

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORTS

DOI: 10.12737/article\_5a3a0ef1814dc1.76335284

УДК 616.124.2-008.1-072.7

Ефремова О.С.<sup>1</sup>, Брегель Л.В.<sup>1</sup>, Субботин В.М.<sup>1</sup>, Баракин А.О.<sup>2</sup>

### РЕДКОЕ СОЧЕТАНИЕ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА И КОРОНАРНОЙ ДИЛАТАЦИИ С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1-ГО ТИПА

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

<sup>2</sup>ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4, Россия)

В статье описано наблюдение ребёнка в возрасте 5 лет с очень редким сочетанием некомпактного миокарда левого желудочка и коронарной дилатации при нейрофиброматозе 1-го типа (НФ 1). О первом из этих осложнений – недифференцированной кардиомиопатии, известной также под названием некомпактный миокард, при НФ 1 в доступной литературе сообщений нет, хотя случаи гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с НФ 1 описаны ранее. Дилатация коронарных артерий также относится к нечастым проявлениям сосудистой патологии на фоне нейрофиброматоза, а о сочетании всех трёх патологических состояний (НФ 1, некомпактный миокард и коронарная дилатация) другими авторами до сих пор не сообщалось. При обследовании пациента мы обнаружили характерные признаки НФ 1 (очаги «кофейной» пигментации на коже, множественные невусы, фиброму предплечья, когнитивные расстройства), на электрокардиограмме признаки гипертрофии левого желудочка, отрицательный Т-зубец и смещение ST-сегмента на 1 мм ниже изолинии в отведениях V4-6, при эхокардиографии – выраженную трабекулярность, истончение слоя компактного миокарда и «губчатый» миокард в области верхушки левого желудочка, дилатацию коронарных артерий. При магнитно-резонансной томографии найдены признаки некомпактного миокарда левого желудочка, при селективной коронарографии – замедление коронарного кровотока. Пациент постоянно получает лечение по сердечной недостаточности и дезагреганты, его состояние остаётся стабильным в течение 4 лет наблюдения.

**Ключевые слова:** некомпактный миокард левого желудочка, кардиомиопатия, нейрофиброматоз 1-го типа, коронарная дилатация

### A RARE COMBINATION OF NONCOMPACT MYOCARDIUM AND CORONARY DILATATION WITH TYPE 1 NEUROFIBROMATOSIS

Efremova O.S.<sup>1</sup>, Bregel L.V.<sup>1</sup>, Subbotin V.M.<sup>1</sup>, Barakin A.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (b. Gagarina 4, Irkutsk 664022, Russian Federation)

The article describes the observation of a child with a very rare combination of noncompact left ventricular myocardium and coronary dilatation in type 1 neurofibromatosis (NF 1). The first of these complications, undifferentiated cardiomyopathy, also known as noncompact myocardium, is not described in combination with NF 1 in available literature, although cases of hypertrophic cardiomyopathy in patients with NF 1 have been previously reported. Dilatation of the coronary arteries also refers to infrequent manifestations of vascular pathology against the background of neurofibromatosis, and the combination of all three signs (NF 1, noncompact myocardium and coronary dilatation) has not yet been reported by other authors. When examining the patient, we found the characteristic signs of NF 1 (foci of "coffee" pigmentation on the skin, multiple nevuses, fibroids of the forearm, cognitive disorders), electrocardiogram features of left ventricular hypertrophy, negative T-tooth and ST-segment displacement 1 mm below the isoline in Leads V4-6, in echocardiography - pronounced trabecularity, thinning of the compact myocardium layer and a "spongy myocardium" in the region of the left ventricle apex, dilatation of the coronary arteries.

With magnetic resonance imaging, signs of noncompact myocardium of the left ventricle were found, with selective coronary angiography - slowing of the coronary blood flow. The patient receives the permanent treatment for heart failure and aspirin, his condition remains stable for 4 years of follow-up

**Key words:** noncompact left ventricular myocardium, cardiomyopathy, type 1 neurofibromatosis, coronary dilatation

#### ВВЕДЕНИЕ

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) – редкая форма кардиомиопатии, отно-

сится к неклассифицируемым, согласно данным ВОЗ 1995 г. [12]. Характеризуется патологической гипертрабекулярностью миокарда со снижением

его сократительной способности. НМЛЖ может быть наследственным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования или сцепленный с X-хромосомой. Кроме того, НМЛЖ может также быть результатом спонтанных мутаций в 15 генах [12, 15], что составляет 60–70 % от общего числа случаев этого заболевания [7]. Выявленные гетерогенные мутации в генах саркомера идентифицированы как при неклассифицируемой кардиомиопатии, так и при других формах – дилатационной и гипертрофической. В ряде исследований описаны случаи изолированного НМЛЖ, а также в сочетании с врождёнными пороками сердца, различными генетическими синдромами, нейромышечными заболеваниями [10]. Описания случаев некомпактного миокарда у детей в литературе представлены небольшим числом публикаций [7, 15].

Нейрофиброматоз 1-го типа или болезнь Реклингхаузена (НФ 1) – это одно из наиболее распространённых наследственных заболеваний, встречается у 1:3000 населения, независимо от пола и национальной принадлежности [19], имеет аутосомно-доминантный тип наследования с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Ген, ответственный за развитие данного заболевания, локализован на хромосоме 17q11.2 [4]. Он обладает одним из самых высоких показателей спонтанных мутаций среди всех генетических заболеваний. Соотношение больных, имеющих в семейном анамнезе случаи нейрофиброматоза, и больных со спонтанной мутацией, составляет 1:1 [3]. С этим связан высокий полиморфизм фенотипа [6].

Кардиоваскулярные расстройства при НФ 1 наблюдаются у 15,3 % больных [5], среди них типичны такие, как стеноз клапана лёгочной артерии, пролапс митрального клапана (МК) [8]; другие врождённые пороки сердца или гипертрофическая кардиомиопатия [11]. Реже, в старшем возрасте, может развиваться лёгочная гипертензия и диффузное интерстициальное поражение лёгких [14, 20]. Описаны также изменения сосудов головного мозга, почек, ветвей дуги аорты, различные цереброваскулярные осложнения при НФ 1, которые могут иметь серьёзные или даже фатальные последствия (например, окклюзии внутренней сонной, средней мозговой или передней мозговой артерий [13, 16]. Есть также сообщения об эктазии церебральных артерий: эктазии и внутричерепных аневризмах, которые встречаются чаще у лиц с НФ 1, чем в общей популяции [10, 18]. Однако в мировой литературе нам удалось найти лишь два описания патологии коронарных артерий при НФ 1 у детей [2, 21].

В связи с этим большой интерес представляет клиническое наблюдение ребёнка с некомпактным миокардом и коронарной дилатацией на фоне НФ 1.

#### Описание клинического случая

Мальчик Р.Д., возраст 5 лет, поступил в отделение кардиологии детской областной больницы г. Иркутска в 2013 г. впервые с подозрением на инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана, недостаточность МК 3–4 ст. При поступлении жалобы – на сухой кашель, одышку, повышенную потливость, лихорадку до 38 °С. На рентгенограмме грудной клетки по месту жительства документированы признаки

пневмонии, кардиомегалия. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки и бронхоскопии диагностированы цилиндрические бронхоэктазы в S5 правого лёгкого, S8 левого лёгкого, вероятно на фоне давнего инородного тела (ядро кедрового ореха). Из анамнеза: наследственность не отягощена, физическое и двигательное развитие по возрасту, в первые 2 года жизни страдал атопическим дерматитом. Респираторные заболевания 2–3 раза в год, однократно бронхит.

При поступлении обращали внимание двигательное расторможенность, умеренные когнитивные расстройства, очаги «кофейной» пигментации на коже груди, живота, конечностей, множественные невусы, небольшая фиброма левого предплечья, геморрагическая сыпь на коже. В лёгких ослабление дыхания справа по задней поверхности, хрипы справа под лопаткой ЧД 28/мин. Тоны сердца ритмичные, глухие, шум систолический на верхушке. ЧСС 120/мин. Увеличена печень +3 см, селезёнка +2 см. В анализе крови лейкоцитоз  $22 \times 10^9/\text{л}$ , левый сдвиг, тромбоцитоз  $498 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 30 мм в час. Возбудитель из крови при посевах не выделен. На ЭКГ ритм синусовый, умеренная синусовая тахикардия, признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), отрицательный Т-зубец и смещение ST-сегмента на 1 мм ниже изолинии в отведениях V4–6.

При доплерэхокардиографии (аппарат Philips iE33 xMATRIX) створки митрального клапана утолщены, признаки вегетаций на передней створке МК, митральная регургитация регургитация 3–4 ст., признаки некомпактного миокарда ЛЖ со стороны верхушки в виде «пчелиных сот». Диаметр левой коронарной артерии (ЛКА) 0,377 см (по Z-scores 3,39), правой коронарной артерии (ПКА) 0,277 см (по Z-scores 1,55), два осумкованных участка выпота в перикарде ближе к верхушке справа до 0,49 см и слева до 0,36 см, содержимое «прозрачное» с элементами организации. Уровень тропонина 0,004 нг/мл (норма 0,01 нг/мл).

Диагностирован инфекционный эндокардит с поражением МК, регургитация на МК 3–4 ст., осумкованный перикардит, фон – кардиомиопатия неклассифицируемая (некомпактный миокард), дилатация левой коронарной артерии, нейрофиброматоз 1-го типа, осложнения – застойная сердечная недостаточность (СН) 4-го функционального класса (ФК), сопутствующее заболевание – гнойный эндобронхит на фоне инородного тела бронха, локальные цилиндрические бронхоэктазы в S5 правого лёгкого, S8 левого лёгкого. Получал цефтриаксон в/в 4 недели, фуросемид 2 мг/кг/сут., аспирин 5 мг/кг/сут., варфарин. После этого исчезли лихорадка, кашель, тахикардия, одышка, гепатоспленомегалия, геморрагическая сыпь на коже, анализы крови нормализовались, снизилась регургитация на МК до 1–2 ст. Сохранился локальный участок выпота в перикарде, умеренная дилатация ЛКА и ПКА, изменения миокарда в области верхушки и боковой стенки ЛЖ на уровне верхней трети межжелудочковой перегородки в виде «сот», на ЭКГ глубокий отрицательный Т-зубец и смещение сегмента ST ниже изолинии.

В 2014 г. пациент обследован в НИИ кардиологии г. Томск: при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца документированы признаки некомпактного миокарда в области боковой стенки, верхушки ЛЖ. Селективная коронарография обнаружила замедленный коронарный кровоток в ЛКА и ПКА. При МРТ головного мозга: новообразований, патологических изменений сосудов головного мозга не выявлено.

При повторном обследовании в Областной детской больнице г. Иркутска в 2016 г.: изменения кожи и размер фибромы без динамики, жалобы на одышку при физических нагрузках выше обычной. На повторной МСКТ грудной клетки бронхоэктазы не обнаружены. На ЭКГ сохраняются признаки гипертрофии миокарда левого желудочка и депрессия ST в сочетании с отрицательным зубцом Т в отведениях V2–V6, максимальная депрессия ST в V4 до 1,1 мм. На Эхо-КГ – гипертрофия миокарда верхушки левого желудочка и признаки некомпактного миокарда в области верхушки ЛЖ, пролапс МК с регургитацией 2-й ст., дилатация ЛЖ, небольшой осумкованный выпот в перикарде, дилатация ЛКА 0,377 см и ПКА 0,36 см, с уплотнением стенок. В динамике дилатация ЛКА в настоящее время не фиксируется (при оценке по шкале Z-scores уменьшение с 3,39 до 1,34), но появилась дилатация ПКА с нарастанием диаметра по Z-scores с 1,55 до 2,38. При этом признаки сердечной недостаточности выражены умеренно (2-й ФК). Получает лечение фуросемид 1 мг/кг/сут., верошпирон 1 мг/кг/сут., атенолол 0,25 мг/кг/сут., аспирин 50 мг/сут.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение представляет исключительный интерес ввиду сочетания редчайших проявлений нейрофиброматоза 1-го типа – кардиомиопатии, имеющей черты некомпактного миокарда и локальной гипертрофии в области верхушки, а также дилатации коронарных артерий. О первом из этих осложнений – неклассифицируемой кардиомиопатии, известной также под названием некомпактный миокард, при нейрофиброматозе 1-го типа в доступной нам литературе сообщений не найдено, хотя случаи гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с НФ 1 были описаны ранее [11]. Дилатация коронарных артерий тоже принадлежит к числу очень редких осложнений НФ 1, и, вероятнее всего, будет определять прогноз данного пациента, поскольку, результаты наблюдения полностью соответствуют данным имеющихся в литературе публикаций на эту тему. В каждом из двух описанных случаев заболевание осложняется развитием множественных коронарных аневризм [21] и внезапной сердечной смертью [17]. Сочетание некомпактного миокарда с дилатацией коронарных артерий у ребёнка с НФ 1 по доступным нам литературным данным, не было описано до настоящего времени.

# ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S. (2011). HRS/EHRA Expert consensus statement on the state of genetic

testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace*, 13 (8), 1077-1109.

2. Bekiesińska-Figatowska M, Brągoszewska H, Duczkowski M, Romaniuk-Doroszewska A, Szkudlińska-Pawlak S, Duczkowska A, Mądzik J, Kowalska B, Pęczkowski P. (2014). Circle of Willis abnormalities in children with neurofibromatosis type 1. *Neurol Neurochir Pol*, 48, 15-20.

3. Ben-Shachar S, Constantini S, Hallevi H, Sach EK, Upadhyaya M, Evans GD, Huson SM. (2013). Increased rate of missense/in-frame mutations in individuals with NF1-related pulmonary stenosis: a novel genotype-phenotype correlation. *Eur J Hum Genet*, 21, 535-539.

4. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. (2010). Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia, 1464 p.

5. Ferner RE, Gutmann DH. (2013). Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*, 115, 939-955.

6. Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi Y. (1999). Neurofibromatosis: Phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.

7. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Phefferkorn JE, Wessels MW, ten Cate FJ, Sijbrands EJ, Dooijes D, Majoor-Krakauer DF. (2010). The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*, 3, 232-239.

8. İncecik F, Hergüner ÖM, Erdem SA. (2015). Neurofibromatosis type 1 and cardiac manifestations. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 43 (8), 714-716.

9. Kanter RJ, Graham M, Fairbrother D, Smith SV. (2006). Sudden cardiac death in young children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr*, 149 (5), 718-720.

10. Koss M, Scott RM, Irons MB, Smith ER, Ullrich NJ. (2013). Moyamoya syndrome associated with neurofibromatosis Type 1: perioperative and long-term outcome after surgical revascularization. *J Neurosurg Pediatr*, 11, 417-425.

11. Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, Armfield Uhas K, Sigorini M, Virdis R, Romano C, Bonioli E, Wolkenstein P, Pivnick EK, Lawrence M, Friedman JM. (2000). Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet*. 95, 108-117.

12. McKenna WJ, Richardson P, Bristow M. (1996) Report of the 1995 WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*, 93, 841-842.

13. Montani D, Coulet F, Girerd B, Eyries M, Bergot E, Mal H, Biondi G, Dromer C, Hugues T, Marquette C, O'Connell C, O'Callaghan DS, Savale L, Jaïs X, Dorfmueller P, Begueret H, Bertolotti L, Sitbon O, Bellanné-Chantelot C, Zalcman G, Simonneau G, Humbert M, Soubrier F. (2011). Pulmonary hypertension in patients with neurofibromatosis type I. *Medicine (Baltimore)*, 90, 201-211.

14. Nguyen R, Mir TS, Kluwe L, Jett K, Kentsch M, Mueller G, Kehr-Sawatzki H, Friedman JM, Mautner VF. (2013). Cardiac characterization of 16 patients with large NF1 gene deletions. *Clin Genet*, 84, 344-349.

15. Oechslin E, Jenni R. (2011). Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*, 32 (12), 1446-1456.
16. Rea D, Brandsema JF, Armstrong D, Parkin PC, deVeber G, MacGregor D, Logan WJ, Askalan R. (2009). Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*, 124, 476-483.
17. Ruggieri M, D'Arrigo G, Abbate M, Distefano A, Upadhyaya M. (2000). Multiple coronary artery aneurysms in a child with neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr*, 159 (7), 477-480.
18. Schievink WI, Riedinger M, Maya MM. (2005). Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A*. 134A (1), 45-48.
19. Shemisa K, Li J, Tam M, Barcena J. (2013). Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*, 3 (3), 170-175.
20. Stewart DR, Cogan JD, Kramer MR, Miller WT Jr, Christiansen LE, Pauciulo MW, Messiaen LM, Tu GS, Thompson WH, Pyeritz RE, Ryu JH, Nichols WC, Kodama M, Meyrick BO, Ross DJ. (2007). Is pulmonary arterial hypertension in neurofibromatosis type 1 secondary to a plexogenic arteriopathy? *Chest*, 132, 798-808.
21. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, Pergola V, Calabrese E, Grassia C, Ratti G, Iarussi D, Iacono A, Calabrò R, Lama G. (2002). The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. *Am Heart J*, 143 (5), 883-888.

**Сведения об авторах**  
**Information about the authors**

**Ефремова Олеся Станиславовна** – аспирант кафедры педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. 8 (3952) 46-53-26; e-mail: shaguno@mail.ru)

**Efremova Olesya Stanislavovna** – Postgraduate at the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. +7 (3952) 46-53-26; e-mail: shaguno@mail.ru)

**Брегель Людмила Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (e-mail: loudmilabregel@yandex.ru)

**Bregel Lyudmila Vladimirovna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail: loudmilabregel@yandex.ru)

**Субботин Владимир Михайлович** – ассистент кафедры педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (e-mail: saturday2@yandex.ru)

**Subbotin Vladimir Michailovich** – Teaching Assistant at the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail: saturday2@yandex.ru)

**Баракин Александр Олегович** – врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4; e-mail: pacemaker@mail.ru)

**Barakin Aleksandr Olegovich** – Doctor of Ultrasound Diagnostics, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (664022, Irkutsk, b. Gagarina, 4; e-mail: pacemaker@mail.ru)