На правах рукописи

Каверина Валентина Геннадьевна

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДИОМИОПАТИЙ В СТРУКТУРЕ RAS-ПАТИЙ У 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, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Садыкова Динара Ильгизаровна

Доктор медицинских наук, руководитель Института персонализированной терапии и профилактики 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

Кардиомиопатии (КМП) занимают особое место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости детского возраста вследствие тяжелого инвалидизирующего течения и неблагоприятного прогноза. Популяционные исследования разных стран оценивают частоту КМП у детей около 1 случая на 100 000 человек (Lipshultz S.E. et al, 2019). В сравнении с взрослой популяцией, детские КМП крайне гетерогенны по этиологии (Timmermans P. et al, 2020). С 2006-2007 гг. этиологическими факторами развития КМП у детей признаются мутации в генах сигнального пути RAS/миоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) (Elliott P.M., 2014; Maron B.J., 2006), обуславливающие врожденные мультисистемные нарушения развития – RAS-патии. Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) встречается у 60-90% пациентов с RAS-патиями (Lioncino M. et al, 2022; Rauen K.A., 2022). Гипертрофическая КМП (ГКМП) является наиболее частым типом КМП (около 20% случаев), в ряде клинических отчетов имеется информация о формировании дилатационной КМП (ДКМП) (Dhandapany P.S. et al, 2008; Cowan J.R., 2020), рестриктивной КМП (РКМП) (Surkova E. et al, 2020), повышенной трабекулярности миокарда (ПТ) (Комиссарова С.М. и соавт., 2020).

Внедрение в рутинную клиническую практику технологий высокопроизводительного секвенирования привело к увеличению случаев выявления каузальных вариантов в генах пути RAS/MAPK и прогрессу в установлении генотип-фенотипических корреляций. Однако в Российской Федерации в настоящее время отсутствуют данные о частоте различных синдромов RAS-патий, спектре характерных для российской популяции генетических вариантов и их корреляции с клиническими проявлениями, не разработан алгоритм диагностики и мониторинга заболеваний. Таким образом, актуальным вопросом в изучении КМП с дебютом в детском возрасте остается установление закономерностей формирования поражения сердца при различных генетических вариантах RAS-патий, что поможет в оптимизации диагностических и терапевтических подходов.

Степень разработанности темы исследования

Первое упоминание в научной литературе о случае RAS-патии (нейрофиброматоз 1 типа) датируется 1882 г., затем в 1962 г., доктор Жаклин Нунан описала расстройство, которое в последующем было названо «синдромом Нунан» (Albakri A. 2019). В 2001 г. Tartaglia и соавторы идентифицировали *PTPN11* как первый ген-кандидат, связанный с синдромом Нунан (Tartaglia M. et al., 2001). Последующие работы по идентификации генетических дефектов пути RAS/MAPK привели к определению группы RAS-патий (Rauen K.A., 2022).

Последние годы зарубежные исследователи проводят активную работу для уточнения молекулярно-генетических причин, их патогенетических эффектов, а также естественного клинического течения RAS-патий (Bertola D.R. et al., 2020; Calcagni G. et al., 2017; Delogu A.B. et al.,

2022). При этом часть работ сосредоточена исключительно на генетических причинах, в то время как другие – на оценке распространенности, типах КМП и других сердечных проявлениях. Отечественные работы преимущественно представлены отчетами о клинических случаях, самое крупное исследование, опубликованное в 2009 г., включало 37 пациентов с синдромом Нунан и не содержало описания молекулярно-генетических причин развития (Михайлова А.А., 2009).

Цель исследования: установить клинические, гемодинамические и молекулярно-генетические особенности кардиомиопатий у российских детей с синдромами RAS-патий.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинических проявлений, течения и исходов кардиомиопатий у детей с RAS-патиями.

2. Определить спектр и относительные частоты генетических вариантов у российских детей с RAS-патиями.

3. Провести сравнительную оценку взаимосвязи генотипа и клинических проявлений обследуемых детей с RAS-патиями.

4. Разработать алгоритм диагностики детей с кардиомиопатиями в структуре синдромов RAS-патий.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации представлена комплексная оценка особенностей течения и исходов у больных с кардиомиопатиями в структуре RAS-патий. Получены новые данные об отличительных чертах кардиомиопатии при RAS-патиях.

Впервые изучен спектр и относительные частоты генетических вариантов, обусловливающих развитие синдромов RAS-патий на выборке 98 российских детей с поражением сердечно-сосудистой системы. Показано, что патология миокарда чаще формируется у детей с патогенными вариантами генов *BRAF, HRAS, LZTR1, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2* и *SOS1*.

Обнаружены 18 ранее не описанных генетических вариантов, обусловливающих RAS-патии у российских детей с поражением сердечно-сосудистой системы (*c.928A>G, p.T310A* в гене *BRAF*; *c.299T>G, p.V100G; c.842C>T, p.P281L; c.1235G>A, p.R412H; c.1259A>G, Q420R; c.2051T>C, p.I684T* и *c.2100G>T, p.M700I* в гене *LZTR1*; *c.1061A>C, p.K354T* в гене *NF1*; *c.731_778del, p.S244_S259del* и *c.741_776del, p.E248_S259del* в гене *RAF1; c.112A>G, p.T38A; c.214+1G>A* и *c.251C>G, p.A84G* в гене *RIT1*; *c.3061C>G, p.P1021A; c.940_943del, p.Q314Yfs*13; c.643T>C, p.Y215H* и *c.820A>C, p.S274R* в гене *SOS1*) и представлено полное описание их клинических особенностей. Впервые установлены мажорные нуклеотидные варианты – *c.770C>T, p.S257L* в гене *RAF1* и *c.1403C>T, p.T468M* в гене *PTPN11*, обусловливающие RAS-патии, сопровождающиеся патологией сердечно-сосудистой системы у российских детей.

Впервые в Российской Федерации проведено изучение взаимосвязи клинической картины кардиомиопатий с различными генетическими вариантами в генах RAS/MAPK пути. Описана

достоверная связь различных экстракардиальных фенотипических проявлений при различных дефектах генов сигнального пути RAS/MAPK.

Впервые в Российской Федерации проведена оценка эффективности лечения у детей с кардиомиопатиями, обусловленными генетическими вариантами в генах пути RAS/MAPK. Выявлен более высокий процент детей, потребовавших кардиохирургического лечения, среди пациентов с вариантами генов *LZTR1, PTPN11* и *RAF1*.

Впервые в Российской Федерации предложен алгоритм клинической и молекулярно-генетической диагностики у детей с гипертрофическим типом ремоделирования при подозрении на RAS-патию.

Теоретическая и практическая значимость

В результате исследования дана характеристика клинических, возрастных и генетических особенностей российских пациентов с синдромами RAS-патий. Изучены особенности клинического течения и исходов кардиомиопатий в структуре RAS-патий. Охарактеризованы относительные частоты и спектр генетических вариантов, приводящих к развитию кардиомиопатий, в структуре синдромов RAS-патий у детей, проживающих на территории Российской Федерации и наблюдающихся на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Определены взаимосвязи между генетическими вариантами, встречающимися при различных типах кардиомиопатий в структуре RAS-патий, и эффективностью проводимого лечения. Предложен алгоритм диагностики детей с гипертрофическим типом ремоделирования при синдромах RAS-патий.

Внедрение результатов работы в практику

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

Методология и методы исследования

Для решения задач диссертационного исследования проведено одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование. Проанализированы данные историй болезней 121 пациента, поступившего в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с направляющим диагнозом «Кардиомиопатия» и экстракардиальными признаками RAS-патий в период с 2012 по 2024 гг., в возрасте от 1 мес до 17 лет 11 мес.

Из выборки были исключены пациенты без подтверждающих признаков поражения ССС по данным углубленного обследования, 111 пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование. Окончательную выборку составили 98 детей с RAS-патиями, сопрождающимися патологией ССС.

При выполнении работы был осуществлен анализ литературы и современных методов и критериев диагностики кардиомиопатий и RAS-патий, а также современные методы лечения. В ходе работы был проведен анализ данных клинических историй болезни с оценкой анамнеза, данных

физикального обследования с акцентом на выявление характерных экстракардиальных фенотипических признаков RAS-патий и наличия сопутствующей патологии. Лабораторно оценивался уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида. Эхокардиография и электрокардиографические исследования проводились у всех детей по стандартным протоколам.

Всем пациентам выполнено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования: в 37 случаях с применением панели генов, разработанной в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Савостьянов К.В. и д.р., 2017), в 61 случаях – путем секвенирования клинического экзома, в 3 – путем секвенирования полного экзома, и 9 детям исследование было выполнено методом секвенирования по Сэнгеру путем анализа кодирующих и прилегающих интронных областей генов *PTPN11* или *HRAS*. Все описанные генетические варианты были подтверждены с помощью секвенирования по Сэнгеру. Патогенность вариантов, не описанных ранее, определяли при помощи программы Alamut Visual, а также интерпретировали с помощью руководства по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека. Оценку клинической значимости ранее описанных генетических вариантов сверяли с описанием в базе данных HGMD Professional.

Для установления взаимосвязи между тяжестью патологии ССС у пациентов с RAS-патиями в зависимости от генетического варианта за «истинную» конечную точку принимали случаи смерти, кардиохирургического лечения и постановки имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора, за «суррогатную» конечную точку – изменение тяжести ХСН и динамику максимальной толщины межжелудочковой перегородки.

Статистический анализ полученных данных был осуществлен в соответствии с современными методиками с использованием критерия Шапиро – Уилка или критерия Колмогорова – Смирнова (нормальность распределения), Хи-квадрата Пирсона (категориальные признаки) с поправкой Холма, U критерия Манна – Уитни (количественный признак, сравнение 2 групп) критерия Краскелла – Уоллиса (количественный признак, сравнение 3 и более групп), построением кривых Каплана–Майера. Различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Патология миокарда у пациентов с RAS-патиями представлена преимущественно гипертрофическим типом ремоделирования, характеризующимся ранней манифистацией (медиана 0,1 месяц), частым развитием сердечной недостаточности и высокой частотой сочетания с врожденными сердечными структурными аномалиями, среди которых доминируют аномалии строения атриовентрикулярных клапанов и стеноз клапана легочной артерии. Также характерно сочетание с экстракардиальными признаками: деформацией грудной клетки, антимонголоидным разрезом глаз, низкопосаженными диспластичными ушными раковинами, короткой шеей, низким ростом, гепато/спленомегалией, макроцефалией, когнитивными нарушениями, выступающими лобными буграми.

2. Молекулярно-генетический спектр, обусловливающий кардиомиопатии у российских детей с RAS-патиями, характеризуется преобладанием миссенс-вариантов в генах *PTPN11*(29%), *RAF1* (20%), *RIT1* (11%), при этом установлены два мажорных нуклеотидных варианта – *c.770C>T, p.S257L* в гене *RAF1* (10,3% случаев) и *c.1403C>T, p.T468M* в гене *PTPN11(*6,1% случаев). Наличие семейных форм (25,4%) указывает на необходимость медико-генетического консультирования семей с проведением сегрегационного анализа.

3. Тяжесть поражения миокарда, спектр эктракардиальных проявлений и долгосрочный прогноз при RAS-патиях обусловлены генетической причиной. При гипертрофическом фенотипе ремоделирования миокарда превалируют патогенные варианты в генах *PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго), *RAF1, RIT1*, при дилатационном фенотипе – варианты гена *SOS1*. Наболее тяжелый кардиальный фенотип с высокой частотой обструктивных форм гипертрофической кардиомиопатии, диастолической дисфункцией, высоким уровнем NT-proBNP характерен для пациентов с вариантами экзона 7 гена *RAF1*, относительно благоприятное течение гипертрофии миокарда с преобладанием необструктивного ремоделирования ассоциировано с вариантами гена *RIT1*. Выраженные когнитивные нарушения характерны для пациентов с вариантами генов *BRAF, HRAS, SHOC2*, аномалий эктодермы – с вариантами генов *BRAF* и *HRAS*; крипторхизм – с вариантами генов *PTPN11* (синдром Нунан) и *RAF1*.

4. Общая десятилетняя выживаемость составила 96,3%, однако бессобытийная выживаемость значительно ниже (58,5%), что отражает высокую потребность в кардиохирургическом лечении. Наиболее низкие значения бессобытийной выживаемости выявлены у пациентов с вариантами генов *BRAF* (48,6%), *LZTR1* (50%), *PTPN11* (синдром Нунан (58,4%) и синдром Нунан с множественными лентиго (62,4%) и *RAF1* (32,8%).

Степень достоверности результатов

Исследование основывается на современных представлениях о диагностике и ведении пациентов с кардиомиопатиями и RAS-патиями, которые обсуждаются в отечественной и иностранной литературе. Результаты проведенного диссертационного исследования соответствуют поставленным целям и задачам, что подтверждается значительным числом описанных пациентов. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации, подкреплены убедительными фактическими данными. Анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация результатов

Материалы и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на XIX Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (23.11.2022); XII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2022» (08.12.2022); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ORPHA-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (15.11.2023); Научно-практической

конференции «ГЕНЕТИКА ОТ А ДО Я» (15.11.2023); Российском национальном конгрессе кардиологов (28.11.2024); XI Московском городскоом съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (21.10.2025 и 22.10.2025).

Публикации

По результатам диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, из них 4 полнотекстовые статьи в журналах рекомендованных ВАК при Министерстве науки и вышего образования РФ. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2023624593 от 13.12.2023 г. «Электронный ресурс. Пополняемая база данных для изучения кардиомиопатий у детей с RAS-патией».

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в участии на всех этапах исследования: анализе отечественной и зарубежной литературы, формулировке цели и задач, разработке дизайна работы. Автором лично осуществлялось ведение пациентов (проспективная часть) и ретроспективный анализ медицинской документации, подготовка биологического материала, проведение молекулярно-генетических исследований, статистическая обработка данных. Результаты исследования были представлены автором на научно-практических конференциях, а также отражены в публикациях по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Общий объем работы составляет 189 страниц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, двух глав собственных наблюдений с клиническими примерами, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 61 рисунком и включает описание 6 клинических примеров. Список использованной литературы состоит из 210 источников, из них 15 отечественных и 195 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на базе кардиологического отделения (руководитель – д.м.н., проф. Е.Н. Басаргина) и лаборатории геномики Медико-генетического центра (рук. – д.б.н., доцент К.В. Савостьянов) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.П. Фисенко). Лабораторные и инструментальные методы исследования выполнялись на базе лабораторного отдела (рук. – д.м.н., Е.Л. Семикина), отделения ультразвуковой диагностики (рук. – Д.В. Хазыкова), инструментальной диагностики (рук. – д.м.н., О.В. Кожевникова).

Согласно дизайну исследования (Рисунок 1) в рамках одноцентрового когортного ретроспективно-проспективного исследования был обследован 121 ребенок (55 [46,5%] мальчиков и 66 [54,5%] девочек) с направляющем диагнозом «Кардиомиопатия» и фенотипическими проявлениями RAS-патий, ежегодно проходивших обследование и лечение на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

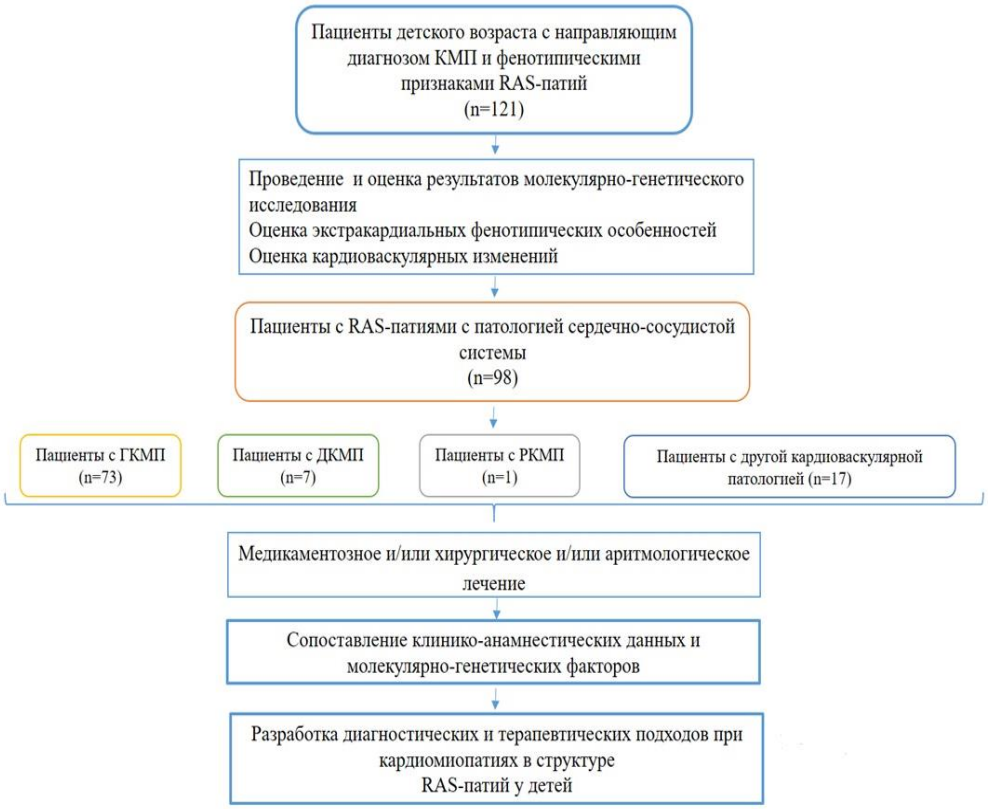


Рисунок 1. Дизайн исследования

Проводилось изучение медицинской документации (выписные эпикризы, амбулаторные карты, протоколы исследований).

Физикальный осмотр проводился с оценкой антропометрических показателей в соответствии со стандартами ВОЗ, путем расчета отклонения индивидуальных показателей SDS (Z-score) от среднего значения для данной популяции, деленного на стандартное отклонение среднего значения для массы тела. Все дети были осмотрены клиническим генетиком для оценки лицевых дисморфий и других особенностей фенотипа. По показаниям проводились консультации смежных специалистов. Диагноз из группы RAS-патий рассматривался при наличии двух и более фенотипических признаков («красных флагов»), адаптированых из работы Zenker M. et al., 2016.

Тяжесть хронической сердечной недостаточности (ХСН) у детей раннего возраста была определена с учетом клинических критериев в соответствии с классификацией, предложенной Н.А. Белоконь, у детей старшего возраста в соответствии с классификацией NYHA.

Лабораторно оценивался уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

По стандартной методике были выполнены ЭКГ, 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ), эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) по принятым отечественным и зарубежным руководствам. Для установления взаимосвязи между тяжестью патологии ССС у пациентов с RAS-патиями в зависимости от генетического варианта за «истинную» конечную точку принимали случаи смерти, кардиохирургического лечения и постановки имплантируемого

кардиовертера-дефибрилятора, за «суррогатную» конечную точку – изменение тяжести ХСН и динамику максимальной толщины межжелудочковой перегородки.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось: в 37 случаях методом высокопроизводительного секвенирования с применением панели из 419 генов, разработанной в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Савостьянов К.В. и соавтр., 2017), в 46 случаях путем секвенирования клинического экзома, в 16 случаях путем секвенирования полного экзома и 12 детям исследование было выполнено методом секвенирования по Сэнгеру путем анализа кодирующих и прилегающих интронных областей генов *PTPN11* и *HRAS*. Найденные минорные варианты исследованных генов с папуляционной частотой менее 0,5% для рецессивных и менее 0,01% для доминантных болезней в соответствии с информационной базой Exome Aggregation Consortium подвергались биоинформатическому анализу и валидации методом двунаправленного секвенирования по Сэнгеру.

В 59 из 97 семей проведён анализ сегрегации нуклеотидного варианта, обнаруженного у пробанда, методом секвенирования по Сэнгеру у обоих родителей.

Патогенность вариантов, не описанных ранее, определяли при помощи программы Alamut Visual, а также с помощью руководства по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека (Рыжкова О.П., и соавтр., 2019). Оценку клинической значимости описанных генетических вариантов сверяли с описанием в базе данных мутаций человека HGMD Professional (http://www.hgmd.cf.ac.uk).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (ООО «Статтех», Россия). Статистический анализ полученных данных был осуществлен в соответствии с современными методиками с использованием критерия Шапиро-Уилка или критерия Колмогорова-Смирнова (нормальность распределения), Хи-квадрата Пирсона (категориальные признаки) с поправкой Холма, U критерия Мана-Уитни (количественный признак, сравнение 2 групп) критерия Краскелла-Уоллиса (количественный признак, сравнение 3 и более групп), построением кривых Каплана-Майера. Различия считали статистически значимыми при величине $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика выборки

Окончательную выборку составили 98 пациентов (46 (46%) мальчики и 52 (54%) девочки) из 97 семей. Медиана возраста на момент первого обращения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России составила 29 (17,5 – 53) месяцев.

Медиана возраста выявления кардиологической патологии составила 0,1 (0,03 – 2) месяцев, у 68 (69,4%) пациентов изменения регистрировались антенатально или в первую неделю жизни (Таблица 1). На момент первого обращения симптомы ХСН имели 78 (79,5%) пациентов, из них у 34 (34,7%) отмечены признаки соответствующие стадии 2Б-3. Повышение лабораторного маркера ХСН NT-

proBNP регистрировалось у 83 (84,6%) обследованных детей, медиана его уровня составила 578,3 (300–3696) пг/мл.

Таблица 1 – Причины проведения кардиологического обследования у детей (n=98)

Причины диагностики	*Всего (%)*
Систолический шум над областью сердца	25 (25,5%)
Общее тяжёлое состояние новорожденного	21 (21,4%)
Диспансерное обследование	17 (17,3%)
Манифестация клинических проявлений ХСН	16 (16,3%)
Кардиомегалия/гипертрофия миокарда антенатально	11 (11.2%)
Интеркуррентное заболевание	7 (7,1%)
Синкопе	1 (1%)

По результатам углубленного кардиологического обследования у 81 (82,6%) пациента диагностирован один из типов КМП (Рисунок 2).



Рисунок 2. Структура типов ремоделирования миокарда (n=81)

В структуре ремоделирования преобладал гипертрофический тип, выявленный у 73 (90,1%) пациентов. Среди них обструктивная форма диагностирована у 45 (61,3%) детей, бивентрикулярная – у 20 (27,4%). Дилатационный тип ремоделирования был выявлен у 7 (8,7%) пациентов, в 4 случаях в сочетании с повышенной трабекулярностью миокарда левого желудочка. Рестриктивный тип ремоделирования выявлен у 1-ого (1,2%) ребенка. Сочетание одного из типов ремоделирования миокарда с врожденными пороками сердца (ВПС) отмечено у 47 (58%) пациентов. Общий спектр ВПС представлен в Таблице 2.

Таблица 2. Спектр ВПС и структурных аномалий среди пациентов с КМП (n=45)

Нозологическая форма	*Всего (%)*
Стеноз клапана легочной артерии	36 (44,4%)
Дефект межпредсердной перегородки	14 (17,2%)
Дефект межжелудочковой перегородки	7 (8,6%)
Гипоплазия аорты	3 (3,7%)
Аномалии строения коронарных артерий	2 (2,5%)
Открытый артериальный проток	1 (1,2%)
Коарктация аорты	1 (1,2%)
Стеноз митрального клапана	1 (1,2%)
Аномалии строения атриовентрикулярных клапанов – дисплазия/миксоматоз митрального клапана – дисплазия/миксоматоз трикуспидального клапана – дисплазия/миксоматоз аортального клапана	41 (50,6%) 37 (45,7%) 5 (6,2%) 3 (3,7%)

В 10 (10,2%) случаях патология ССС была представлена изолированными ВПС: в 9 – стенозом клапана легочной артерии (ЛА), в 1 – двойным отхождением сосудов от правого желудочка. У 7 (7,2%) пациентов, при отсутствии признаков ремоделирования и дисфункции миокарда, были диагностированы нарушения сердечного ритма и проводимости.

Эстракардиальные признаки присутствовали у всех пациентов, структура наиболее часто встречавшихся представлена на Рисунке 3.

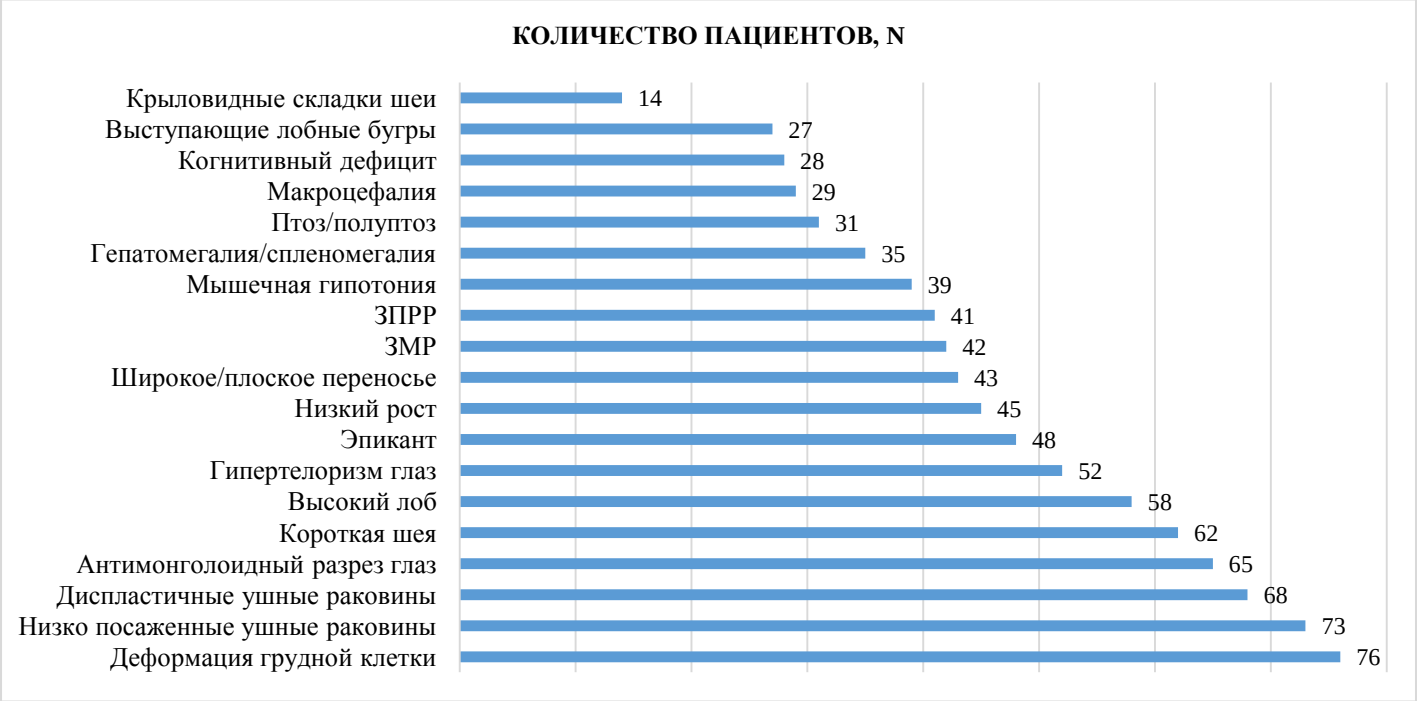


Рисунок 3. Спектр наиболее частых экстракардиальных признаков (n=98). Примечание: ЗПР – задержка психо-речевого развития, ЗМР – задержка моторного развития

В результате молекулярно-генетического исследования был выявлен 61 патогенный, вероятно патогенный вариант, а так же вариантс неизвестной клинической значимостью в 12 генах, мутации в которых были ранее описаны как причина RAS-патий (Рисунок 4).

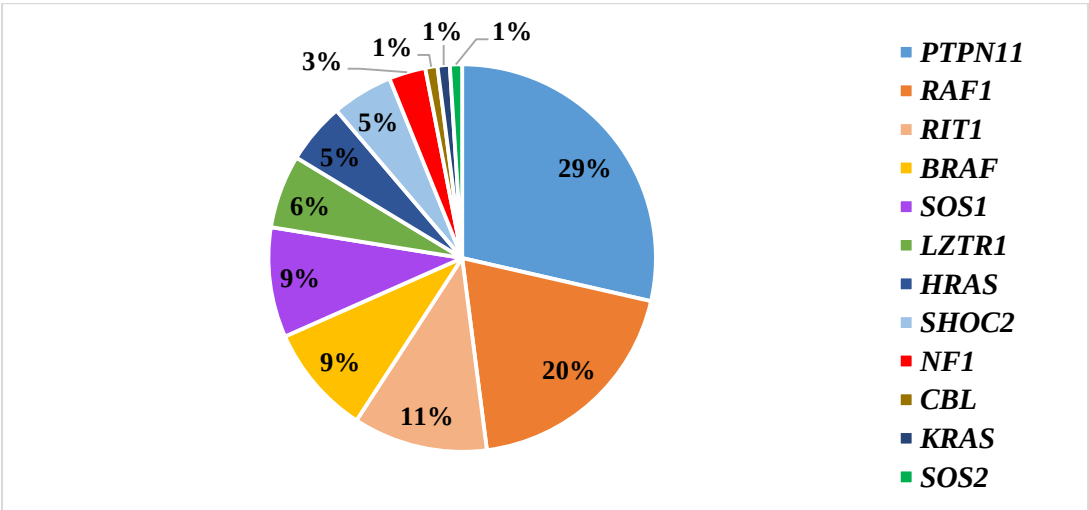


Рисунок 4. Относительные частоты и спектр генов, содержащих каузальные варианты у 98 российских детей с RAS-патиями, сопровождающимися поражением ССС.

18 (29,5%) генетических вариантов ранее не описанных в литературе (Таблица 3).

Таблица 3. Патогенность вариантов, не описанных в литературе ранее

Ген	Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Частота минорного аллеля,% (gnomAD v4.0.0)	Патогенность
BRAF	chr7: 140800414	*c.928A>G*	*p.T310A*	н/д	НКЗ (PM2, PP3, PP4)
CBL	chr11: 119145632	*c.838C>T*	*p.R280W*	0,0036	НКЗ (PM2, PP3)
LZTR1	chr22: 20985876	*c.299T>G*	*p.V100G*	н/д	НКЗ (PM2, PP4)
LZTR1	chr22: 20991678	*c.842C>T*	*p.P281L*	0,0007	П (PS2 PM1, PM2,PP4, PP5)
LZTR1	chr22: 20992879	*c.1235G>A*	*p.R412H*	0,0001	ВП (PM1, PM2, PP4, PP5)
LZTR1	chr22: 21347192	*c.1259A>G*	*Q420R*	0,0002	ВП (PM1, PM2, PP3, PP4)
LZTR1	chr22: 21350143	*c.2051T>C*	*p.I684T*	0.0007	ВП (PM2, PM3, PP3, PP4)
LZTR1	chr22: 20995993	*c.2100G>T*	*p.M700I*	0.0008	НКЗ (PM2, PP3, PP4)
NF1	chr17: 29527612	*c.1061A>C*	*p.K354T*	н/д	ВП (PM2, PM5, PP2, PP3)
RAF1	chr3: 12604193	*c.731_778del*	*p.S244_S259del*	н/д	П (PS2 PM2, PP4, PM4)
RAF1	chr3: 12604195	*c.741_776del*	*p.E248_S259del*	н/д	ВП (PM2 PM6 PM4 PP4)
RIT1	chr1: 155910501	*c.112A>G*	*p.T38A*	н/д	П (PS2 PM2, PM5, PP2, PP3, PP4)
RIT1	chr1: 155910449	*c.214+1G>A*	–	н/д	П (PVS1, PM2, PP4)
RIT1	chr1: 155904489	*c.251C>G*	*p.A84G*	н/д	ВП (PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP4)
SOS1	chr2: 38996942	*c.3061C>G*	*p.P1021A*	н/д	НКЗ (PM2, PP4, BP4)
SOS1	chr2: 39035421	*c.940_943del*	*p.Q314Yfs*13*	н/д	П (PVS1, PM2, PP4)
SOS1	chr2: 39054691	*c.643T>C*	*p.Y215H*	0.002	НКЗ (PM2, PP3, PP4)
SOS1	chr2: 39051188	*c.820A>C*	*p.S274R*	0.0001	ВП (PM1, PM2, PM6 PP4)
Примечание – П – патогенный, ВП – вероятно патогенный, НКЗ – неизвестного клинического значения, н/д – нет данных					

Из числа обнаруженных генетических вариантов 55 (90%) являлись миссенс-вариантами, 3 (4,8%) варианта приводили к делеции одной или нескольких аминокислот без сдвига рамки считывания и 1 (2,2%) – со сдвигом рамки считывания, 2 (3%) варианта нарушали канонический сайт сплайсинга (Рисунок 5). Большинство обнаруженных генетических вариантов относились к патогенным или вероятно патогенным (53 (87%) варианта).

Данные семейного анамнеза были доступны в 82 семьях (83,6% случаев), из которых в 59 случаях проведён анализ сегрегации нуклеотидного варианта методом секвенирования по Сэнгеру у обоих родителей. Наследственный характер заболевания подтверждён в 15 из 59 семей (25,4%).

Нами были установлены мажорные нуклеотидные варианты – *c.770C>T, p.S257L* в гене *RAF1*

(10,3% случаев) и *c.1403C>T, p.T468M* в гене *PTPN11* (6,1% случаев).

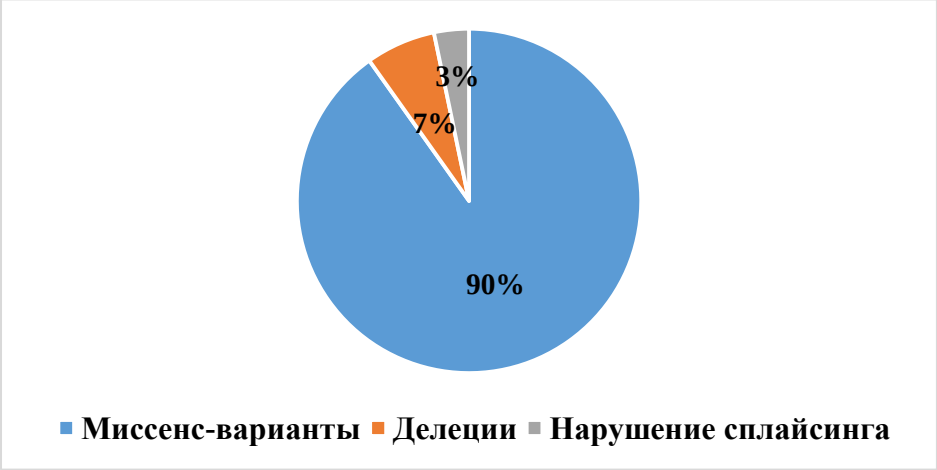


Рисунок 5. Соотношение различных типов генетических вариантов, обнаруженных в генах пути RAS/MAPK, n = 61

Анализ клинических особенностей кардиомиопатий между различными генетическими группами пациентов с RAS-патиями

Статистически значимых различий между медианой возраста дебюта патологи ССС и геном, содержащим каузальный вариант, установить не удалось (p=0,068) (Рисунок 6).

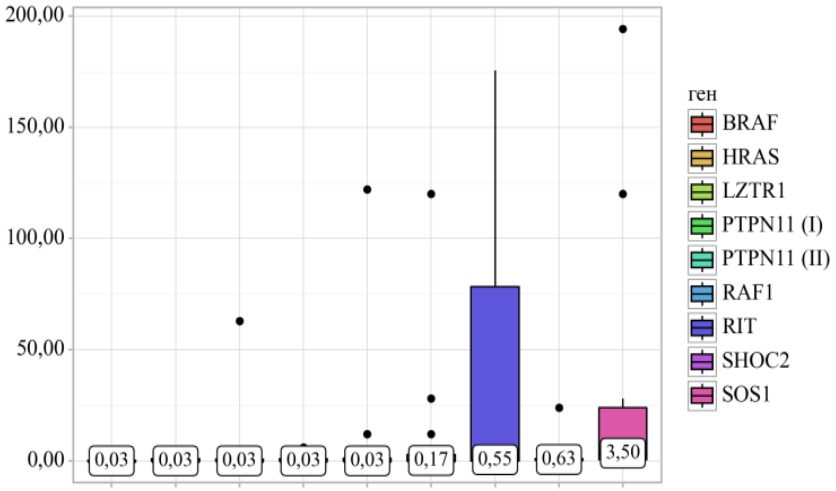


Рисунок 6. Медиана возраста выявления кардиологической патологии в различных генетических группах. Примечание: ** I – синдром Нунан; II – синдром Нунан с множественными лентиго

При оценке типа ремоделирования миокарда было установлено, что гипертрофия миокарда чаще формировалась у пациентов при вариантах в генах *RAF1, RIT1, PTPN11* (связанного с синдром Нунан с множественными лентиго) и *LZTR1*; дилатационный тип ремоделирования преобладал при вариантах гена *SOS1* (p<0,001). При оценке связи между выраженностью симптомов сердечной недостаточности и генетической причиной заболевания нами было установлено, что у пациентов с вариантами в генах *PTPN11* и *RAF1* достоверно чаще отмечались признаки, соответствующие ХСН 2Б или 3 стадии, а при вариантах в других генах – соответствующие 2А или 1 (p=0,004) (Таблица 4). Наиболее высокие значения маркера сердечной недостаточности NT-proBNP выявлены у детей с

вариантами генов *LZTR1, PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго) и *RAF1,* что достигло статистически значимых различий (p<0,001) и представлено на Рисунке 7.

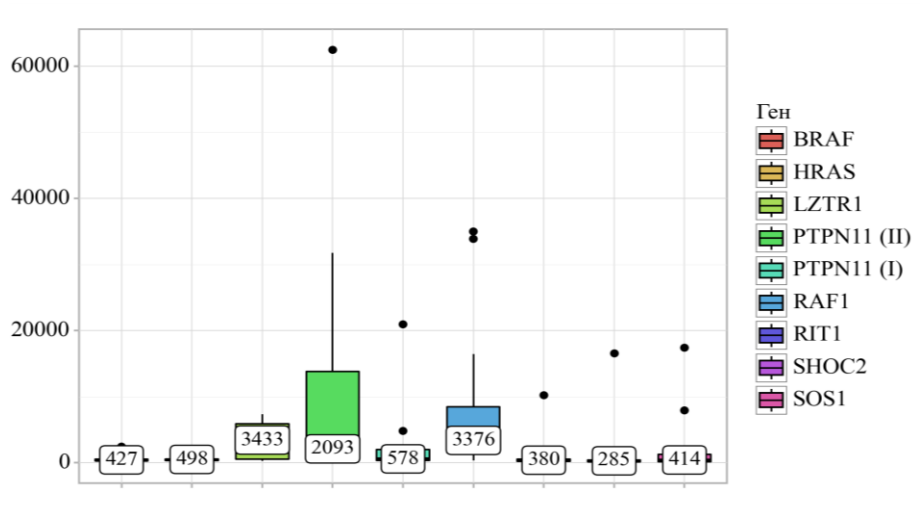


Рисунок 7. Медиана исходного уровня NT-proBNP в зависимости от генетического варианта.

Примечание: ** I – синдром Нунан; II – синдром Нунан с множественными лентиго

Таблица 4. Характеристика пациентов по стадии ХСН в зависимости от выявленного генетического варианта.

Стадия ХСН/Ген	*BRAF*	*CBL*	*HRAS*	*KRAS*	*LZTR1*	*NF1*	*PTPN11 (**I)*	*PTPN11 (**II)*	*RAF1*	*RIT1*	*SHOC2*	*SOS1*	*SOS2*
ХСН 1-й ст.	1 (11,1%)	0 (0%)	3 (60%)	0 (0%)	1 (16,7%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)	2 (22,2%)	0 (0%)
ХСН 2А ст.	7 (77,8%)	1 (100%)	2 (40%)	1 (100%)	3 (50%)	0 (0%)	5 (45,5%)	7 (41,2%)	8 (42,1%)	11 (100%)	2 (40%)	5 (55,6%)	0 (0%)
ХСН 2Б ст.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33,3%)	0 (0%)	5 (45,5%)	9 (52,9%)	5 (26,3%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
ХСН 3-й ст.	1 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)	1 (5,9%)	6 (31,6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22,2%)	1 (100%)
Примечание – ** – I – синдром Нунан; II – синдром Нунан с множественными лентиго													

При оценке исходных эхокардиографических параметров гипертрофического типа установлено, что при наличии вариантов в генах *LZTR1, PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго) и *RAF1* обструктивные формы выявлялись достоверно чаще (p=0,028) в сравнении с другими группами, а систолический градиент давления (ГД) на выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) у пациентов с вариантами в этих генах достоверно чаще составлял > 50 мм рт ст. (p=0,030). При анализе выраженности гипертрофии миокарда большие значения z-score МЖП были характерны для детей с генетическими вариантами в генах *LZTR1, PTPN11* (обе группы) и *RAF1*, а z-score ЗСЛЖ был выше в группах *LZTR1* и *RAF1*. Аномалии строения митрального клапана были более характерны для детей с вариантами в генах *PTPN11* (обе группы) и *RAF1* (p=0,025).

Число пациентов в каждой группе, медиана возраста манифестации заболевания и медиана возраста на момент включения в исследование, соотношение по полу и результаты статистического анализа исходных параметров ЭХО-КГ представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Сравнительная характеристика параметров ЭХО-КГ при гипертрофическом типе ремоделирования миокарда в зависимости от генетической причины заболевания, n=73.

Основные параметры ЭХО-КГ/Ген	*BRAF*	*HRAS*	*KRAS*	*LZTR1*	*PTPN11 (**I)*	*PTPN11 (**II)*	*RAF1*	*RIT1*	*SHOC2*	*SOS1*	*SOS2*	*p*
Соотношение по полу, М:Ж	2:4	1:1	1:0	2:2	4:3	6:10	12:7	4:7	0:1	2:3	1:0	0,931
Возраст первичной диагностики, Me (IQR)	0,03 (0,03; 0,05)	0,03 (0,03; 1)	0,03 (0,03; 0,03)	0,03 (0,03; 0,76)	0,03 (0,03; 0,95)	0,03 (0,03; 1,12)	0,17 (0,03; 2,88)	0,55 (0,03; 78,2)	0,63 (0,63; 0,63)	3,5 (0,6; 24)	0,03 (0,03; 0,03)	0,068
Возраст исходного ЭХО-КГ, Me (IQR)	9,5 (6,5; 29,5)	13 (9; 18)	10 (10; 10)	8,5 (4,3; 48)	10 (4,5; 56)	13 (3; 49,8)	11,5 (7,5; 45,3)	78 (10,5; 134,5)	15 (10; 18)	21 (5,5; 65,8)	6 (6; 6)	0,802
ЛП Z-score, Me (IQR)	2,2 (1,96; 3)	1,7 (1,7; 1,7)	0,8 (0,8; 0,8)	2,8 (1,9; 3,6)	2,9 (0,57; 3,5)	2,5 (1,8; 2,8)	3,05 (2,42; 3,52)	1,48 (1,04; 2,08)	2,7 (2,7; 2,7)	1,5 (1,5; 1,9)	3,2 (3,2; 3,2)	0,087
ПП Z-score, Me (IQR)	2,45 (1,9; 3,1)	2,2 (1,65; 2,2)	0,5 (0,5; 0,5)	1,53 (1,53; 2,4)	2,34 (1,05; 2,34)	1,51 (1,1; 2,58)	2,6 (2,12; 3,72)	2,04 (1,34; 2,5)	2,87 (2,87; 2,87)	1,55 (1,5; 2,2)	3 (3; 3)	0,063
ПСПЖ мм, Me (IQR)	3,2 (2; 4,1)	3,3 (3; 3,4)	4 (4; 4)	3,2 (3; 3,8)	3,5 (3,05; 4,4)	3,6 (3; 5,3)	3,8 (3; 4,8)	3,25 (2,9; 3,9)	3 (3; 3)	3 (3; 3,8)	8 (8; 8)	0,354
Z-score ЛЖ, Me (IQR)	-1,5 (-2,2; 0,7)	-0,4 (-0,9; 0,16)	-0,6 (-0,6; -0,6)	-2 (-2,3; -1,6)	-2,16 (-3,1; -0,4)	-1,91 (-2,2; -0,63)	-2,53 (-3; -1,4)	-0,96 (-2,2; -0,6)	0,78 (0,78; 0,78)	-1,2 (-1,2; -0,5)	-4,69 (-4,69; -4,69)	0,368
Диастолическая дисфункция, абс. (%)	2 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	4 (57,1%)	5 (31,2%)	14 (73,7%)	3 (27,2%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (100%)	**0,032***
Z-score МЖП, Me (IQR)	3,55 (2,6; 4,4)	2,2 (2,1; 2,3)	2 (2; 2)	4,02 (3,6; 4,5)	4,56 (3,4; 7)	4,64 (3,9; 5,4)	3,9 (3,1; 4,9)	2,85 (2,2; 3,5)	2,7 (2,7; 2,7)	3,7 (2,6; 5,6)	5,18 (5,18; 5,18)	0,077
Z-score ЗСЛЖ, Me (IQR)	1,8 (0,4; 3,1)	2,95 (2,9; 3,02)	2,3 (2,2; 2,3)	2,42 (1,92; 2,94)	4 (1,35; 5,1)	2,04 (1,1; 2,7)	3,2 (2,1; 4,8)	2,09 (1,43; 2,8)	2,1 (2,1; 2,1)	2 (1,8; 2)	6,54 (6,54; 6,54)	0,452
Обструкция ВОЛЖ	3 (50,0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	4 (57,1%)	11 (68,8%)	17 (89,5%)	3 (27,3%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (100%)	**0,028***
Систолический ГД ВОЛЖ мм рт ст, Me (IQR)	54 (35; 68)	–	–	76,5 (48; 113,3)	86 (69; 100)	77 (30,5; 108,8)	52 (32,8; 72,5)	32,5 (31,5; 37)	–	64,5 (47,3; 81,8)	57 (57; 57)	–
SAM-феномен, абс. (%)	2 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	5 (62,5%)	8 (50%)	16 (84,2%)	4 (36,3%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (100%)	**0,036***

Примечание – * – значения статистически значимые ($p < 0,05$), Используемый метод: критерии Краскела – Уоллиса и Хи-квадрат Пирсона; ** – I – синдром Нунан; II – синдром Нунан с множественными лентиго; ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка, ГД – градиент давления, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый жедудочек, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка

Анализ течения кардиомиопатий у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах.

Всем пациентам при первичной госпитализации была подобрана медикаментозная терапия в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями по лечению ХСН у детей и/или антиаритмическая терапия, соответствующая степени тяжести и типу поражения ССС.

Медиана срока наблюдения составила 27 (16,5-38) месяцев и в различных группах достоверно не различалась (p = 0,173) (Рисунок 8).

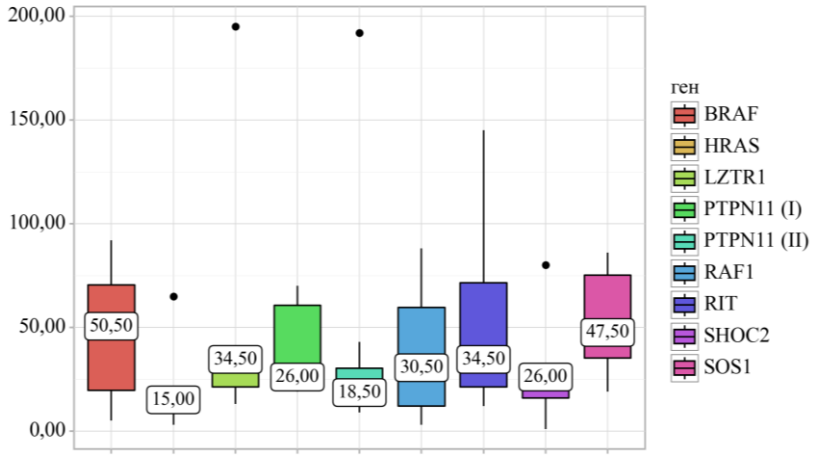


Рисунок 8. Медиана срока наблюдения пациентов с RAS-патиями, обусловленными различными генетическими причинами.

За период наблюдения увеличение выраженности симптомов ХСН отмечено у 33 (34%) пациентов, преимущественно с вариантами в генах *RAF1* (10 пациентов), *PTPN11*, обуславливающих синдром Нунан с множественными лентиго (7 пациентов) и синдромом Нунан (6 пациентов), *LZTR1* (4 пациента), *BRAF* (4 пациента) (p = 0,220). Среди пациентов с вариантами в гене *SOS1* и *SHOC2* не было случаев нарастания симптомов ХСН.

При анализе динамики ремоделирования гипертрофического типа чаще отмечены случаи стабилизации гипертрофии миокарда (n = 30, 41,1%), реже – прогрессирования (n = 28, 38,4%) и развития обратного ремоделирования (n = 15, 20,5%). Достоверно чаще абсолютный и относительный регресс гипертрофии миокарда регистрировался при вариантах гена *RIT1,* прогрессирование – при вариантах генов *LZTR1* и *RAF1* (p = 0,003, p*RAF1 – RIT1* = 0,020)

Анализ событий и исходов у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах

У 36 (36,7%) пациентов было зафиксировано одно из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым были отнесены летальный исход или потребность проведения оперативного лечения. По причине обструктивной формы ГКМП в 22 (30,1%, из 73 пациентов с ГКМП) случаях была выполнена септальная миоэктомия. Медиана возраста септальной миоэктомии составила 37,2 (15 – 78) месяца. Наибольшее число случаев септальной миоэктомии зафиксировано в группах пациентов с вариантами генов *LZTR1, PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго) и *RAF1* (100%, 4

пациента; 37,5%, 6 пациентов; 42,1%, 8 пациентов соответственно). При контрольном обследовании у всех больных отмечено значимое снижение систолического ГД ВОЛЖ (Рисунок 9), разрешение митральной недостаточности и отсутствие SAM-феномена. Снижение уровня NT-proBNP отмечено в большинстве случаев и достигло статистичеки значимой разницы для пациентов с вариантами гена *PTPN11*, связанного с синдромом Нунан с множественными лентиго (p=0,043). (Рисунок 10).

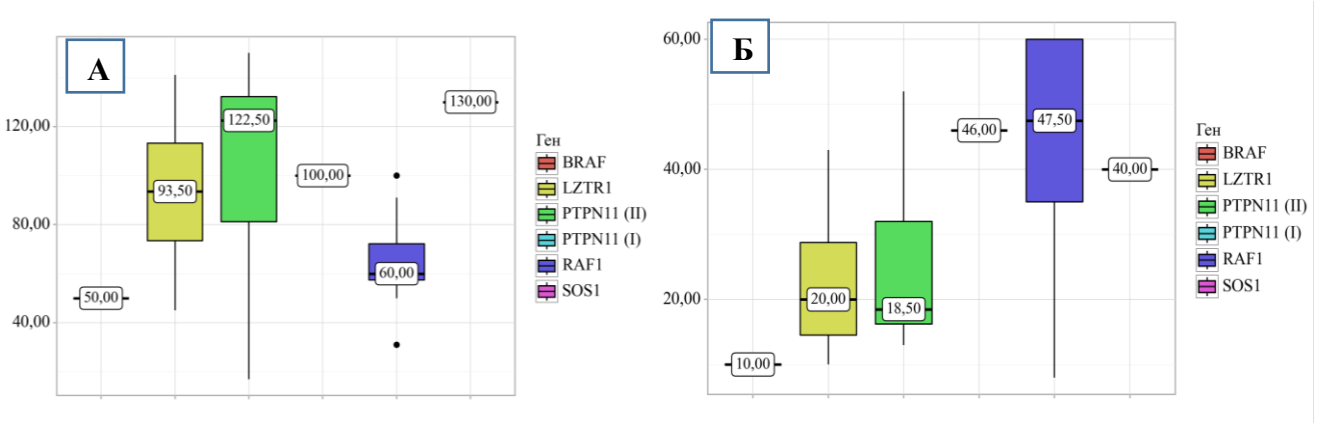


Рисунок 9. Уровень систолического ГД ВОЛЖ до (А) и после (Б) оперативного лечения у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах

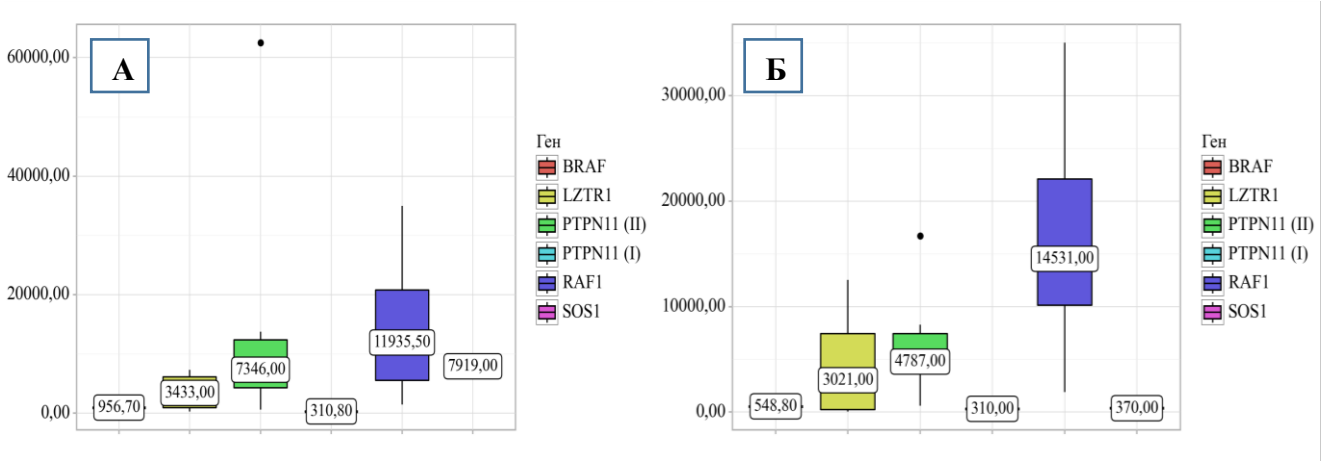


Рисунок 10. Уровень NT-proBNP до (А) и после (Б) оперативного лечения у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах

В совокупности 29 пациентам потребовалось хирургическое лечение ВПС, медиана возраста оперативного вмешательства составила 6 (3,5 – 36) месяцев. Стоит отметить, что транслюминальная баллонная вальвулопластика была выполнена 10 (34,4% от 29 детей) пациентам и 5 (50%) из них повторно потребовалась хирургическое лечение стеноза клапана ЛА.

За период динамического наблюдения 4 ребенка погибли, 3-м ранее было проведено кардиохирургическое лечение. Медиана возраста летального исхода составила 27 (18 – 105) месяцев. Общая выживаемость у пациентов с патологией миокарда в структуре RAS-патий через 12 месяцев составила 97,8% (95% ДИ:91,3 – 99,4%), через 60 и 120 месяцев 96,3% (95% ДИ: 88,8 – 98,8%) и достоверно не различалась между группами пациентов с RAS-патиями, обусловленными различными генетическими причинами. Бессобытийная выживаемость через 12 месяцев составила 86,9% (95% ДИ: 78,1 – 92,3%), через 60 месяцев 65,5% (95% ДИ, 53,4 – 75,2%), через 120 месяцев 58,5% (95% ДИ, 45,2

– 69,6%) и варьировала в зависимости от генетической причины. При анализе кривых Каплана-Мейера (рисунок 11) установлено, что каузальные варианты генов *BRAF*, *PTPN11* (обе группы) и *RAF1* повышали риск более раннего хирургического лечения патологии ССС; пациенты с вариантами в гене *LZTR1* подвергались клиническим событиям в более взрослом возрасте. Пациенты с вариантами генов *HRAS, SOS1* и *SHOC2* продемонстрировали положительные прогнозы относительно бессобытийной выживаемости. Данные отличия достигли статистически значимой разницы (p = 0,014).

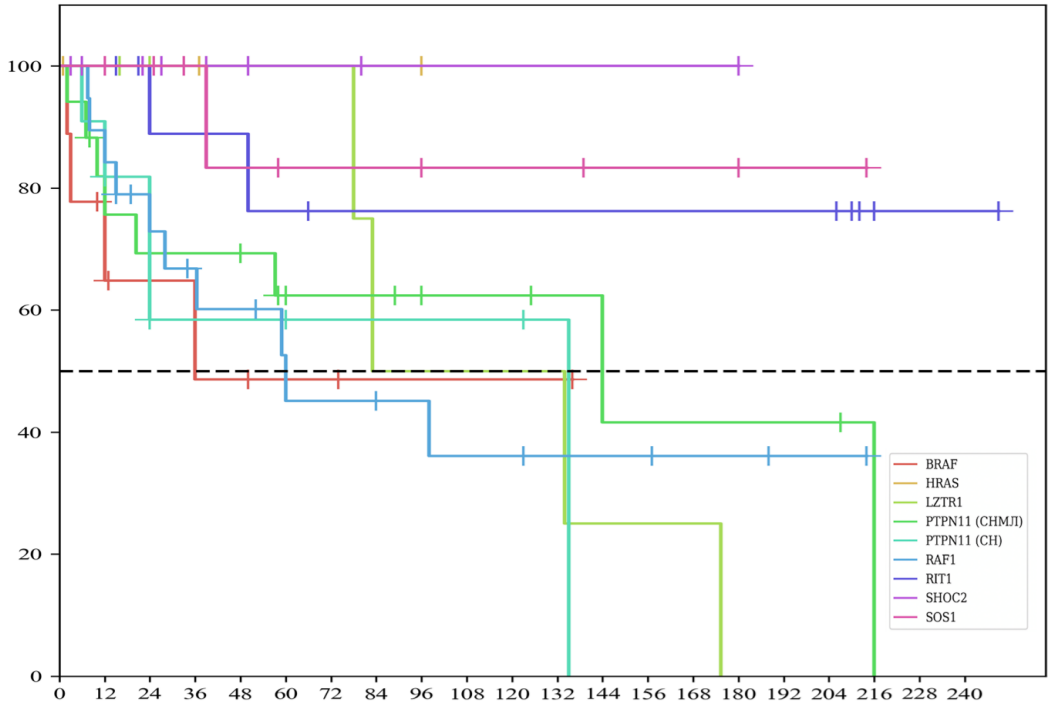


Рисунок 11. Кривые Каплана-Мейера, характеризующие выживаемость пациентов с RAS-патиями без оперативного лечения в зависимости от генетической причины, n=98.

Таким образом, в нашей работе впервые был изучен спектр синдромов RAS-патий с выделением типов ремоделирования миокарда. Нами дана молекулярно-генетическая характеристика спектра и относительных частот нуклеотидных вариантов генома, обуславливающих RAS-патии с поражением ССС у обследованных российских детей. Впервые в России проведен анализ клинико-генетических характеристик, позволяющий прогнозировать вероятное течение КМП и возможный спектр экстракардиальной патологии и способствующий дальнейшей оптимизации ДНК-диагностики. Наличие семейных случаев заболевания подчеркивает важность сегрегационного скрининга для членов семей. Предложена схема оптимизации диагностического подхода при гипертрофическом типе ремоделирования миокарда (Рисунок 12).

В рамках нашей работы была создана электронная база данных «Пополняемая база данных для изучения кардиомиопатий у детей с RAS-патиями», которая представляет собой потенциально перспективный инструмент по сбору, хранению и анализу информации о характере течения заболевания и может быть использована как модель для получения информации о генотип-фенотипических корреляциях с целью дальнейшей оптимизации оказания медицинской помощи пациентам.

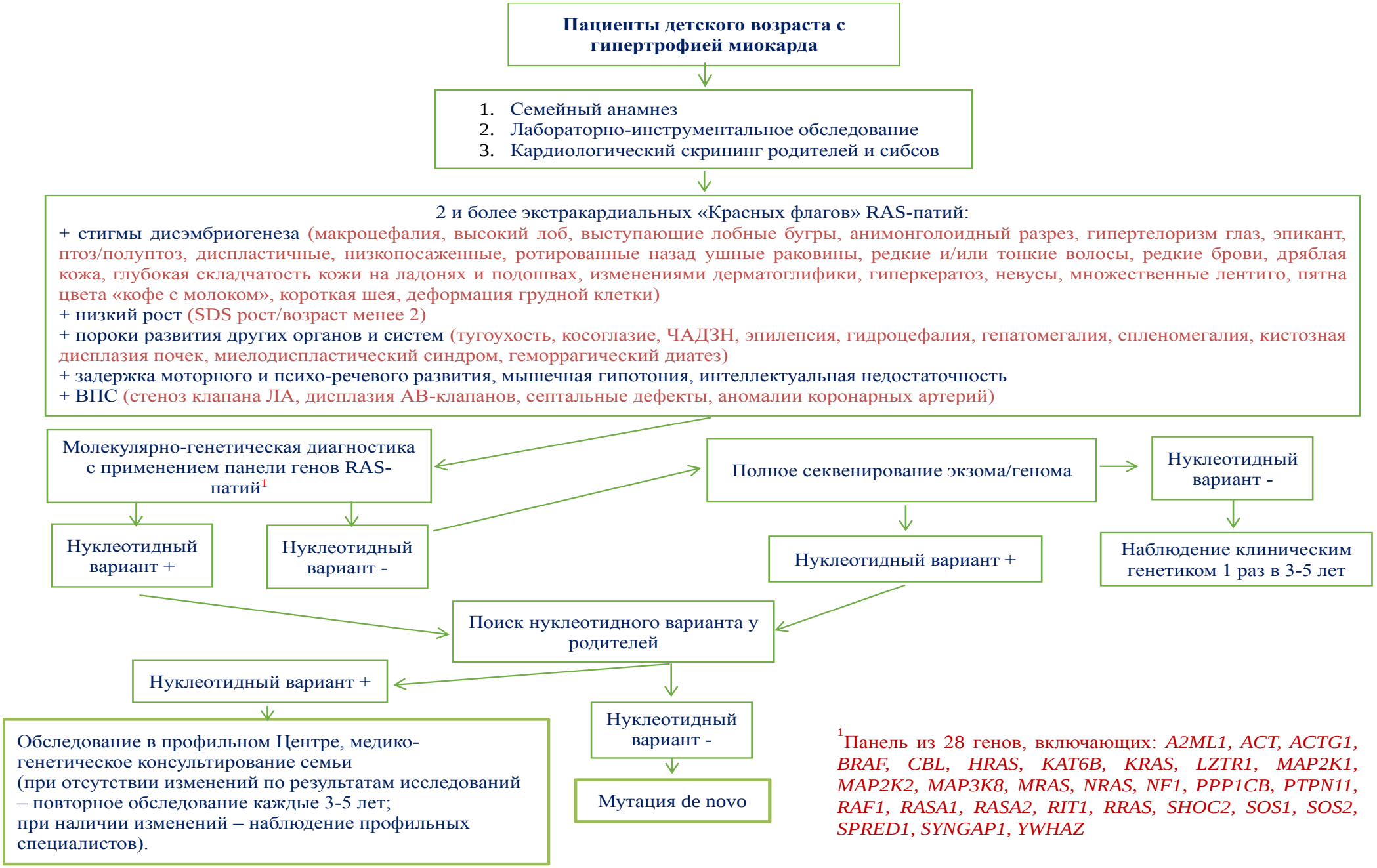


Рисунок 12. Алгоритм диагностики гипертрофии миокарда у детей с признаками RAS-патий

ВЫВОДЫ

1. Кардиомиопатии у пациентов с RAS-патиями формируются преимущественно по гипертрофическому типу (90,1%), реже - по дилатационному (8,7%) и рестриктивному (1,2%). Кардиомиопатии сочетаются с врожденным пороком сердца у 58% , с пороками развития других органов и систем у 100% обследованных детей. У 50,6% пациентов с врожденным пороком сердца выявлялись аномалии строения атриовентрикулярных клапанов, у 44,4% – стеноз клапана легочной артерии, у 25,8% – септальные дефекты. Признаки ремоделирования миокарда у 69,4% пациентов в структуре RAS-патий выявлены антенатально или на первой неделе жизни, поводом к обследованию служат: систолический шум в 25,5% случаев, тяжесть состояния новорожденного в 21,4%, симптомы сердечной недостаточности в 16,3%.

2. В динамике стабилизация гипертрофии миокарда наблюдалась у 41,1% пациентов, нарастание – у 38,4%, развитие обратного ремоделирования – у 20,5%. В кардиохирургической коррекции в раннем возрасте нуждались 35,7% пациентов с RAS-патиями. 30,1% детей потребовалось проведение септальной миоэктоми по результатам которой отмечено снижение систолического градиента давления в выводном отделе левого желудочка, уменьшение регургитации на митральном клапане и купирование SAM-феномена. Хирургическая коррекция стеноза клапана легочной артерии проведена в 31,25% случаев; у половины из них потребовалась повторная процедура баллонной вальвулопластики. Общая выживаемость через 12 месяцев составила 97,8%, через 120 - 96,3%; бессобытийная выживаемость через 12 месяцев - 86,9%, через 120 – 58,5%.

3. Определен спектр и относительные частоты генетических вариантов, обусловливающих развитие RAS-патий у российских детей с кардиомиопатиями. Наиболее часто причиной развития RAS-патий являются патогенные варианты гена *PTPN11*. Патология миокарда формируется преимущественно у детей, обладающих вариантами генов *BRAF, HRAS, LZTR1, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2, SOS1*. Большинство генетических вариантов представлены миссенс-мутациями, кластеризующимися в области «горячих точек» генов пути RAS/МАРК (90%). Выявлены мажорные нуклеотидные варианты – *c.770C>T, p.S257L* в гене *RAF1* и *c.1403C>T, p.T468M* в гене *PTPN11,* на долю которых приходится 10,3% и 6,1% случаев RAS-патий у российских детей. Доля спорадических случаев RAS-патий составила 74,6%, семейный характер заболевания установлен у 25,4%.

4. При гипертрофическом фенотипе ремоделирования миокарда превалируют патогенные варианты в генах *PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго), *RAF1*, *RIT1*; при дилатационном – варианты гена *SOS1*. Выраженная гипертрофия миокарда характерна для генетических вариантов генов *LZTR1*, *PTPN11* и *RAF*. Обструктивная форма формируется преимущественно у детей с вариантами генов *LZTR1, PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго) и *RAF1*; диастолическая дисфункция миокарда чаще отмечена у детей, обладающих вариантами гена *RAF1*; аномалии митрального клапана - при вариантах генов *PTPN11* (синдром Нунан и синдромом Нунан с множественными лентиго) и *RAF1*. Наиболее низкие значения бессобытийной

выживаемости отмечены у пациентов, геном которых содержит варианты генов *BRAF, LZTR1, PTPN11* (синдром Нунан и синдром Нунан с множественными лентиго) и *RAF1.*

5. Сочетание патологии миокарда с экстракардиальными признаками наблюдалось у пациентов с вариантами генов: *BRAF, HRAS, SHOC2* – задержка психо-речевого развития и тяжелые когнитивные нарушения; *BRAF, RAF1* и *SHOC2* – низкий рост, *BRAF* и *HRAS*-аномалии эктодермы; *PTPN11* (синдром Нунан) и *RAF1*-крипторхизм; *RAF1* и *SHOC2* – гепатомегалия; *PTPN11* (синдром Нунан), *RAF1* и *SHOC2* – спленомегалия.

6. Разработанный алгоритм диагностики поможет оптимизировать тактику клинического и молекулярно-генетического поиска при гипертрофии миокарда у детей с подозрением на RAS-патию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В практической работе рекомендуется использовать пополняемую электронную базу данных пациентов с RAS-патиями, которая представляет собой потенциально перспективный инструмент по сбору, хранению и анализу информации об особенностях течения заболевания и может быть использована как модель для получения информации о генотип-фенотипических корреляциях и дальнейшей оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с RAS-патиями.

2. RAS-патию необходимо исключать у пациента с гипертрофическим фенотипом ремоделирования миокарда при наличии экстракардиальных «красных флагов» и/или сочетания с врожденными пороками сердца, такими как стеноз клапана легочной артерии, дисплазией и/или миксоматозом клапана легочной артерии и атриовентрикулярных-клапанов, септальных дефектов.

3. На первом этапе ДНК-диагностики рекомендуется выполнять поиск мутаций в кодирующих и прилегающих интронных областях генов *A2ML1, ACT, ACTG1, BRAF, CBL, HRAS, KAT6B, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MAP3K8, MRAS, NRAS, NF1, PPP1CB, PTPN11, RAF1, RASA1, RASA2, RIT1, RRAS, SHOC2, SOS1, SOS2, SPRED1, SYNGAP1, YWHAZ* методом высокопроизводительного секвенирования, при неэффективности рекомендовано рассматривать полноэкзомное секвенирование.

4. Наличие в семье пробанда с RAS-патией требует обследования родственников первой линии родства с целью выявления и динамического наблюдения за состоянием первично бессимптомных пациентов. Для исключения кардиомиопатии у родственников пробанда в качестве первого этапа семейного скрининга рекомендуется выполнять трансторакальное ЭХО-КГ, при выявлении генетического варианта, обнаруженного у пробанда – обследование в профильном Центре, медико-генетическое консультирование семьи.

5. Пациенты с RAS-патией нуждаются в обследовании и динамическом наблюдении в условиях многопрофильного лечебного учреждения, где имеется возможность взаимодействия специалистов различных профилей. Для оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с RAS-патиями рекомендуется использовать алгоритм мониторинга пациентов с выявленными генетическими вариантами в генах пути RAS/MAPK (Рисунок 13).

<table>
<tr><td colspan="3">Базовая оценка: Оценка антропометрических параметров, мониторинг нарушений пищевого поведения, мониторинг темпов нейропсихического развития и поведенческих проблем (ежемесячно в первые 2 года жизни, затем – в общепринятые декретированные сроки). Консультация клинического генетика (координация), невролога (оценка темпов нейропсихического развития, мониторинг патологии ЦНС: эпилепсия, гидроцефалия, аномалия Арнольда-Киари и т.д.), кардиолога (мониторинг ВПС, мониторинг кардиомиопатий и/или нарушений ритма сердца). Электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мочеполовой системы. Офтальмологический осмотр с оценкой глазного дна. Онкологическая настороженность (систематический скрининг общего анализа крови каждые 6 месяцев в первые 5 лет жизни, лейкозы и солидные опухоли)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Дополнительно</td></tr>
<tr><td>Ген BRAF
ЭЭГ с депривацией сна
НСГ и/или МРТ головного мозга и верхних отделов спинного мозга
Аудиологический скрининг
Исключение крипторхизма
Наблюдение психиатра (мониторинг поведенческих проблем и/или аутических проявлений)
Консультация дерматолога (терапия эктодермальных аномалий)
Консультация гастроэнтеролога/ диетолога (управление проблем с питанием, раннее решение вопроса о постановке НГЗ*)
Наблюдение ортопеда, врача-ЛФК (коррекция двигательных нарушений)
Консультация эндокринолога (мониторинг темпов роста, костной массы, полового созревания)</td><td>Ген HRAS
НСГ и/или МРТ головного мозга
Аудиологический скрининг
Наблюдение психиатра (мониторинг поведенческих проблем и/или аутических проявлений)
Консультация дерматолога (терапия эктодермальных аномалий)
Консультация гастроэнтеролога/ диетолога (управление проблем с питанием, раннее решение вопроса о постановке НГЗ*)
Наблюдение ортопеда, врача-ЛФК (коррекция двигательных нарушений)
Консультация эндокринолога (мониторинг темпов роста, костной массы, полового созревания)</td><td>Ген SHOC2
ЭЭГ с депривацией сна, МРТ головного мозга и верхних отделов спинного мозга
Консультация психиатра (мониторинг поведенческих проблем и/или аутических проявлений)
Консультация дерматолога (подбор терапии для коррекции эктодермальных аномалий)
Консультация гастроэнтеролога/ диетолога (мониторинг и управление проблем с питанием, раннее решение вопроса о постановке НГЗ)</td></tr>
<tr><td>Ген PTPN11 (синдром Нунан)
Коагулограмма, агрегация тромбоцитов (каждые 6 месяцев в возрасте до 5 лет)
Аудиологический скрининг
Оценка крипторхизма
Консультация ортопеда, врача-ЛФК (решение ортопедических проблем, двигательных нарушений)
Консультация эндокринолога (мониторинг темпов роста, полового созревания)</td><td>Ген PTPN11 (синдром Нунан с множественными лентиго)
Раннее наблюдение кардиохирургом
Аудиологический скрининг
Консультация эндокринолога (мониторинг полового созревания)</td><td>Ген RAF1
Раннее наблюдение кардиохирургом
Исключение крипторхизма
Консультация ортопеда, врача-ЛФК (решение ортопедических проблем, двигательных нарушений)
Консультация оториноларинголога (оценка выраженности гиперплазии лимфоидной ткани носоглотки)
Консультация эндокринолога (мониторинг темпов роста, костной массы, полового созревания)</td></tr>
<tr><td>Ген LZTR1
Раннее наблюдение кардиохирургом</td><td>Ген RIT1
-</td><td>Ген SOS1
-</td></tr>
<tr><td colspan="3">Примечание – ЛФК – лечебная физическая культура, МРТ – магнитнорезонансная томография, НГЗ – назогастральный зонд, НСГ – нейросонография, ЦНС – центральная нервная система, ЭЭГ – электроэнцефалограмма; * – отсутствие/недостаточные массо-ростовые прибавки; приема пищи более 3 часов в день</td></tr>
</table>

Рисунок 13. Алгоритм мониторинга пациентов, с RAS-патиями и выявленными генетическими вариантами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре RAS-патий у детей. Детские болезни сердца и сосудов. 2022; 19 (4): 297-303. DOI: 10.24022/1810-0686-2022-19-4-297303

2. Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Редкий случай синдрома Нунан, обусловленный биаллельными вариантами в гене *LZTR1*. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2023; 4(3): 120-129. DOI: 10.46563/2686-8997-2023-4-3-120-129

3. Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Сильнова И.В., Кондакова О.Б., Пушков А.А., Жанин И.С., Савостьянов К.В. Молекулярно-генетические и клинические характеристики патологии сердечно-сосудистой системы при RAS-патиях, обусловленных генетическими вариантами в гене *PTPN11* у 27 российских детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2025: 104 (4): 33-48. DOI: 10.24110/0031-403X-2025-104-4-33-48

4. Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Давыдова Ю.И., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 19 российских пациентов с синдромом Нунан, обусловленным вариантами в гене *RAF1*. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2025; 6(2): 85-97. DOI: 10.46563/2686-8997-2025-6-2-85-97

5. Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В. Патент RU 2023624593 «Электронный ресурс. Пополняемая база данных для изучения кардиомиопатий у детей с RAS-патией».

6. Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Жарова О.П., Басаргина Е.Н. Спектр кардиоваскулярных проявлений при RAS-патиях у детей. Российский педиатрический журнал. 2021: 24(S): 28.

7. Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В. Клинические и генетические особенности детей с синдромом Нунан, обусловленным мутациями гена *RIT1*. Российский Педиатрический Журнал. 2022; 25 (4): 262.

8. Каверина В.Г., Гандаева Л.А. Клинические и генетические особенности детей с RAS-патиями, обусловленными вариантами в гене *BRAF*. Российский Педиатрический Журнал. 2025; 28 (4): 37.

9. Басаргина Е.Н., Гандаева Л.А., Кондакова О.Б., Жарова О.П., Каверина В.Г. Синдром Нунан со множественными лентиго (синдром LEOPARD)/ Особенные клинические случаи в практике педиатра – Москва: Полиграфист и издатель, 2022: 292 – ISBN 978-5-6047928-2-7. – EDN DDXWOU.

10. Харитонова Н.А., Басаргина М.А., Митиш М.Д., Жарова О.П., Селиверстова А.А., Каверина В.Г., Абашидзе Э.А., Кожевникова О.В. Клинический случай новорожденного с синдромом Костелло/ Особенные клинические случаи в практике педиатра – Москва: Полиграфист и издатель, 2022: 214 – ISBN 978-5-6047928-2-7. – EDN DDXWOU.

11. Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Давыдова Ю.И., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика синдрома Нунан, обусловленного вариантом в гене *RAF1*/Особенные клинические случаи в практике педиатра – Москва: Полиграфист и издатель, 2025: 214 – ISBN 978-5-6047928-2-7. – EDN DDXWOU.