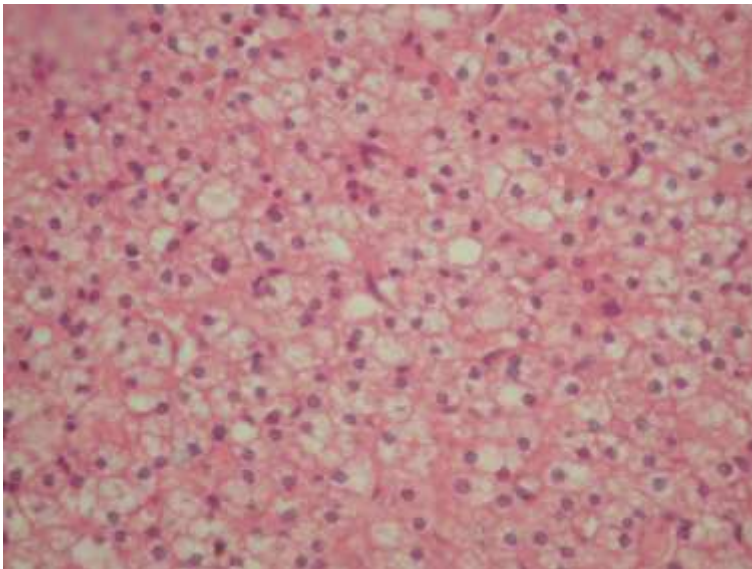


Рисунок 2. Печень. Жировая тотальная дистрофия гепатоцитов с некрозом части из них.

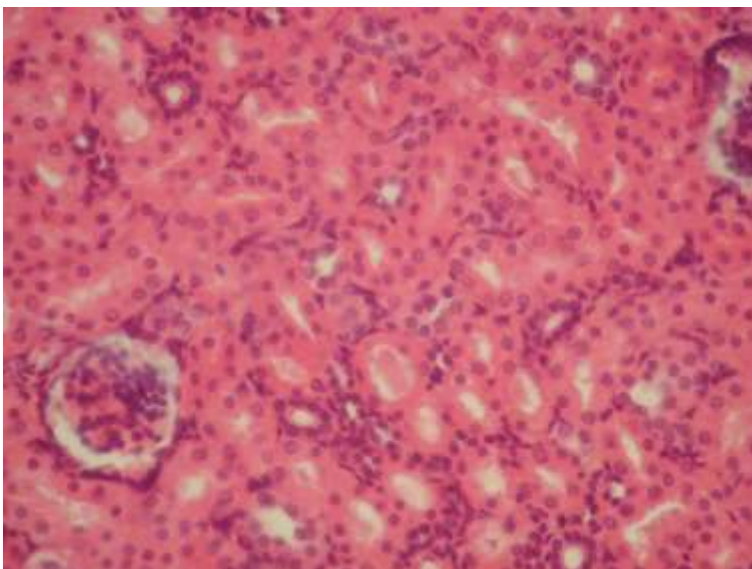


Рисунок 3.Почки. Выраженная зернистая и жировая капельная дистрофия эпителия канальцев, единичные гиалиновые цилиндры в канальцах.

Клиническое наблюдение №2.

Второй ребенок из данной семьи Е., 2 месяца, поступил в кардиологическое отделение ОДКБ для планового обследования, учитывая семейный анамнез: 1-й ребенок в семье умер в возрасте 8,5 месяцев (клиническое наблюдение описано выше).

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от II беременности, протекавшей на фоне умеренно выраженного гестоза в первом триместре. Состояние при рождении удовлетворительное. Находится на естественном вскармливании. С возраста 1 месяца держит голову, тонус мышц достаточный, отталкивается от опоры, прослеживает, улыбается, агукает. В весе набирает хорошо.

Планово проведены:

- Эхокардиография с доплерометрией: симметричная гипертрофическая кардиомиопатия. Снижение сократительной способности миокарда. Нарушение диастолической функции левого желудочка по I типу.
- Электрокардиографическое исследование: вольтаж в стандартных отведениях снижен. Электрическая ось отклонена вправо. Графика QRS типа rS<sub>V1-6</sub> (синдром «провала»). Выраженные нарушения процессов реполяризации.
- Газовая хроматография масс-спектрометрия органических кислот мочи: повышение уровня субериновой кислоты (метаболиты жирных кислот) 115,65 у.е. (N 0-48,62), 3-гидроксисебаценовой кислоты 329,62 у.е. (норма 0-37,66), 3-метиладипиновой, 2-гидроксиадипиновой, 3-гидроксиадипиновой, 3-кетосебаценовой кислот и метаболитов цикла Кребса (фумаровая кислота).
- Tandemная масс-спектрометрия аминокислот и ацилкарнитинов крови: снижен уровень свободного карнитина 8,387 ммоль/л (норма 15-50), повышены уровни 3-ОН-гексадеcanoилкарнитина 0,251 (норма до 0,06), тетрадеcanoилкарнитина 0,288 (норма до 0,24), 3-ОН-тетрадеcanoилкарнитина 0,097 (норма до 0,08), 3-ОН-гексадеcanoилкарнитина 0,091 (норма до 0,06).
- Снижена цитохимическая активность аэробных митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови: сукцинатдегидрогеназы 10,4 г/кл, глутаматдегидрогеназы 4,8 г/кл, повышена активность анаэробных α-глицерофосфатдегидрогеназы до 8,2 г/кл, лактатдегидрогеназы до 16,6 г/кл.

Установлен диагноз: наследственное нарушение обмена – нарушение β-окисления жирных кислот с длинной углеродной цепью, симметричная гипертрофическая кардиомиопатия, недостаточность кровообращения I ст.

Ребенок выписан с рекомендациями: грудное вскармливание по требованию, диета матери с ограничением жиров, L-карнитин.



Повторно ребенок поступил в возрасте 4 месяцев в крайне тяжелом состоянии за счет декомпенсации сердечной деятельности, развития Рейе-подобного синдрома.

Ребенок умер через 18 часов после госпитализации.

Патологоанатомическое заключение: врожденное нарушение обмена жирных кислот, гипертрофическая кардиомиопатия (рис. 4), Рейе-подобный синдром, вторичная правосторонняя десквамативно-гнойная пневмония.

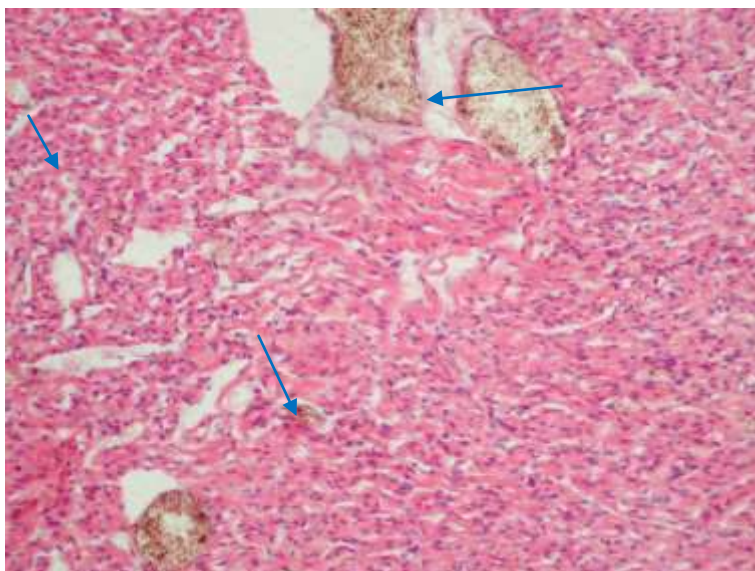


Рис. 4. Сердце. Дисконкомплексация, неравномерная гипертрофия, полнокровие сосудов.

Клиническое наблюдение №3.

Под нашим наблюдением находился 1 пациент с синдромом MELAS (Митохондриальная миопатия - энцефалопатия - лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды).

Девочка Г. ,7 лет поступила с жалобами на затрудненное дыхание, чувство нехватки воздуха, резкую слабость, вялость, сонливость, рвоту, головные боли, боли в животе и в области сердца, сердцебиение, полидипсию, полиурию. Из анамнеза известно, что девочка начала ходить с 2-х лет, плохо прибавляла в весе, отставала в речевом развитии. В 2 года установлен клинический диагноз: детский церебральный паралич, правосторонний гемипарез, кисты головного мозга (левосторонняя гемисфера, область подкорковых ядер справа). Диэнцефальный криз с синдромом дыхательных расстройств. Через месяц после выписки состояние вновь ухудшилось, и ребенок госпитализирован в реанимационное отделение.

За время наблюдения отмечалось прогрессирование сердечной недостаточности: выросла слабость, тахикардия, появились пастозность тканей лица и голеней, сглаженность пупка, усиление пульсации сосудов шеи, расширение границ относительной сердечной тупости влево, грубый систолический шум над областью сердца, увеличение размеров печени, снижение диуреза, цианоз губ. Изменения неврологического статуса характеризовались мышечной слабостью, дизартрией, расходящимся косоглазием, птозом левого века.

По данным ДЭхоКГ: резкая гипертрофия апикальной части стенок левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Умеренная дилатация правых камер, гипертрофия свободной стенки

правого желудочка. Снижение сократительной способности миокарда, диастолическая дисфункция левого желудочка II типа.

На электрокардиографии - феномен Вольфа – Паркинсона – Уайта.

Электроэнцефалографии: очаг судорожной активности, исходящий из стволовых структур, на фоне сниженной биоэлектрической активности головного мозга.

При магнитно-резонансном исследовании мозга выявлены кисты головного мозга и гипоксически-ишемическое поражение с локализацией в левой височной области, подтверждено наличие ликворной гипертензии.

Ребенок консультирован нейрохирургом – данных в пользу нейрохирургической патологии не выявлено.

Клинико-рентгенологически диагностирована внегоспитальная двусторонняя очагово-сливная пневмония, осложненное течение.

За время наблюдения обращали на себя внимание прогрессирующая диффузная мышечная гипотония, слабость дыхательной мускулатуры, низкая эффективность сокращения диафрагмы. При попытках экстубации ребенка снижалась сатурация, прогрессировал смешанный ацидоз и ацетонурия. Учитывая необходимость пролонгированной искусственной вентиляции легких, на 25 сутки вентиляции наложена трахеостома. При попытках отлучения от респиратора спонтанное дыхание через трахеостому поверхностное, аритмичное с периодическими глубокими подвздохами, мышцы диафрагмы практически не участвовали в акте дыхания, отмечалось полное отсутствие глотательного рефлекса.

Сочетание данных анамнеза (задержка физического и психомоторного развития), жалоб (рвота, дизэнцефальные кризы, слабость, вялость, вентиляционные нарушения), прогрессирующей клинической полиорганности поражения (миопатический синдром, поражение нервной системы, поражение сердца, эндокринные нарушения, желудочно-кишечные расстройства), биохимических маркеров позволили предположить у ребенка врожденное нарушение обмена веществ.

Проведено исследование метаболического статуса:

- Тонкослойная хроматография аминокислоты мочи – повышение уровня глицина, пролина, серина, аланина, валина;
- Исследование аминокислот крови методом высоко эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) – повышен уровень аспарагиновой, глютаминовой кислот, аспарагина, аргинина, снижение уровня креатинина, гидроксипролина, цистина.

По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение содержания молочной кислоты в крови до 3,37 ммоль/л (норма до 1,2), пировиноградной – до 0,21 ммоль/л (норма до 0,1), соотношения лактат/пируват – 22,1 (норма < 15).

Результаты молекулярно-генетического исследования: проведен полный сиквенс митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты. Обнаружены мутации 14470T/C, 14766 C/T, 15326 A/G.

Установлен диагноз митохондриальной энцефаломиопатии — синдром MELAS.

Ребенку кроме посиндромного, симптоматического лечения была назначена терапия, направленная на стимуляцию процессов тканевого дыхания. Отмечалась некоторая положительная динамика клинического состояния.

Однако, ребенок умер в возрасте 9 лет. Смерть наступила вследствие полиорганной недостаточности.

Под наблюдением находилось 5 подростков (14-17 лет), которые поступали в кардиологический центр ОДКБ г.Харькова с одинаковыми жалобами на загрудинные боли, сердцебиение, одышку.

Заболевание дебютировало после психоэмоционального стресса (конфликт со сверстниками, сдача вступительных экзаменов, сельхозработы). Все дети поступали в клинику на 1- 3 сутки с диагнозом острый коронарный синдром.

#### Клиническое наблюдение №4

Мальчик М., 15 лет поступил с жалобами на сильную боль в области сердца, которая иррадиировала в левую руку и сопровождался онемением кончиков пальцев руки, повышение артериального давления до 140/85 мм рт. ст. Из анамнеза заболевания известно, что данные жалобы возникли после психоэмоционального стресса (ссора с девушкой); длительность приступа составляла 20-30 минут. Была вызвана бригада скорой помощи, ребенок доставлен в Городскую клиническую больницу. С целью ликвидации болевого синдрома врачами бригады скорой помощи ребенку введено в/м магния сульфат 25% - 5,0; рег ос. 30 капель корвалола. При проведении ЭКГ (рис. 5) была обнаружена элевация сегмента ST в грудных отведениях до 4-5 мм.

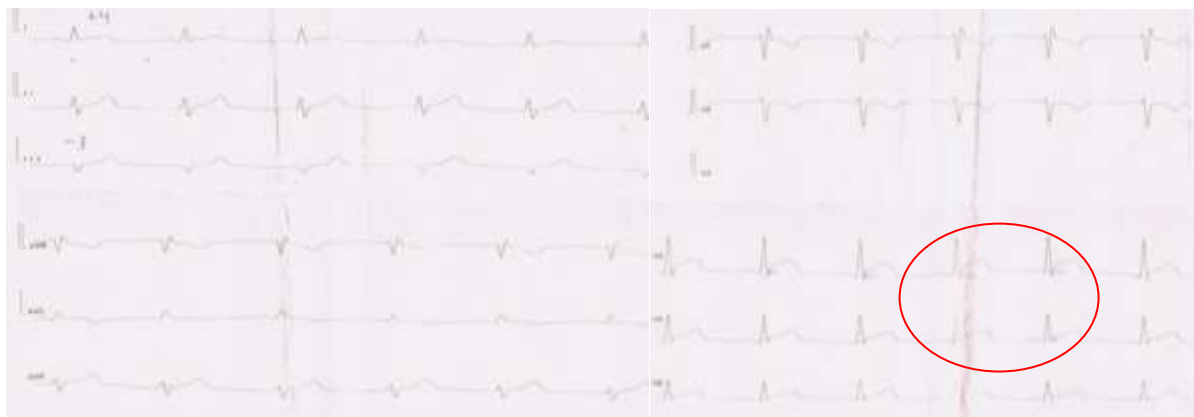


Рисунок 5. ЭКГ мальчика М., 15 лет: Ритм синусовый, вольтаж снижен, неполный блок правой ветви п. Гиса, элевация сегмента ST в левых грудных отведениях до 4-5 мм.

С диагнозом острый коронарный синдром ребенок был доставлен в клинику.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден от 2-ой нормальной беременности, роды в сроке 39-40 недель, без осложнений. Масса тела при рождении - 3300 г, закричал сразу. Грудное вскармливание до 3 месяцев. Рос и развивался по возрасту. Из перенесенных заболеваний отмечает частые ОРВИ, острый бронхит, пневмонию, краснухой. Наследственность отягощена - гипертоническая болезнь у матери.

При поступлении в кардиологическое отделение ребенок жалоб не предъявляла. Сознание ясное, на осмотр реагирует адекватно. Физическое развитие среднее гармоничное. Кожа бледная, высыпаний нет. Слизистая оболочка зева розовая, чистая. Перкуторно над легкими - ясный легочный звук, аускультативно - везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Границы относительной сердечной тупости: правая - по правому краю грудины, верхняя - III межреберье, левая - по среднеключичной линии. При аускультации тоны сердца ритмичные, умеренно приглушены с тенденцией к тахикардии, выслушивается короткий систолический шум с максимумом в IV межреберье, частота сердечных сокращений 96 ударов в минуту, артериальное давление 125/65 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех областях. Печень на уровне края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в пределах нормы. Щитовидная железа II степени, эластичной консистенции, безболезненная при пальпации. Половое развитие соответствует возрасту.

Данные дополнительных методов исследования: клинические анализы крови и мочи без патологических отклонений; острофазовые показатели (СРБ и гаптоглобин) соответствуют норме. Маркеры повреждения миокарда - в пределах нормы (тропонин I - 0,23 (при норме до 0,5), КФК-МВ - 18 (при норме до 25). Величина  $\beta$ -адренореактивности составляла 69,96 усл. Ед., что свидетельствует о значительной активации симпатической нервной системы. Уровень адреналина в суточной моче несколько снижен (24 ммоль/л при норме 28-55 ммоль/л), что можно объяснить как истощение симпато-адреналовой системы после значительного выброса катехоламинов на фоне стресса.

При поступлении в стационар на ЭКГ (рис.6) отмечается элевация сегмента ST в грудных отведениях до 4-5 мм в виде дуги выпуклостью вверх, а также инверсия зубца T.

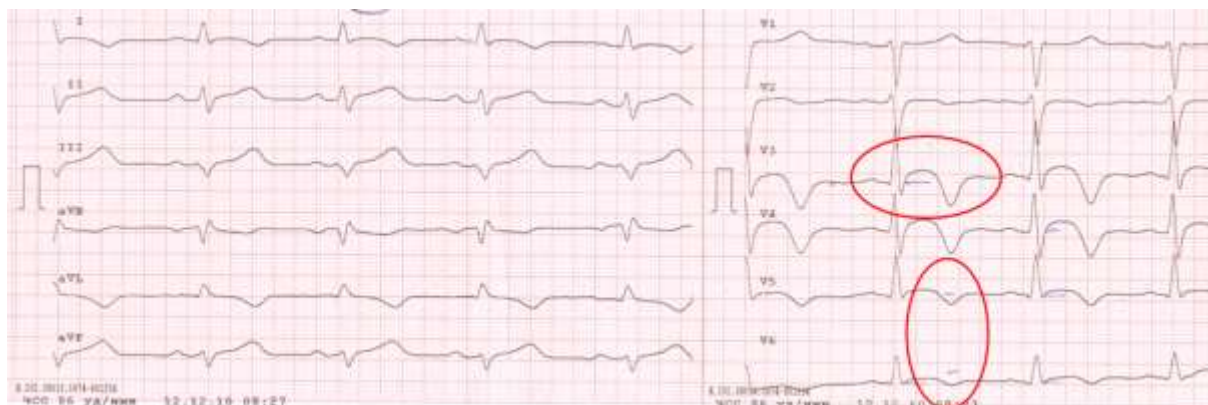


Рисунок 6. ЭКГ мальчика М., 15 лет: Ритм синусовый, вольтаж снижен, выраженные нарушения процессов реполяризации - элевация сегмента ST в левых грудных отведениях до 4-5 мм в виде дуги с выпуклостью вверх, инверсия зубца T.

При проведении суточного мониторинга ЭКГ у ребенка на фоне купирования кардиалгий регистрировался сдвиг сегмента ST выше изолинии до 438 мкВ. По данным доплерэхокардиографического исследования отмечалась умеренная дилатация левых камер, которая регрессировала в динамике наблюдения за больным. Показатели гемодинамики: диастолическая дисфункция левого желудочка - 50,5 мм (норма 39,2-48,0 мм), систолическая дисфункция левого

желудочка - 31,9 мм (норма 23,6 - 28,8 мм), толщина задней стенки левого желудочка - 9,3 (норма 5,0-9,0 мм), Конечный диастолический объем 120,8 мл (60,4 - 81,7 мл), Конечный систолический объем 40,8 (норма 21,9 - 29,6 мл), ударный объем 80 мл (норма 50,0 - 67,7 мл), фракция выброса 66% (норма 65-75%). Диастолическая функция не нарушена.

При проведении велоэргометрии на ЭКГ на 5 сутки от начала заболевания после устойчивого купирования болевого синдрома в покое и во время проведения теста отмечается депрессия сегмента ST в правых грудных отведениях, снижение толерантности к физической нагрузке.

Проведенная терапия в отделении включала: общий режим, ограничение физической нагрузки, диета, в состав которой входят богатые калием продукты, кардиометаболиты (тиотриазолин, магникум), седативные средства (седасен), блокаторы адренорецепторов (карведилол).

Через 1,5 мес. от начала заболевания ребенок поступил на контрольное обследование. ЭКГ в пределах нормы (рис. 7), новые эпизоды кардиомиопатии Тако-Цубо не отмечались.

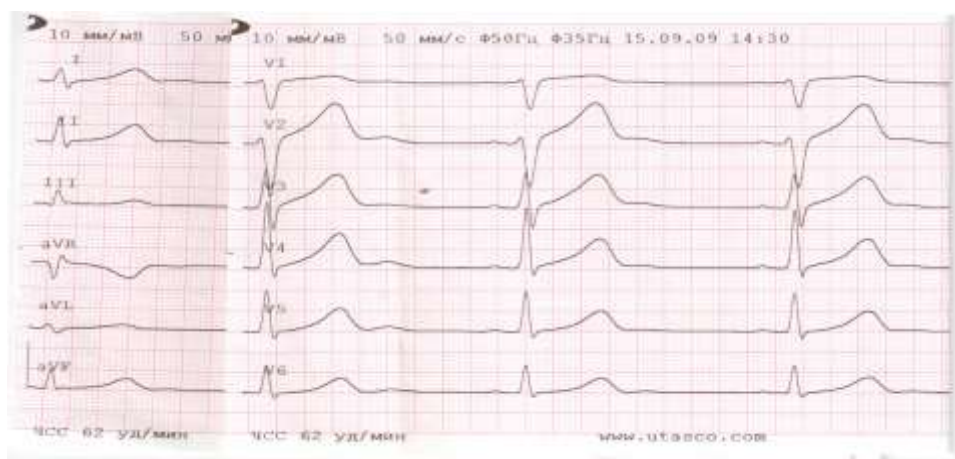


Рисунок 7. ЭКГ мальчика М. 15 лет. Ритм синусовый. Нарушения процессов реполяризации регрессировали.

Представленные клинические наблюдения редких форм кардиомиопатий свидетельствуют о полиморфизме клинической симптоматики, раннего дебюта заболевания, наследственного его характера и требуют междисциплинарного подхода к диагностике и наблюдению таких больных.

#### Список литературы:

1. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей. В 2 т. М.: Медицина, 1987. – Т.1. – 448 с.

2. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца. С-Пб.: «Фолиант», 2000. 128с.
3. Лиманкина И.Н. Кардиомиопатия тако-тсубо // Вестник аритмологии. – 2009. - № 56. – с. 48-58.
4. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М. Диагностика и лечение метаболических кардиомиопатий, возникающих при нарушениях обмена жирных кислот, у детей // Лечащий врач № 9; 2012– с. 15-17.
5. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. – М: ИД Медпрактика-М, 2005, 536 с.
6. Сенаторова А.С., Бойченко А.Д., Бужинская Н. Р. и др. / Вторичные кардиомиопатии у детей.; под. ред. А.С. Сенаторовой. – Х.: Новое слово, 2011. – 344 с.:ил.
7. Сенаторова А.С., Кондратова И.Ю., Омельченко Е.В. Нарушение энергетического обмена в практике педиатра / А.С. Сенаторова, И.Ю. Кондратова, Е.В. Омельченко // Дитячий лікар. – 2013. - №7-8(28-29). – с. 9-16.
8. Сенаторова А.С. Роль адренореактивности организма в возникновении нарушений процессов реполяризации в популяции школьников / А.С. Сенаторова, И.А. Санина, М.А. Гончарь, А.И. Страшок, Н.В. Вергелис // Материалы Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2012». – с. 441-442.
9. Bonnet D., Martin D., de Lonlay P. et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children // Circulation. 1999; 100: 2248–2253.
10. Colan S. D., Lipshultz S. E., Lowe A. M. et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children. Findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // Circulation. 2007; 13: 115 (6): 773–781.
11. Cox G. F. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy // Prog Pediatr Cardiol. 2007; 24 (1): 15–25.
12. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart. J. – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 270-276.
13. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. 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 // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P.1807-1816..
14. Towbin J. A., Lowe A. M., Colan S. D. et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children // JAMA. 2006; 296: 1867–1876.