На правах рукописи

БУРЫКИНА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДИОМИОПАТИИ С ДИЛАТАЦИОННЫМ ФЕНОТИПОМ У РОССИЙСКИХ ДЕТЕЙ

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:
Доктор медицинских наук, профессор **Басаргина Елена Николаевна**
Доктор биологических наук, доцент **Савостьянов Кирилл Викторович**

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Балыкова Лариса Александровна

Доктор медицинских наук, руководитель Института персонализированной диагностики, профилактики и терапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Мешков Алексей Николаевич

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__ ____» _____ _____ 2026 года в _ ___ _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1. и на сайте http://www.nczd.ru

Автореферат разослан «__ ___» _____ _____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Дилатационный фенотип кардиомиопатии (ДКМП) является одной из актуальных проблем детской кардиологии ввиду неуклонно прогрессирующего течения, высокой инвалидизации и летальности (Towbin J. et al., 2006; Weintraub R. et al., 2017). ДКМП представляет собой гетерогенную группу заболеваний миокарда, объединенных общим фенотипом ремоделирования, характеризующимся дилатацией левого желудочка со снижением его сократительной способности, и является одной из ведущих причин развития хронической сердечной недостаточности. Высокая медико-социальная значимость ДКМП у детей определяется как ее значительной распространенностью, так и ранним дебютом патологии, приходящимся преимущественно на первые годы жизни ребенка (Hershberger R. et al., 2013; Arbelo E. et al., 2023, Tsatsopoulou A. et al., 2023).

Современные исследования доказывают, что в основе заболевания (в 30–50% случаев) лежат генетические факторы (McNally E. Et al., 2017; Arbelo E. et al., 2023). Внедрение методов высокопроизводительного секвенирования позволило идентифицировать более 50 генов, кодирующих белки саркомера, цитоскелета, внутренней ядерной мембраны, митохондриальной мембраны и ионных каналов, мутации в которых приводят к развитию дилатационного фенотипа (Савостьянов К.В. и др., 2017; Ware S. et al., 2021).

Генетическая гетерогенность ДКМП во многом определяет вариабельность клинического течения заболевания. Выявление конкретного дефекта позволяет не только уточнить этиологию, но и прогнозировать течение кардиомиопатии, что важно для своевременного решения вопроса о необходимости хирургического лечения сердечной недостаточности (McNally E. Et al., 2017; Arbelo E. et al., 2023).

Несмотря на разработку международных рекомендаций по каскадному семейному скринингу (Arbelo E. et al., 2023), вопросы оптимизации данных алгоритмов для применения в российской популяции остаются открытыми. Правильная интерпретация патогенности нуклеотидных вариантов и генетическое консультирование семей являются важными факторами профилактики заболевания у родственников.

Степень разработанности темы

Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает растущий интерес исследователей к генетической природе ДКМП, однако выявляет и ряд нерешенных вопросов, особенно в педиатрическом аспекте.

В мировой практике накоплен значительный объем данных о генетической структуре ДКМП. Так, крупнейший мета-анализ Kayvanpour и соавт. (2017), включивший 8097 взрослых пациентов, подтвердил связь заболевания с мутациями более чем в 40 генах. Были определены наиболее частые генетические варианты (в генах *LMNA, PLN, RBM20, MYBPC3, MYH7, TNNT2*) и частично описаны

генотип-фенотипические корреляции. В частности, показано, что носители мутаций в гене *LMNA* имеют высокий риск нарушений проводимости (73%), желудочковых аритмий (50%) и нуждаются в трансплантации сердца (27%). Исследования последних лет сформировали современный «генетический ландшафт» ДКМП и легли в основу международных рекомендаций по каскадному семейному скринингу (McNally E. Et al., 2017; Kayvanpour E. et al., 2017; Arbelo E. et al., 2023)

В Российской Федерации также ведутся активные поиски генетических детерминант ДКМП. В работе Вайханской с соавт. у 42,3% (n=66/156) взрослых пациентов с семейной или вероятно наследственной ДКМП были выявлены патогенные варианты. Доминирующими оказались мутации в генах *TTN* (16,6%) и *LMNA* (8,3%). Исследование показало, что в трети случаев нарушения ритма предшествуют клинической манифестации заболевания (Вайханская Т.Г. и др., 2023). Исследование Заклязьминской с соавт. продемонстрировало разнообразие генетических причин у 29/56 взрослых, подтвердив высокую частоту вариантов в генах *LMNA* и *TNNT2*. Авторами был предложен двухэтапный алгоритм молекулярно-генетического скрининга (таргетная панель из 7 генов с последующим полным экзомным секвенированием) (Заклязьминская Е.В. и др., 2019). Мета-анализ А.Н. Кучер обобщил отечественные и зарубежные данные по взрослым пациентам, определив патогенетически значимые варианты, однако прогностическое значение этих вариантов осталось недостаточно изученным (Кучер А.Н. и др., 2022)

Несмотря на обширную базу исследований у взрослых, в отечественной литературе комплексные работы, посвященные анализу генетической структуры ДКМП и оценке генотип-фенотипических корреляций у детей, до настоящего времени не представлены. Экстраполяция данных, полученных на взрослых когортах, на педиатрическую популяцию не всегда корректна из-за возрастных особенностей ремоделирования миокарда и манифестации симптомов.

Предлагаемые алгоритмы скрининга ориентированы на взрослых и могут быть недостаточно эффективны у детей, где выше доля синдромальных форм и редких вариантов. Кроме того, существующие протоколы затрудняют и пролонгируют диагностический поиск.

Даже в крупных международных исследованиях корреляции между конкретными мутациями и клиническими исходами описаны лишь для ограниченного числа генов. Вопрос о прогностической значимости выявленных вариантов у детей требует дальнейшего углубленного изучения.

Таким образом, актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью восполнить пробел в знаниях о генетической этиологии и клинических особенностях течения ДКМП у детей в российской популяции. Отсутствие систематизированных данных диктует потребность в обобщении мирового опыта и анализе собственных наблюдений для оптимизации алгоритмов семейного кардиологического скрининга и разработки персонализированного подхода к ведению пациентов педиатрического профиля с ДКМП.

Цель исследования

Выявить клинико-генетические взаимосвязи у российских детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии для оптимизации диагностических и терапевтических стратегий.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать особенности фенотипа детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии и клиническое течение болезни, в том числе на основе ретроспективного анализа историй болезни.
2. Определить спектр и относительные частоты вариантов генома, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования, ответственных за развитие кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у российских детей.
3. Оценить корреляции генотипа и клинических проявлений у детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии.
4. Оптимизировать диагностический алгоритм для российских детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии, включая алгоритм семейного скрининга, а также предложить стратегию ведения пациентов.

Научная новизна

Впервые в отечественной педиатрической практике проведен комплексный анализ генетической структуры ДКМП у детей на основе высокопроизводительного секвенирования. Определен спектр каузальных нуклеотидных вариантов, характерный для детской популяции, и выявлены наиболее частые мутации, обуславливающие развитие заболевания в российской когорте пациентов. Описаны новые генетические варианты, ответственные за развитие ДКМП.

Установлены новые генотип-фенотипические взаимосвязи у детей с ДКМП. Выявлены возраст-специфичные особенности манифестации заболевания и темпов прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от типа генетического нарушения (мутации в генах саркомера, цитоскелета, ядерной мембраны). Продемонстрировано, что определенные генотипы ассоциированы с более высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и раннего формирования дилатации левого желудочка именно в детском возрасте.

Впервые на детской когорте проведена оценка прогностической значимости отдельных генетических вариантов в отношении риска внезапной сердечной смерти, необходимости трансплантации сердца и темпов снижения сократительной функции миокарда. Полученные данные дополняют представления о патогенезе заболевания и позволяют стратифицировать пациентов на группы риска на доклиническом этапе.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и практическая значимость исследования определяется его вкладом в понимание генетической природы ДКМП у детей и совершенствование подходов к ведению таких

пациентов. Теоретическая значимость работы заключается в расширении современных представлений об этиологии и патогенезе заболевания: полученные данные о спектре патогенных вариантов и генотип-фенотипических взаимосвязях у детей углубляют понимание механизмов ремоделирования миокарда и клинического полиморфизма ДКМП в педиатрической популяции. Выявленные закономерности, отличающиеся от таковых у взрослых, дополняют фундаментальные знания о возрастных особенностях экспрессии генов и течении наследственных кардиомиопатий, а также служат теоретической базой для дальнейших эпидемиологических и популяционных исследований в Российской Федерации.

Практическая значимость работы состоит в разработке и внедрении в клиническую практику оптимизированного алгоритма молекулярно-генетической диагностики детей с ДКМП, что позволяет повысить эффективность выявления этиологического фактора и сократить время диагностического поиска. Предложенные практические рекомендации по каскадному семейному скринингу, адаптированные для педиатрической службы, обеспечивают своевременное выявление бессимптомных носителей патогенных вариантов среди родственников и открывают возможности для раннего начала терапии.

Кроме того, определены прогностические критерии, позволяющие стратифицировать пациентов по степени риска развития неблагоприятных исходов, включая внезапную сердечную смерть и необходимость трансплантации сердца, что обосновывает персонализированный подход к наблюдению и лечению. Полученные данные дополняют представления о патогенезе заболевания и позволяют стратифицировать пациентов на группы риска на доклиническом этапе.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в клиническую практику кардиологического отделения, а также в работу лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и отделение медицинской генетики, в работу кардиологического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой».

Методология и методы исследования

В рамках настоящего исследования проведены поиск, анализ и систематизация отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных ДКМП у детей, в том числе, спектру генетических вариантов, патогенезу, клиническому течению и генотип-фенотипическим корреляциям при ДКМП.

Методологическую основу исследования составил ретроспективно-проспективный анализ клинических данных, полученных на базе кардиологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В рамках данного одноцентрового ретроспективно-проспективного аналитического когортного исследования была сформирована когорта пациентов детского возраста с верифицированным диагнозом ДКМП, которые проходили лечение с 2015 года по 2025 год. В

данную работу включено 250 детей, у 196 из которых установлен первичный характер ДКМП, а 54 после получения результата молекулярно-генетического исследования были исключены из исследования.

Для решения поставленных задач был использован комплекс методов исследования, включающий клинико-анамнестический анализ (оценка жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, родословной), инструментальные методы (эхокардиография с оценкой морфофункциональных параметров сердца по критериям Z-score, электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ), а также молекулярно-генетические методы. Молекулярно-генетическое обследование проводилось методом высокопроизводительного секвенирования (ВПС) с использованием таргетной панели, включающей целевые участки генов, мутации в которых обуславливают развитие ДКМП, с последующим секвенированием полного экзома в случае невыявления каузальных вариантов на первом этапе. Патогенность выявленных вариантов определялась на основе международных баз данных и критериев American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Верификацию выявленных мутаций проводили при помощи секвенирования по Сенгеру. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Применялись методы описательной статистики, сравнительного анализа (критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Хи-квадрат), корреляционный анализ, а также методы оценки выживаемости Каплана-Майера для анализа исходов. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клиническое течение ДКМП у детей определяется генотипом: варианты в генах тонкого филамента саркомера (*TPM1, ACTC1*) ассоциированы с ранним дебютом, выраженной сердечной недостаточностью и более низкой 10-летней выживаемостью; варианты в генах толстого филамента (*MYH7* и др.) - с благоприятным течением и частым сочетанием с некомпактным миокардом.
2. Независимые предикторы неблагоприятного исхода (летальный исход или трансплантация сердца): высокий уровень NT-proBNP, выраженная дилатация левого желудочка и левого предсердия, низкая фракция выброса, а также желудочковая тахикардия высоких градаций.
3. Молекулярно-генетическое исследование (NGS) позволяет верифицировать причину ДКМП у 78% российских детей. Доминируют саркомерные гены, наиболее частые - *MYH7, TPM1, TNNT2, TTN* и *ACTC1*. Выявлены также варианты в генах Z-диска, цитоскелетных генах, а также олигогенные формы.
4. Каскадный семейный скрининг подтверждает наследственный характер ДКМП в трети случаев; доля *de novo* мутаций составляет 20%, варьируя в зависимости от гена. У части родственников выявлены альтернативные фенотипы КМП, что указывает на вариабельную

экспрессивность.

5. Определены генотип-специфические маркеры: для *TTN*-обусловленной ДКМП - поздняя манифестация и синусовая тахикардия; для *NEXN* - брадикардия и хороший ответ на терапию; для *PLN* - быстрое прогрессирование фиброза миокарда и рефрактерная сердечная недостаточность.
6. Разработанные алгоритмы молекулярно-генетической диагностики и семейного скрининга, учитывающие возрастные и генотип-фенотипические особенности, повышают эффективность выявления этиологии ДКМП, позволяют диагностировать бессимптомных носителей и стратифицировать риск неблагоприятных исходов.

Степень достоверности результатов

Диагностика клинической картины ДКМП, а также определение спектра и относительных частот аллелей генов, ответственных за развитие заболевания, основывается на современных стандартизированных подходах, которые обсуждаются и принято в отечественной и зарубежной литературе.

Результаты настоящего исследования соответствуют поставленной цели и задачам, подтверждаются достаточным числом пациентов (n=196). Обработка и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных статистических методов анализа, что позволяет считать их статистически значимыми и достоверными.

Апробация работы

Ключевые результаты и основные положения, изложенные в диссертации, были неоднократно представлены научному сообществу и обсуждены на ряде ведущих российских и международных конференций, в том числе: на Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Сперанские чтения-2024» (Москва, 2024), на I Всероссийском форуме с международным участием «Здоровья детей - национальный приоритет России» (Филатовские чтения 2024, Москва, 2024), на VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Осенние Филатовские чтения 2025 - важные вопросы детского здоровья» (Москва, 2025), на Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2025» (Москва, 2025), на Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения-2025» (Москва, 2025), а также на II Конгрессе с международным участием «Генетика и сердце» (Москва, 2026).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов, 6 тезисов и 1 клинический пример в зарубежном журнале.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в анализе отечественной и зарубежной литературы, определении цели и задач исследования, разработке плана и дизайна исследования, ведении пациентов в проспективной части работы и ретроспективный анализ, работе с биологическим материалом, в изучении медицинской документации и ее статистической обработке, участии в научно-практических конференциях с докладами о результатах исследования, а также в подготовке публикация по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах и имеет традиционную структуру, включающую введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы с результатами собственных наблюдений, заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический список содержит 180 наименований, из которых 22 работ принадлежат отечественным авторам, а 158 – зарубежным. Полученные результаты и их анализ наглядно представлены в 19 таблицах и проиллюстрированы 37 рисунками.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол №9 от 28.09.2023г).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор А.П. Фисенко) в кардиологическом отделении (руководитель – д.м.н., профессор Е.Н. Басаргина, и.о. заведующего отделением – к.м.н. Н.А. Сдвигова) и лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра (начальник Медико-генетического центра – д.б.н. К.В. Савостьянов). Лабораторные и инструментальные исследования проводились в централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – д.м.н. Е.Л. Семикина), отделения ультразвуковой диагностики (заведующая отделением – Д.В. Хазыкова), отделении инструментальной диагностики (заведующая отделением – д.м.н. О.В. Кожевникова), отделе лучевой диагностики (заведующий отделом – к.м.н. А.В. Аникин).

Согласно дизайну, в исследование включено 196 детей с ДКМП (Рисунок 1).

I группа (ретроспективная) - 98 пациентов (2015-2023 гг.), II группа (проспективная) - 98 пациентов (2023-2025 гг.). Критерии включения: конечно-диастолический размер левого желудочка ≥2 z-score, фракция выброса левого желудочка <55% по Simpson в дебюте, подтвержденный первичный характер ДКМП (для ретроспективной группы), информированное согласие. Критерии

исключения: вторичное ремоделирование, отсутствие гемодинамических критериев ДКМП, отказ от участия, наличие мутаций в генах, обуславливающих синдромальные формы (для проспективной группы). Проведен анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных исходно, через 1 год и 5 лет.

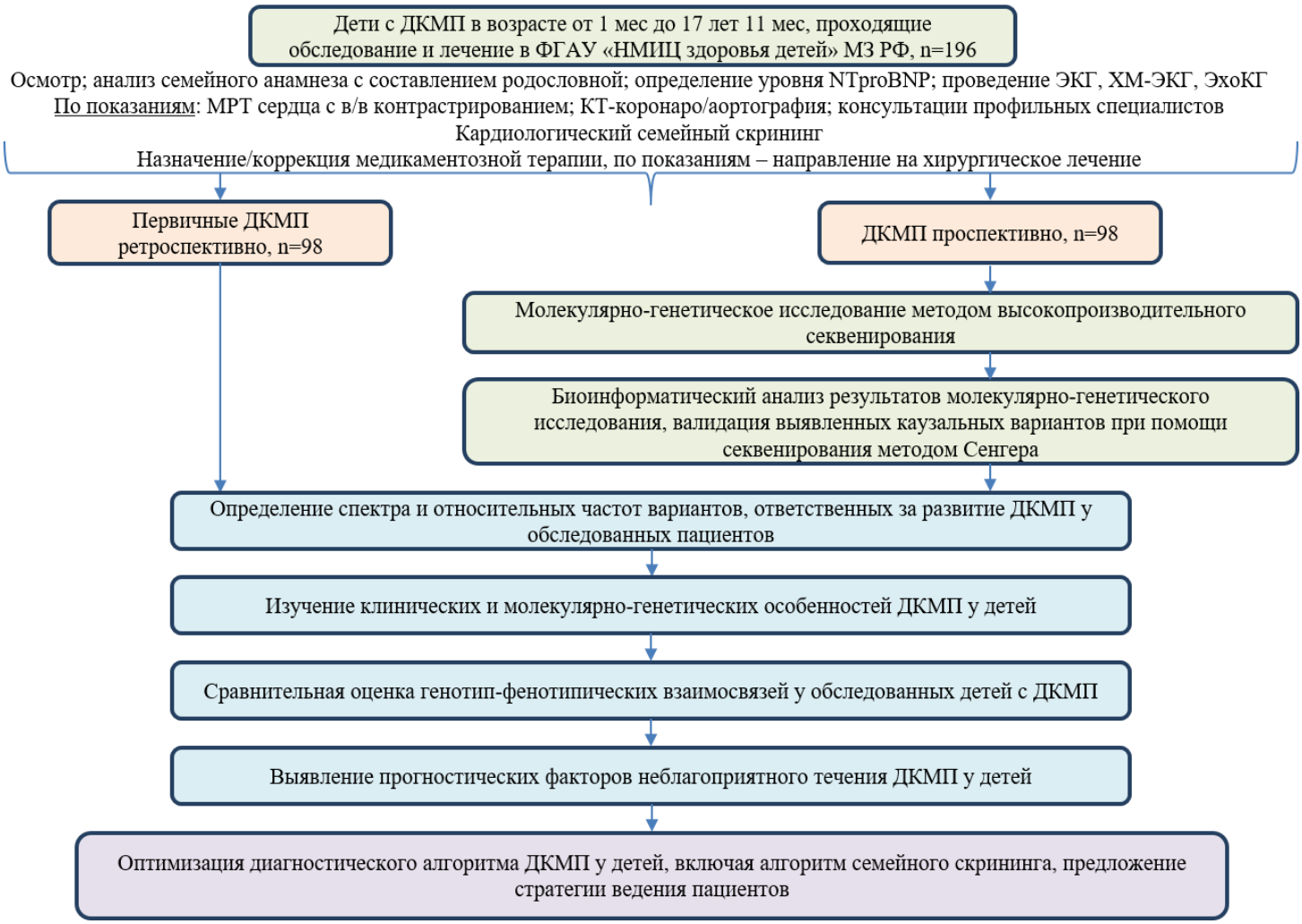


Рисунок 1 – Дизайн исследования: ретроспективно-проспективное нерандомизированное неконтролируемое исследование.

Всем пациентам выполнено комплексное обследование: анализ анамнеза (семейный, возраст дебюта, сопутствующая патология), оценка клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН). Стадию ХСН оценивали по классификации Н.А. Белоконь, функциональный класс - по Ross R.D. (дети до 6 лет) и NYHA (старше 6 лет).

Для оценки антропометрических параметров проведены измерения массы тела и роста ребенка с дальнейшим расчетом антропометрических индексов z-score с помощью программы ВОЗ WHO Anthro/AnthroPlus.

Показатели биохимического анализа крови определяли колориметрически-фотометрическим методом на биохимическом анализаторе UniCelDxC 800 и UniCelDxC 600 (BeckmanCoulter, США),

определение NT-proBNP (верхняя граница нормы 62 пг/мл) - методом иммунохимического исследования с использованием прибора MiniVidas (bioMeriux, Франция).

Поиск нуклеотидных вариантов осуществлялся методов массового параллельного секвенирования (150 случаев – с помощью таргетной панели, включающей в себя все последовательности 419 генов, в том числе некодирующие и фланкирующие области; у остальных пациентов были исследованы таргетные области клинического и полного экзомов в случае невыявления каузального варианта на первом этапе). Все каузальные нуклеотидные варианты были валидированы при помощи секвенирования методом Сенгера на генетическом анализаторе Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Все выявленные варианты были описаны согласно номенклатуре HGMD Professional с учетом принятых рекомендаций.

Эхокардиография на аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США) включала оценку размеров камер, фракции выброса (метод Simpson), z-score параметров, выявление повышенной трабекулярности/некомпактного миокарда (соотношение слоев ≥2:1 - некомпактный миокард, <2 - повышенная трабекулярность).

Регистрировали ЭКГ в 12 отведениях (Mortara ELI 350) и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (Schiller AR4/Oxford Medilog) с определением градации желудочковых аритмий по Lown-Wolf-Ryan.

Рентгенография грудной клетки проведена на установке Italray Clinodigit, оценивался кардиоторакальный индекс (кардиомегалия при индексе >55% у детей до 3 лет и >50% - старше). По показаниям выполняли МРТ сердца с контрастированием для выявления фиброза и некомпактного миокарда 1,5T Optima 450w (General Electric, США).

Все дополнительные лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические исследования пациентам с ДКМП проводились по показаниям, ввиду жалоб или наличия клинической картины сопутствующего заболевания, с целью диагностики коморбидного состояния.

Пациенты получали стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН у детей (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА)/комбинированный препарат АРА + ингибитор неприлизина, бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, по показаниям - сердечные гликозиды, диуретики, селективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа).

Статистическая обработка выполнена с использованием программы StatTech v.4.12.1. Нормальность распределения проверяли по критериям Шапиро-Уилка (n<50) или Колмогорова-Смирнова (n>50). Данные представлены как M±SD (95% ДИ) при нормальном распределении или Me (Q1-Q3) - при отсутствии нормальности. Категориальные переменные - в виде частот и процентов. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проведено с помощью U-критерия Манна-Уитни, сравнение долей - по критерию χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми

при $p < 0,05$.

Для прогнозирования бинарного исхода использовали логистическую регрессию (критерий Хосмера-Лемешова, коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка). Сравнение ROC-кривых - тест Делонга. Качество модели оценивали по площади под ROC-кривой (AUC) с расчетом порогового значения по индексу Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика исследуемых больных

В исследование включено 196 детей с верифицированным диагнозом ДКМП. Распределение по полу: мальчики - 108 (55,1%), девочки - 88 (44,9%), соотношение 1,2:1. Медиана возраста манифестации заболевания составила 3 месяца (1;12). У большинства пациентов ДКМП выявлена на первом году жизни. Пренатальная диагностика (кардиомегалия) зарегистрирована у 16 детей (8,2%). У 55 пациентов (28,1%) изменения со стороны сердца впервые обнаружены на фоне интеркуррентных инфекций, что указывает на возможную роль внешних факторов в реализации генетической предрасположенности.

Медиана продолжительности наблюдения составила 52,5 месяца (26,8;83,5). Конечные точки (летальный исход или трансплантация сердца) достигнуты у 18 пациентов (9,2%): трансплантация сердца выполнена 7 детям (3,5%), летальный исход наступил в 11 случаях (5,6%). Промежуточные события зафиксированы у 12 пациентов (6,1%): пластика/протезирование митрального клапана – у 7 (3,5%), имплантация кардиовертера-дефибриллятора – у 3 (1,5%), имплантация LVAD – у 2 (1%).

Всего у 196 пациентов выявлено 203 нуклеотидных варианта (Рисунок 2). Каузальные варианты обнаружены у 78,4% обследованных. У 3% пациентов (n=6) диагностирована олигогенная форма заболевания. После уточняющего анализа доля патогенных (P) вариантов составила до 41% (n=84), LP-вариантов - до 32% (n=64), а доля VUS снизилась до 27% (n=55) (n=19).

Анализ выявил доминирование саркомерных генов - 72,9% (n=148). Наиболее частой причиной ДКМП оказались варианты в гене *MYH7* - 40,8% (n=83). Далее следовали: *TPM1* - 10,3% (n=21), *TNNT2* - 7,4% (n=15), *TTN* - 6,9% (n=14), *ACTC1* - 5,4% (n=11), *TNNC1* - 2,5% (n=5). Варианты в генах Z-диска составили 11,3% (n=23): *NEXN* - 5,4% (n=11), *ACTN2* - 3,45% (n=7), *MYPN* - 1,48% (n=3), *BAG3* - 0,99% (n=2). Гены цитоскелета (*FLNC, VCL*) - 2,5% (n=5). Редкие варианты (гены ионных каналов, ядерных белков, десмосом, саркоплазматического ретикулума) - 5,9% (n=12). В 5 случаях имело место сочетание вариантов в двух генах, в 1 - сочетание двух наследственных заболеваний (*MYH7*-обусловленной ДКМП и *ABCC6*-обусловленной идиопатической артериальной кальцификации).

Преобладали миссенс-замены - 80,8% (n=164). Делеции - 9,4% (n=19), нонсенс-мутации - 4,9% (n=10), дупликации и сплайсинг-варианты - по 2,5% (n=5 каждый).

У носителей вариантов в генах тонкого филамента саркомера (*ACTC1, TNNC1, TNNI3, TNNT2,*

TPM1) зарегистрированы статистически значимо более высокие уровни NT-proBNP (p=0,002), выраженная дилатация левых камер сердца (p=0,001) и более низкая фракция выброса (p=0,012) по сравнению с другими группами.

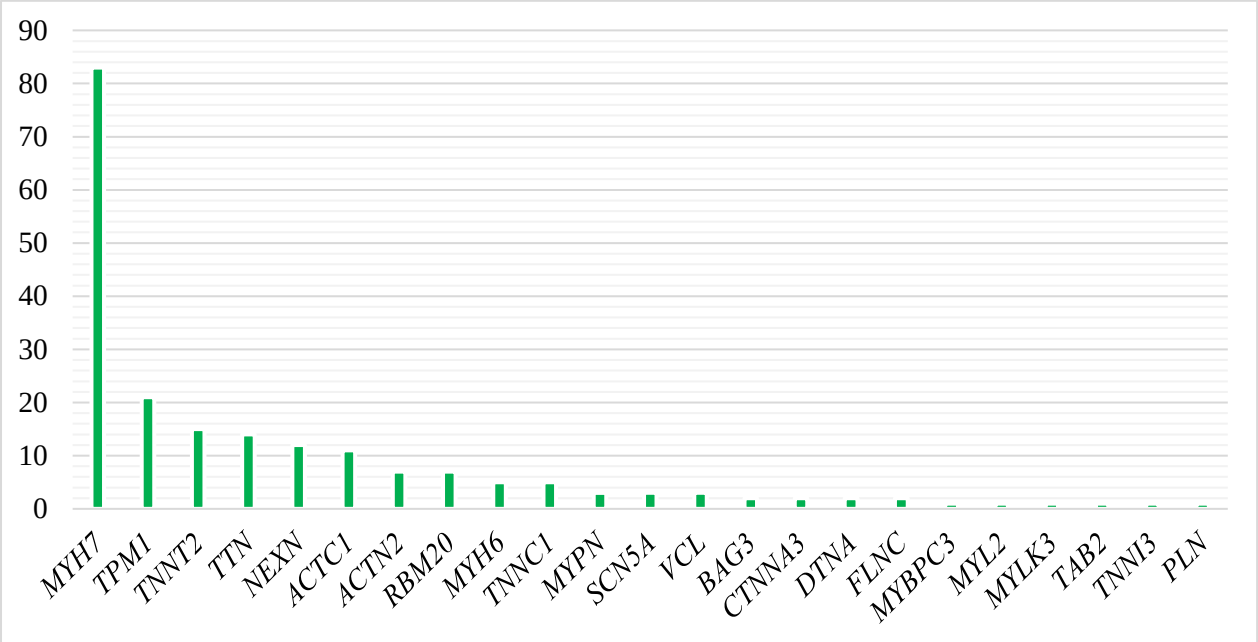


Рисунок 2 - Распределение обследованных случаев ДКМП у российских детей в соответствии с генетическими первопричинами

У трети пациентов, преимущественно при мутациях в генах *MYH7, TNNT2, TPM1* и *TTN*, дилатационное ремоделирование сочеталось с некомпактным миокардом или повышенной трабекулярностью. Сочетание ДКМП с врожденным пороком сердца выявлено у 18 пациентов (9,2%), чаще всего с ДМПП (4%), ОАП (2,5%) и ДМЖП (2%). Радикальная коррекция ВПС проведена 9 пациентам (4,5%).

Нарушения ритма и проводимости: у носителей вариантов в генах тонкого филамента чаще регистрировались желудочковые аритмии высоких градаций. Варианты в гене *NEXN* ассоциировались с брадикардией (58,3% случаев), в гене *TTN* – с синусовой тахикардией (75%).

Наиболее неблагоприятный прогноз отмечен у носителей вариантов в генах тонкого филамента (Рисунок 3): 5-летняя выживаемость - 95,1%, 10-летняя - 80%. В этой группе зафиксирована наибольшая смертность (20% за 10 лет), большинство трансплантаций сердца (3 из 7), летальных исходов (6 из 11), имплантаций КВД (1 из 3) и LVAD (2 из 2). У пациентов с вариантами в генах толстого филамента 5- и 10-летняя выживаемость составила по 97,6%; в группе Z-диска – 93,3%; в группе *TTN* – 91,7%; у остальных пациентов – 100% за 10 лет.

Многофакторный анализ позволил выявить независимые предикторы неблагоприятного исхода. К ним относятся: уровень NT-proBNP в дебюте ≥ 1453 пг/мл (AUC=0,832), z-score конечно-диастолического размера левого желудочка > 4,97 (AUC=0,695), z-score левого предсердия > 3,31 (AUC=0,767), фракция выброса левого желудочка ≤ 36% (AUC=0,695), а также наличие

желудочковой тахикардии 5-й градации по Lown (p=0,015). Возраст манифестации значимым предиктором не являлся. Построенная логистическая регрессионная модель (AUC=0,832, p<0,001) (Таблица 1) позволила предложить пороговые значения для стратификации риска: низкий риск – P<0,375, промежуточный – 0,375≤P<0,466, высокий – P≥0,466.

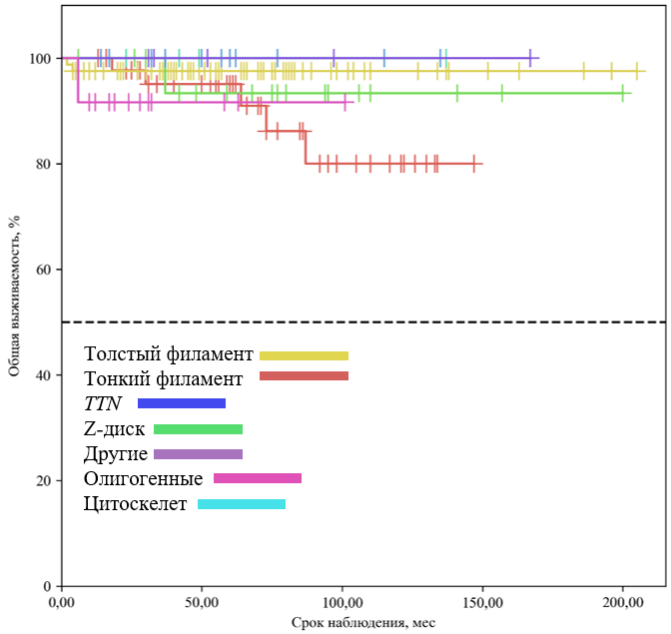


Рисунок 3 - Кривая общей выживаемости в зависимости от функционального вклада экспрессируемых белков в различные компоненты кардиомиоцитов

Таблица 1 - Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления летального исхода

Предикторы	Нескорректированное ОШ		Скорректированное ОШ	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Исходный уровень NT-proBNP	1,000; 1,000 – 1,000	0,002*	1,000; 1,000 – 1,000	0,026*
Z-score ЛЖ	1,380; 1,019 – 1,870	0,038*	0,862; 0,542 – 1,372	0,531
ФВ	0,944; 0,893 – 0,998	0,042*	0,969; 0,902 – 1,042	0,401
Z-score ЛП	1,881; 1,219 – 2,901	0,004*	1,686; 0,939 – 3,025	0,080

Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с *MYH7*-обусловленной ДКМП

Медиана возраста дебюта - 2 месяца [0;7] (Таблица 2). Пренатально выявлено 15% случаев. Семейный характер - 41,9%. *De novo* варианты - 15%. В 3,8% случаев ДКМП сочеталась с миопатией.

В дебюте преобладал II функциональный класс хронической сердечной недостаточности (62,5%). Медиана NT-proBNP составляла 571,3 пг/мл, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – 38,5%, z-score конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ – 3,27, z-score левого предсердия (ЛП) – 2,27. Некомпактный миокард выявлен у 47,5% пациентов, повышенная трабекулярность – у 42,5%.

Желудочковая тахикардия зарегистрирована лишь в 1,2% случаев. Трансплантация сердца потребовалась 1,2% пациентов. 5- и 10-летняя выживаемость оказалась одинаковой – 97,4%.

Таблица 2 - Общие клинические характеристики детей с *MYH7*-обусловленной ДКМП

Характеристика	**Показатель**
Мужской пол, n (%)	42 (52,5%)
Возраст дебюта, мес (Me [IQR 25;75])	2 [0;7]
Выявлено внутриутробно, n (%)	12 (15%)
Семейный характер заболевания, n (%)	31 (38,8%)
Миопатия, n (%)	3 (3,8%)
ВПС, n (%)	7 (8,8%)
Клинические характеристики дебюта КМП	
Функциональный класс (ФК) I ХСН, n (%)	13 (16,2%)
ФК II ХСН, n (%)	50 (62,5%)
ФК III ХСН, n (%)	13 (16,2%)
ФК IV ХСН, n (%)	4 (5%)
Лабораторно-инструментальные параметры в дебюте КМП	
NTproBNP, пг/мл (Me [IQR])	571,3 [131,9;2172,3]
ФВ ЛЖ, % (Me [IQR])	38,5 [36;41]
Z-score ЛЖ (Me [IQR])	3,27 [2,9;3,7]
Z-score ЛП (Me [IQR])	2,27 [1,7;3,7]
НМ, n (%)	38 (47,5%)
ПТ, n (%)	34 (42,5%)
ЖТ, n (%)	1 (1,2%)
Клинические события	
Синкопе, n (%)	3 (3,8%)
Трансплантация сердца, n (%)	1 (1,2%)
Пластика митрального клапана, n (%)	2 (2,5%)
Протезирование митрального клапана, n (%)	3 (3,8%)
Летальный исход, n (%)	2 (2,5%)
5-летняя выживаемость, % (95% ДИ)	97,4 (90-99,3)
10-летняя выживаемость, % (95% ДИ)	97,4 (90-99,3)
Продолжительность наблюдения, мес (Me [IQR])	53 [35;83]

На фоне проводимой терапии ХСН отмечена положительная динамика: медиана NT-proBNP снизилась до 186,1 пг/мл через 1 год и до 115 пг/мл через 5 лет. Z-score КДР ЛЖ нормализовался с 3,27 до 1,97 (1 год) и 1,42 (5 лет). ФВ повысилась с 38,5% до 47% (1 год) и затем до 43,5% (5 лет). Z-score ЛП уменьшился с 2,27 до 2,02 через 1 год, однако к 5-му году вновь несколько увеличился – до 2,19.

При анализе спектра мутаций наиболее часто изменения локализовались в экзонах 7, 22 и 23. Мажорный вариант *c.602T>C* (экзон 7) выявлен у 8 неродственных пациентов (9,6%). Вторым по

частоте стал вариант *c.2678C>T* (экзон 22) – 6%. Из 60 уникальных мутаций 40 (66,6%) являются новыми, ранее не описанными в литературе. Установлены генотип-фенотипические корреляции: варианты в экзонах 5 и 19–23 ассоциировались с более резистентным к терапии течением. Летальные исходы (2,5%) зарегистрированы при вариантах *c.445G>A* (экзон 5) и *c.2647G>A* (экзон 22).

Отдельно проанализирована группа из 8 пациентов с мажорным вариантом *c.602T>C*. Несмотря на ранний дебют (медиана 3 месяца), течение заболевания оказалось достаточно доброкачественным: у 87,5% детей изменения выявлены при профилактическом осмотре; II функциональный класс ХСН отмечен у 75%, III – у 25%. Признаки повышенной трабекулярности наблюдались в 100% случаев. Семейный характер подтвержден у 50% пациентов. Исходная медиана NT-proBNP составляла 362,9 пг/мл, через 5 лет снизилась до 65,7 пг/мл. ФВ ЛЖ увеличилась с 43% до 54% за 5 лет. Исключение составил один пациент, у которого дополнительно были выявлены варианты в генах *MYPN* и *SCN5A*; у него отмечено тяжелое течение, и в возрасте 14,5 лет потребовалась трансплантация сердца.

Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с ДКМП, обусловленной вариантами в генах тонкого филамента саркомера

Среди пациентов с мутациями в генах тонкого филамента наиболее многочисленной оказалась группа *TPM1* (n=21). Медиана возраста дебюта в этой группе составила 3 месяца [1;5]. Семейный характер заболевания подтвержден у 33,3% обследованных семей, а доля *de novo* вариантов достигла 60%. В дебюте II функциональный класс ХСН имели 66,7% детей, III класс - 28,6%, IV класс - 4,8%. Исходная медиана NT-proBNP составляла 2021 пг/мл и снизилась до 263 пг/мл через 5 лет. ФВ ЛЖ исходно равнялась 27±9,2% и повысилась до 45±14% к 5-му году. Z-score КДР ЛЖ уменьшился с 4,14±1,5 до 2,2±1,7, тогда как z-score ЛП оставался стабильно повышенным (с 3,2 до 2,6). Повышенная трабекулярность миокарда выявлена у 80% пациентов. Желудочковая тахикардия зарегистрирована в 19%, феномен WPW – в 33%. Трансплантация сердца потребовалась 4,8% пациентов. Пятилетняя выживаемость достигла 84,3%, десятилетняя – 76,7%.

У пациентов *TNNT2* (n=14) медиана дебюта составила 4 месяца. Повышенная трабекулярность встречалась в 64,3% случаев, желудочковые аритмии высоких градаций – у 14,3%. Трансплантация сердца проведена 7,1%. Десятилетняя выживаемость – 83,3%.

У пациентов с мутациями в гене *ACTC1* (n=10) медиана дебюта – 4,5 месяца. Трансплантация сердца – 10%, десятилетняя выживаемость – 66,7%.

Группа *TNNC1* (n=4) характеризовалась наиболее ранним дебютом (медиана 2,5 месяца). Желудочковые нарушения ритма носили только доброкачественный характер (единичные экстрасистолы).

Статистически значимых различий в лабораторно-инструментальных параметрах между группами тонкого филамента выявлено не было, что, вероятно, связано с малой численностью

некоторых подгрупп. Важно отметить, что полного восстановления функции миокарда не достигнуто ни в одной из групп.

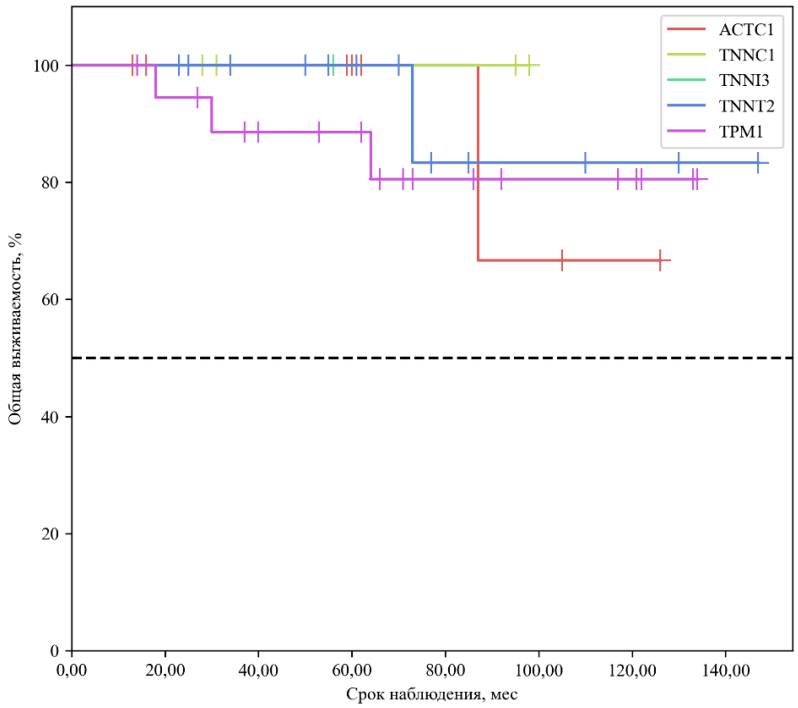


Рисунок 4 - Кривая выживаемости пациентов с ДКМП, обусловленной вариантами в генах тонкого филамента саркомера

Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с *TTN*-обусловленной ДКМП.

TTN-обусловленная ДКМП (n=14 пациентов, из них 12 с изолированными вариантами) имела ряд характерных особенностей. Прежде всего, это более поздняя манифестация: медиана возраста дебюта составила 57 месяцев [17,2;155,5]. В дебюте II функциональный класс ХСН отмечен у 58,3% пациентов. Медиана NT-proBNP - 770,7 пг/мл, фракция выброса левого желудочка - 30,7±11,6%, z-score КДР ЛЖ - 3,2 [2,4;3,8], z-score ЛП - 2,6 [2,2;3,1]. Повышенная трабекулярность миокарда визуализировалась у всех пациентов (100%). Синусовая тахикардия зарегистрирована в 70% случаев (p=0,005 по сравнению с другими группами). Желудочковые аритмии высоких градаций – у 20%. Десятилетняя выживаемость - 91,7%.

Спектр вариантов в гене *TTN* включал преимущественно усекающие мутации (нонсенс, делеции со сдвигом рамки считывания, сплайсинг-варианты).

Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с z-диск-обусловленной ДКМП.

Группа пациентов с вариантами в генах Z-диска объединила 23 ребенка: *NEXN* – 11, *ACTN2* – 7, *MYPN* – 3, *BAG3* – 2. Медиана возраста дебюта составила 3 месяца [1,5;12]. В дебюте II функциональный класс ХСН имели 82,7% пациентов. Медиана NT-proBNP - 1462 пг/мл, ФВ ЛЖ –

41,5%, z-score КДР ЛЖ – 2,88, z-score ЛП – 1,83. Некомпактный миокард выявлен у 17,4% детей.

Брадикардия зарегистрирована в 47,8% случаев, желудочковые аритмии высоких градаций – в 13%. На фоне проводимой терапии у 94% пациентов достигнута нормализация размеров левого желудочка (z-score КДР ЛЖ 0,7) и сократительной способности (ФВ 57,5%). Семейный характер заболевания подтвержден в 26% случаев.

Десятилетняя выживаемость в группе Z-диска составила 93,3%. Единственный летальный исход зарегистрирован при делеции *c.1949_1951del* в гене *NEXN*. Трансплантация сердца потребовалась одному пациенту с вариантом *c.367C>T* в гене *BAG3*.

Общая характеристика семейной формы ДКМП

Каскадный семейный скрининг проведен в 184 семьях. *De novo* варианты идентифицированы у 37 пациентов (20%). Семейная форма ДКМП подтверждена у 66 пациентов из 55 семей (33,7% от общего числа). Верификация диагноза: на основании анамнеза (40%, включая 9 летальных исходов у родителей) и по результатам обследования родственников (60%). У родителей из 52 семей выявлено носительство каузальных вариантов без клинических проявлений. Члены 40 семей обследованы частично или отказались от тестирования.

В большинстве семей пробандом выступал ребенок (43,9%, n=29). В 16,7% наблюдений (n=11) обследование ребенка стало следствием впервые диагностированного заболевания у родителя, что подчеркивает необходимость всестороннего семейного скрининга.

Совпадение фенотипа кардиомиопатии у родителя и ребенка наблюдалось более чем в 70% случаев. У остальных родственников первой линии выявлялись иные варианты ремоделирования: некомпактный миокард без дисфункции (16%, n=9) и гипертрофический фенотип (2%, n=1), что свидетельствует о вариабельной экспрессивности патогенных вариантов.

Оптимизация алгоритма диагностики с включением каскадного семейного скрининга

На основании полученных результатов был разработан оптимизированный алгоритм молекулярно-генетической диагностики с включением каскадного семейного скрининга (Рисунок 5):

Алгоритм начинается с верификации клинического диагноза у пробанда (КДР ЛЖ >2 z-score, ФВ <55% после исключения вторичных причин) и проведения медико-генетического консультирования семьи. Затем выполняется молекулярно-генетическое исследование пробанда методом высокопроизводительного секвенирования с использованием таргетной панели из 40 генов, обуславливающих развитие ДКМП. При выявлении патогенного или вероятно патогенного варианта осуществляется переход к каскадному семейному скринингу. В случае обнаружения варианта с неопределенной клинической значимостью проводится анализ семейной сегрегации и углубленный поиск дополнительной информации. При отрицательном результате первичного тестирования рекомендуется расширение до экзомного или геномного секвенирования и параллельное исключение других наследственных заболеваний.

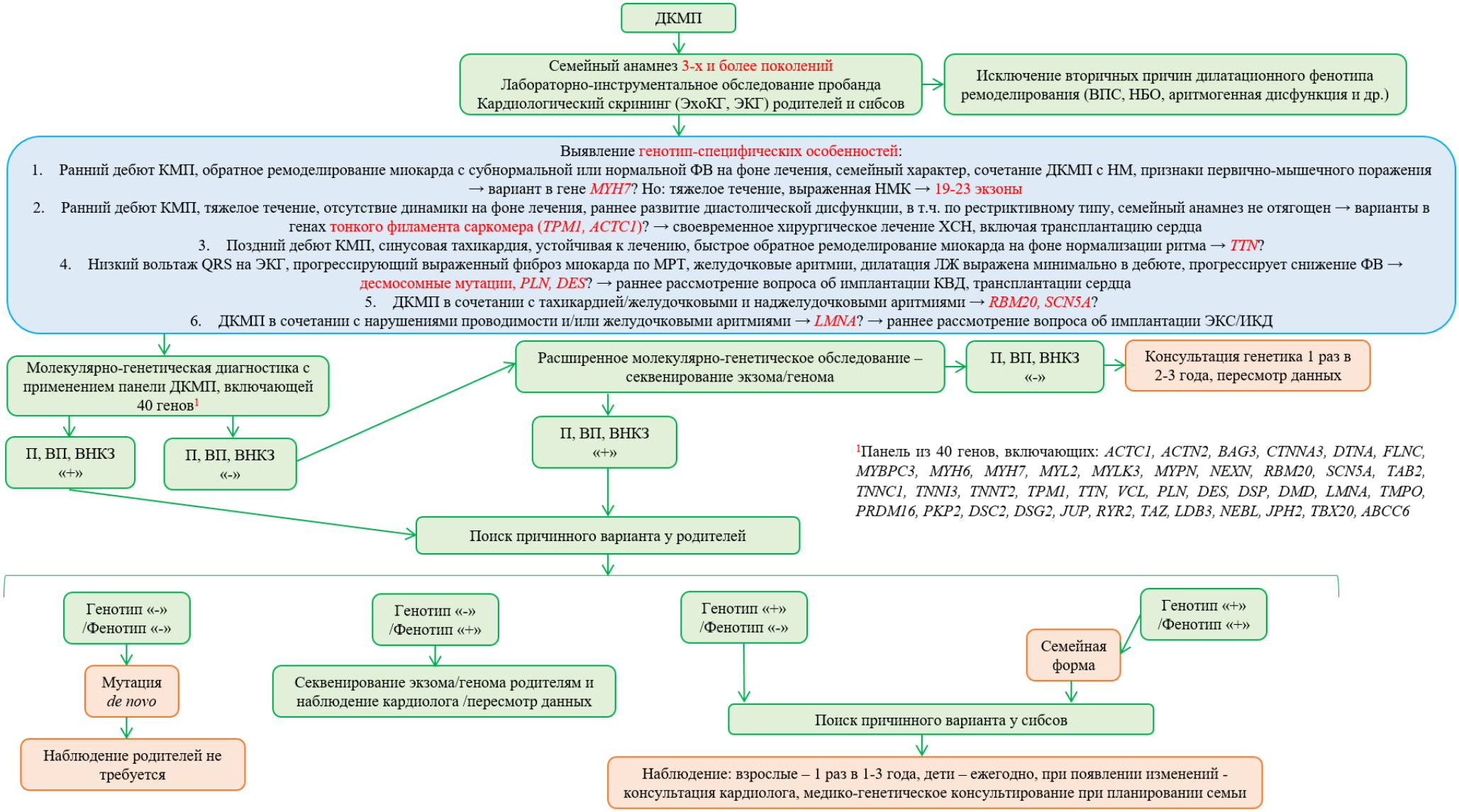


Рисунок 5 - Оптимизированный алгоритм диагностики с включением каскадного семейного скрининга

Каскадный семейный скрининг для родственников первой линии (родители, сибсы, дети) включает таргетное генетическое тестирование на выявленный вариант (секвенирование по Сенгеру) и полное клинико-инструментальное обследование (эхокардиография, электрокардиография, при наличии симптомов – суточное мониторирование ЭКГ и определение уровня NT-proBNP). Для *de novo* вариантов достаточно однократного обследования родителей, тогда как сибсы подлежат клиническому скринингу с периодичностью 1 раз в 3–5 лет.

Тактика ведения определяется генетическим и клиническим статусом. Носители патогенного варианта с фенотипическими проявлениями подлежат диспансерному наблюдению не реже одного раза в 12 месяцев с контролем эхокардиографии, ЭКГ и NT-proBNP, а также получают патогенетическую терапию хронической сердечной недостаточности. Бессимптомные носители наблюдаются с периодичностью 1 раз в 1–3 года (дети – ежегодно). Родственники, не являющиеся носителями варианта, но имеющие фенотипические проявления, нуждаются в расширенном генетическом поиске. При отказе от генетического тестирования ограничиваются клиническим наблюдением каждые 3–5 лет.

В алгоритме предусмотрены генотип-специфические рекомендации. Для носителей мутаций в генах тонкого филамента (*TPM1, ACTC1, TNNT2, TNNC1, TNNI3*), характеризующихся крайне тяжелым течением, рекомендуется наблюдение каждые 3 месяца и своевременное направление на хирургическое лечение ХСН. При *TTN*-обусловленной ДКМП (синусовая тахикардия, быстрое обратное ремоделирование) акцент делается на контроле ритма с проведением суточного мониторирования ЭКГ 2 раза в год. Для *MYH7*-обусловленной ДКМП (относительно благоприятное течение, частое сочетание с некомпактным миокардом) необходима оценка диастолической функции и неврологический осмотр. При вариантах в гене *PLN* (прогрессирующий фиброз, желудочковые аритмии, низкий вольтаж QRS) показаны ежегодная магнитно-резонансная томография сердца и раннее рассмотрение имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Организационное обеспечение реализации алгоритма предполагает создание регистра пациентов с ДКМП, междисциплинарное взаимодействие кардиологов, генетиков, педиатров и неврологов, а также регулярное информирование семей. Предложенный персонализированный подход позволяет повысить эффективность выявления причины заболевания, обеспечить раннюю диагностику бессимптомных носителей среди родственников, стратифицировать риск неблагоприятных исходов и, в конечном итоге, улучшить долгосрочный прогноз для пациентов с ДКМП и членов их семей.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение заболевания у пациентов с вариантами в генах тонкого филамента саркомера (преимущественно за счет *TPM1* и *ACTC1*) характеризуется: ранним дебютом (медиана 3,75 мес), высоким уровнем NT-proBNP (медиана 1721 пг/мл), выраженной дилатацией левого желудочка (z-score КДР ЛЖ 3,58) и низкой фракцией выброса (30,5%); 5-летней выживаемостью - 95,1%, 10-

летней - 80%. Пациенты с вариантами в генах толстого филамента (*MYH7* и других) характерно более благоприятное течение заболевания с 10-летней выживаемостью 97,6% и частым сочетанием ДКМП с некомпактным миокардом (47,5%).

2. Установлены независимые предикторы неблагоприятного исхода (летального исхода или трансплантации сердца) у детей с ДКМП: уровень NT-proBNP при первичном обследовании ≥ 1453 пг/мл (AUC=0,832), z-score КДР ЛЖ > 4,97 (AUC=0,695), z-score ЛП > 3,31 (AUC=0,767), фракция выброса левого желудочка ≤ 36% (AUC=0,695) и наличие желудочковой тахикардии 5-й градации по Lown (p=0,015). Многофакторный анализ подтвердил NT-proBNP как независимый предиктор неблагоприятного исхода (AOR 1,000; 95% ДИ 1,000–1,000; p=0,026).
3. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с дальнейшей валидацией выявленных вариантов методом Сенгера позволило верифицировать генетическую этиологию кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у 78% обследованных российских детей. Установлено доминирование каузальных вариантов в генах саркомерных белков (72,9% всех выявленных мутаций), среди которых наиболее частыми являются *MYH7* (40,8%), *TPM1* (10,3%), *TNNT2* (7,4%), *TTN* (6,9%) и *ACTC1* (5,4%). Варианты в генах Z-диска (*NEXN*, *ACTN2*, *MYPN*, *BAG3*) составили 11,3%, цитоскелетных генов - 2,5%, а редкие варианты (ядерные, ионных каналов, десмосом) - 5,9%. Олигогенное наследование выявлено у 3% пациентов.
4. Каскадный семейный скрининг подтвердил наследственный характер заболевания в 33,7% случаях, доля *de novo* мутаций составила 20% и варьировала в зависимости от гена (от 15% для *MYH7* до 60% для *TPM1*). В 16,7% семей обследование ребенка стало следствием впервые выявленной кардиомиопатии у родителя. Альтернативные фенотипы кардиомиопатии (гипертрофический, некомпактный миокард без дисфункции) выявлены у 16% родственников первой степени и свидетельствуют о вариабельной экспрессивности патогенных вариантов.
5. Определены специфические клинические маркеры для отдельных генотипов: для *TTN*-обусловленной ДКМП - поздняя манифестация (медиана 57 мес), синусовая тахикардия (70%) и признаки повышенной трабекулярности миокарда (100%); для вариантов в гене *NEXN* – брадикардия (58,3%) и благоприятный ответ на терапию с нормализацией размеров левого желудочка у 94% пациентов; для вариантов в гене *PLN* - быстрое прогрессирование фиброза миокарда с развитием рефрактерной к терапии сердечной недостаточности, требующей имплантации устройств вспомогательного кровообращения.
6. Разработанные и оптимизированные алгоритмы молекулярно-генетической диагностики и каскадного семейного скрининга, учитывающие возрастные особенности манифестации, спектр выявленных генов и генотип-фенотипические корреляции, позволяют повысить эффективность выявления этиологического фактора ДКМП у детей, обеспечить раннюю диагностику

бессимптомных носителей среди родственников и своевременно стратифицировать риск неблагоприятных исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с установленным диагнозом кардиомиопатии с дилатационным фенотипом (критерии: КДР ЛЖ >2 z-score, ФВ ЛЖ <55% по Simpson при исключении вторичных причин) рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования методом высокопроизводительного секвенирования с использованием таргетной панели, включающей 40 генов, обуславливающих развитие ДКМП (*ACTC1, ACTN2, BAG3, CTNNA3, DTNA, FLNC, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYLK3, MYPN, NEXN, RBM20, SCN5A, TAB2, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, VCL, PLN, DES, DSP, DMD, LMNA, TMPO, PRDM16, PKP2, DSC2, DSG2, JUP, RYR2, TAZ, LDB3, NEBL, JPH2, TBX20, ABCC6*).
2. При интерпретации результатов генетического тестирования необходимо учитывать выявленные генотип-фенотипические взаимосвязи:
   - Выявление патогенных вариантов в генах тонкого филамента саркомера (*TPM1, TNNT2, ACTC1, TNNC1*) ассоциировано с высоким риском неблагоприятного течения и требует более частого динамического наблюдения (не реже 1 раза в 6 месяцев) с обязательным контролем ЭхоКГ, ЭКГ и уровня NT-proBNP.
   - При обнаружении вариантов в гене *TTN* следует обращать внимание на наличие синусовой тахикардии и признаков повышенной трабекулярности миокарда, что может служить дополнительными диагностическими маркерами.
   - У пациентов с вариантами в гене *NEXN* прогноз относительно благоприятный, возможна нормализация размеров левого желудочка на фоне терапии, однако требуется наблюдение в связи с риском брадиаритмий.
   - Выявление вариантов в генах с высоким аритмическим риском (*LMNA, PLN, FLNC, RBM20*) диктует необходимость регулярного (не реже 1 раза в год) суточного мониторирования ЭКГ и рассмотрения вопроса о ранней имплантации кардиовертера-дефибриллятора при появлении желудочковых нарушений высоких градаций или снижении ФВ <35%.
3. Для стратификации риска неблагоприятного исхода (летальный исход или трансплантация сердца в течение 10 лет) у детей с ДКМП рекомендуется использовать следующие пороговые значения, полученные при первичном обследовании: уровень NT-proBNP ≥ 1453 пг/мл, z-score КДР ЛЖ > 4,97, z-score ЛП > 3,31, ФВ ЛЖ ≤ 36%, а также наличие желудочковой тахикардии. Пациенты, имеющие указанные факторы риска, подлежат наиболее тщательному наблюдению и своевременному направлению в Центры третьего уровня.
4. Каскадный семейный скрининг является обязательным компонентом ведения пациентов с ДКМП и должен проводиться по следующему алгоритму:

- После выявления у пробанда патогенного или вероятно патогенного варианта всем родственникам первой линии (родители, сибсы, дети) проводится таргетное генетическое тестирование на данный вариант в сочетании с клинико-инструментальным обследованием (ЭхоКГ, ЭКГ, при наличии симптомов или аритмий - ХМ-ЭКГ и NT-proBNP).
- Если у пробанда вариант не обнаружен или выявлен ВНКЗ, всем родственникам первой линии проводится полное клинико-инструментальное обследование. При выявлении у родственника фенотипических признаков ДКМП или пограничных изменений ему рекомендуется расширенное генетическое тестирование (ВПС-панель или экзомное секвенирование).
- Бессимптомные носители патогенных вариантов подлежат динамическому наблюдению: для детей – ежегодно, для взрослых – не реже 1 раза в 3 года (или чаще при наличии факторов риска) с обязательным проведением ЭхоКГ и ЭКГ. Для генов с высоким аритмическим риском частота наблюдения увеличивается и включает СМ-ЭКГ.
- Родителям пробанда с *de novo* вариантом достаточно однократного клинического обследования; сибсы подлежат клиническому скринингу с периодичностью 1 раз в 3-5 лет.

5. При достижении нормальных размеров и функции левого желудочка у пациентов с генетически детерминированной ДКМП необходимо продолжить динамическое наблюдение и лечение в связи с возможной поздней манифестации аритмий и декомпенсации ХСН при низком комплаенсе.
6. Медико-генетическое консультирование семей с ДКМП должно проводиться на всех этапах диагностики и наблюдения, включая разъяснение характера наследования, рисков для родственников, возможностей пренатальной диагностики и профилактики, а также психологическую поддержку. Целесообразно создание регистров семей с наследственными кардиомиопатиями для координации скрининга и долгосрочного наблюдения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бурыкина Ю.С., Жарова О.П., Сильнова И.В., Басаргина Е.Н., Давыдова Ю.И., Пахомов А.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Описание кардиомиопатии с дилатационным фенотипом, обусловленной патогенным вариантом *c.602T>C* в гене *MYH7*, у восьми неродственных российских детей. Детские болезни сердца и сосудов. 2025; 22 (3): 159-170.**
2. **Бурыкина Ю.С., Жарова О.П., Гандаева Л.А., Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Демьянов Д.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Клинико-генетические характеристики кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у 196 российских детей. Одноцентровое исследование. Медицинская генетика. 2025;24(12):16-27.**
3. **Бурыкина Ю.С., Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Глоба О.В., Куренков А.Л., Жанин И.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Одноцентровое исследование клинико-генетических характеристик дилатационного фенотипа кардиомиопатии, обусловленной вариантами**

в гене *MYH7*, у 80 неродственных детей. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2025;6(4):195-208.

4. Бурыкина Ю.С., Жарова О.П. Семейная форма кардиомиопатии с дилатационным фенотипом. Российский педиатрический журнал. 2023;23(S1):14-15.
5. Бурыкина Ю.С., Жарова О.П. Семейная форма кардиомиопатии с дилатационным фенотипом. Российский педиатрический журнал. 2023;26(S5):16-17.
6. Бурыкина Ю.С., Жарова О.П. Значение семейного кардиологического скрининга: пример семьи с дилатационным фенотипом кардиомиопатии с двумя вариантами генома. Российский педиатрический журнал. 2024;27(S1):20.
7. Бурыкина Ю.С., Жарова О.П. Кардиомиопатии с генетически детерминированным дилатационным фенотипом у детей. Российский педиатрический журнал. 2025;28(4S):16-17.
8. Бурыкина Ю.С., Жарова О.П. Z-диск-обусловленная кардиомиопатия с дилатационным фенотипом у детей. Российский педиатрический журнал. 2025;28(5S):19.
9. Burykina Y, Chudakova D, Zharova O, Basargina E, Silnova I, Sdvigova N, Gandaeva L, Davydova Y, Kaverina V, Zhanin I, Pushkov A, Fisenko A, Savostyanov K. A Unique Case of a Child with Two Rare Hereditary Diseases: Familial Dilated Cardiomyopathy and Arterial Calcification. Int J Mol Sci. 2025;26(12): 5900.
10. Бурыкина Ю.С., Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Ю., Сильнова И.В., Пушков А.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В. Тотальный фиброз миокарда у девочки с семейной *PLN*-обусловленной кардиомиопатией с дилатационным фенотипом. «От расшифровки генома – к клинической практике»: сб. тезисов; сост. Л.О.Минушкина – М.: ФГБУ ДПО «ЦГМА», 2026. – 100 с. – стр. 9-10