ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БУРЫКИНА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДИОМИОПАТИИ С ДИЛАТАЦИОННЫМ ФЕНОТИПОМ У РОССИЙСКИХ ДЕТЕЙ

3.1.21. Педиатрия
1.5.7. Генетика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

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

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5

ВВЕДЕНИЕ..... 8

ГЛАВА 1. ДИЛАТАЦИОННЫЙ ФЕНОТИП КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ И КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ СЕМЕЙ 17

1.1. Определение и диагностические критерии дилатационного фенотипа кардиомиопатии 17

1.2. Распространенность и основные этиологические факторы дилатационного фенотипа кардиомиопатии 18

1.3. Клинические проявления и методы инструментальной и лабораторной диагностики, используемые при дилатационном фенотипе кардиомиопатии 20

1.4. Генетические причины дилатационного фенотипа кардиомиопатии 23

1.4.1. Развитие молекулярно-генетических методов в исследовании дилатационного фенотипа кардиомиопатии 26

1.4.2. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих саркомерные белки..... 29

1.4.3. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки Z-диска..... 30

1.4.4. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки цитосклета и саркоплазматического ретикулума..... 31

1.4.5. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки десмосом..... 32

1.4.6. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки дистрофинового комплекса..... 32

1.4.7. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки ядерной мембраны и компоненты ядра 33

1.4.8. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки ионных каналов 34

1.4.9. Митохондриальная дисфункция в этиологии дилатационного фенотипа кардиомиопатии 34

1.4.10. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная сочетанием вариантов в двух и более генах 35
1.5. Семейная форма кардиомиопатии с дилатационным фенотипом 36
1.6. Алгоритм семейного кардиологического скрининга при дилатационном фенотипе кардиомиопатии 37
1.7. Генетическое консультирование семей с кардиомиопатиями 39
1.8. Практическая значимость генетической верификации диагноза при дилатационном фенотипе кардиомиопатии 40
1.9. Лечение сердечной недостаточности при дилатационном фенотипе кардиомиопатии в детской практике 40
1.10. Прогнозы и исходы заболевания 41
1.11. Заключение 42
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 43
2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования 43
2.2. Методы исследования 45
2.3. Молекулярно-генетическое обследование 50
2.4. Статистический анализ полученных данных 54
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННЫМ ФЕНОТИПОМ КАРДИОМИОПАТИИ 55
3.1. Общая характеристика обследуемых больных 55
3.2. Клинические и генетические характеристики пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии 59
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ГЕНОТИПА И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННЫМ ФЕНОТИПОМ КАРДИОМИОПАТИИ 72
4.1. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих саркомерные белки 72
4.2. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловлнная вариантами в генах, кодирующих белки толстого филамента саркомера 74
4.2.1. Общие характеристики *MYH7*-обусловленной ДКМП 74
4.2.2. Общие характеристики ДКМП, обусловленной вариантом *c.602T>C* в гене *MYH7* 94

4.2.3. Общие характеристики ДКМП, обусловленной вариантами в других генах толстого филамента саркомера 103
4.3. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки тонкого филамента саркомера 103
4.3.1. Общие характеристики *TPM1*-обусловленной ДКМП 105
4.3.2. Общие характеристики ДКМП, обусловленной вариантами в других генах тонкого филамента саркомера..... 113
4.4. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в гене *TTN* 118
4.5. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки Z-диска..... 118
4.6. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в других генах..... 123
4.6.1. Общие характеристики ДКМП, обусловленной вариантами в генах цитоскелета и ионных каналов..... 123
4.6.2. Общие характеристики ДКМП у пациентов с олигогенным характером наследования 129
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА СЕМЕЙНЫХ ФОРМ КАРДИОМИОПАТИИ С ДИЛАТАЦИОННЫМ ФЕНОТИПОМ 136
5.1. Общая характеристика семейных форм 136
5.2. Оптимизация алгоритма диагностики пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии с включением каскадного семейного скрининга 138
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 145
ВЫВОДЫ 152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 157

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACMG - American College of Medical Genetics and Genomics (Американский колледж медицинской генетики и геномики)

AUC - Area Under Curve (площадь под ROC-кривой)

CRISPR/Cas9 - система генного редактирования

ESC - European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)

GLS - Global Longitudinal Strain (глобальная продольная деформация)

HGMD - Human Gene Mutation Database (база данных мутаций генов человека)

IQR - Interquartile Range (межквартильный размах)

LGE - Late Gadolinium Enhancement (отсроченное накопление гадолиния)

LP - Likely Pathogenic (вероятно патогенный вариант)

LVAD - Left Ventricular Assist Device (вспомогательное устройство для левого желудочка)

NGS - Next-Generation Sequencing (секвенирование нового поколения)

NT-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NYHA - New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)

P - Pathogenic (патогенный вариант)

VUS - Variant of Uncertain Significance (вариант с неопределенной значимостью, см. ВНКЗ)

АМКР – антагонист минералкортикоидных рецепторов

АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина

АРНИ – ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина

АТФ - аденозинтрифосфат

ВНКЗ - варианты с неопределенной клинической значимостью (см. VUS)

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВПС (в зависимости от контекста) - врожденный порок сердца; высокопроизводительное секвенирование

ДИ - доверительный интервал

ДКМП - дилатационный фенотип кардиомиопатии / кардиомиопатия с дилатационным фенотипом

ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП - дефект межпредсердной перегородки

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖА - желудочковая аритмия

ЖТ - желудочковая тахикардия

ЖЭС - желудочковая экстрасистола

ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка

иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

иКДО - индексированный конечно-диастолический объем

иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

КВД - кардиовертер-дефибриллятор

КДО - конечно-диастолический объем

КДР - конечно-диастолический размер

КМП - кардиомиопатия

КСО - конечно-систолический объем

КСР - конечно-систолический размер

КТИ - кардиоторакальный индекс

ЛЖ - левый желудочек

ЛП - левое предсердие

МЖП - межжелудочковая перегородка

МК - митральный клапан

МРТ - магнитно-резонансная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

мтДНК - митохондриальная ДНК

НВ - нуклеотидный вариант

НМ - некомпактный миокард

НРС - нарушения ритма сердца

ОАП - открытый артериальный проток

ОШ - отношение шансов

ПДЕ - потенциал двигательной единицы

ПП - правое предсердие

ППТ - площадь поверхности тела

ПТ - повышенная трабекулярность

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РНК - рибонуклеиновая кислота

САС - симпатоадреналовая система

СМ-ЭКГ - суточное мониторирование электрокардиограммы

ТС - трансплантация сердца

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФВ - фракция выброса

ФК - функциональный класс

ФО - федеральный округ

ФУ - фракция укорочения

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧАДЛВ - частичный аномальный дренаж легочных вен

ЧД - частота дыхания

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Дилатационный фенотип кардиомиопатии (ДКМП) является одной из актуальных проблем детской кардиологии ввиду неуклонно прогрессирующего течения, высокой инвалидизации и летальности [112, 152, 171]. 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 [31, 74, 154].

Современные исследования доказывают, что в основе заболевания (в 30–50% случаев) лежат генетические факторы [31, 107]. 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 [16, 31, 107, 162, 168].

Генетическая гетерогенность ДКМП во многом определяет вариабельность клинического течения заболевания. Выявление конкретного дефекта позволяет не только уточнить этиологию, но и прогнозировать течение кардиомиопатии (КМП), что важно для своевременного решения вопроса о необходимости хирургического лечения сердечной недостаточности [31 ,74, 154].

Несмотря на разработку международных рекомендаций по каскадному семейному скринингу [31], 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. (2016), 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 [31, 82, 107].

В Российской Федерации также ведутся активные поиски генетических детерминант ДКМП. В работе Вайханской с соавт. (2021) 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 [6, 7]. Исследование Заклязьминской с соавт. (2019) 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) [9]. Мета-анализ А.Н. Кучер (2022) обобщил отечественные и зарубежные данные по взрослым пациентам, определив патогенетически значимые варианты, однако прогностическое значение этих вариантов осталось недостаточно изученным [12].

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 когорту не всегда корректна из-за возрастных особенностей ремоделирования миокарда и манифестации симптомов.

Предлагаемые алгоритмы скрининга ориентированы на взрослых [31, 107] 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 [7, 63, 107, 173] 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 когорты, 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 когорте. 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. Материалы исследования могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке детских кардиологов, педиатров и медицинских генетиков.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в клиническую практику кардиологического отделения, а также в работу лаборатории медицинской геномики и отделение 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

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) в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического Центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы StatTech v. 4.12.1 (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

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечивается методологической обоснованностью исходных теоретических позиций, базирующихся на анализе фундаментальных отечественных и зарубежных исследований в области детской кардиологии и медицинской генетики. Исследование выполнено на достаточной и репрезентативной выборке пациентов (n=196), сформированной в соответствии с четкими критериями включения и исключения, что позволило получить объективные данные о клинико-генетических характеристиках заболевания. Обработка полученных результатов проведена с использованием современных методов параметрической и непараметрической статистики, соответствующих поставленным задачам. Обоснованность научных положений и выводов подтверждается количественным анализом фактического материала, наглядная интерпретация которого представлена в таблицах и графических материалах. Совокупность примененных методологических подходов и методов статистического анализа определяет объективность и достоверность полученных результатов. Таким образом, комплексный подход к организации исследования, репрезентативность выборки и современный уровень обработки данных позволяют считать полученные результаты достоверными, а выводы - научно обоснованными.

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 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по специальностям «Педиатрия» и «Генетика», что в полной мере отвечает требованиям к предоставлению основных научных положений.

Личный вклад автора

На этапе планирования автором определены цель, задачи и дизайн исследования, а также выполнен систематический анализ научной литературы. На этапе реализации автором лично проводился отбор пациентов в исследование, формирование базы данных, а также динамическое наблюдение за пациентами. Автором проведена работа с биоматериалом пациентов на базе Медико-генетического центра, принято участие в проведении молекулярно-генетических исследований. Выполнена полная статистическая обработка полученных результатов с использованием специализированного программного обеспечения и содержательная интерпретация результатов. На основании проведенного анализа сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были оформлены в виде научных публикаций и тезисов докладов. Материалы исследования представлены на российских и международных конференциях.

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.

ГЛАВА 1. ДИЛАТАЦИОННЫЙ ФЕНОТИП КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ И КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ СЕМЕЙ

1.1. Определение и диагностические критерии дилатационного фенотипа кардиомиопатии

Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом (ДКМП) объединяет нозологические формы, общим морфофункциональным проявлением которых является дилатация полости левого желудочка (ЛЖ) в сочетании со снижением его систолической способности, развивающиеся при отсутствии других установленных причин сердечной дисфункции (гипертонической болезни, значимых коронарных поражений, врожденных или приобретенных пороков сердца) [13, 31, 52, 107, 154, 171].

ДКМП занимает центральное место в структуре причин прогрессирующей сердечной недостаточности, часто осложняется нарушениями ритма и проводимости, характеризуется высоким риском внезапной сердечной смерти и нередко требует рассмотрения вопроса о трансплантации сердца [2, 31, 93, 171]. Манифестация заболевания возможна в любом возрасте, однако дебют в грудном возрасте, согласно литературным источникам, ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью [2, 31, 171], что подчеркивает важность ранней и точной диагностики [31].

Диагностика ДКМП носит комплексный характер и базируется на данных лабораторных и инструментальных исследований, прежде всего эхокардиографии. Критерии диагностики существенно различаются у детей и взрослых, что обусловлено возрастной динамикой размеров сердца. В педиатрической практике дилатация ЛЖ определяется как увеличение его конечно-диастолического размера (КДР) более чем на +2 стандартных отклонения (z-score > 2) от средних популяционных значений, скорректированных по площади поверхности тела (ППТ). Снижение сократительной способности при

ДКМП определяется как снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ < 55% по Simpson. Не менее важным является показатель насосной функции сердца - при ДКМП отмечается ее снижение, что отражается как снижение фракции укорочения (ФУ) ЛЖ < 25% [31, 52, 107, 154].

В подростковом возрасте, при достижении пациентом антропометрических показателей взрослого (ППТ > 1,5), оценка размеров камер сердца по z-score считается некорректной. В таком случае возможно использование диагностических критериев для взрослых: для мужчин значимым является КДР ЛЖ > 58 мм, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ ≥ 75 мл/м^2, для женщин - КДР ЛЖ > 52 мм, КДО ЛЖ ≥ 62 мл/м^2 [8, 31].

1.2. Распространенность и основные этиологические факторы дилатационного фенотипа кардиомиопатии

Согласно современным данным, ДКМП является преобладающей формой среди всех кардиомиопатий (КМП) в педиатрической когорте, составляя до 60% в структуре заболеваемости и смертности [31, 46, 112, 162]. Эпидемиологические показатели существенно различаются в зависимости от возраста. Наиболее высокая заболеваемость регистрируется у детей первого года жизни, достигая 4,58 на 100 000, что делает ДКМП одной из ведущих причин сердечной недостаточности у младенцев [152]. У детей старше одного года заболеваемость снижается до 0,2-0,5 случаев на 100 000 в год [48].

Анализ международных регистров демонстрирует вариабельность показателей: в США заболеваемость ДКМП у детей оценивается в 0,57 случая на 100 000 человек в год [96], в странах Европы - от 0,34 до 0,73 на 100 000 [119]. Так, в Великобритании этот показатель составляет 0,67, а в Германии - 0,54 на 100 000 детей в год [33]. Схожие данные получены в Австралии (0,73 на 100 000) [172]. Согласно актуальным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2023), распространенность ДКМП у детей старше 1 года составляет около 26 случаев на 100 000, тогда как в грудном возрасте она выше - 38-46 на 100 000

[31, 154]. Следует отметить, что надежные эпидемиологические данные по российской педиатрической когорте в настоящее время отсутствуют.

Для ДКМП характерно преобладание среди лиц мужского пола с соотношением примерно 1,5:1, что может быть объяснено вкладом Х-сцепленных генетических вариантов и влиянием гормональных факторов [103].

Дилатационный фенотип КМП полиэтиологичен, его причины активно изучаются за рубежом и в нашей стране [80, 93, 107, 146, 154]. В современной классификации принято выделять генетически детерминированные и вторичные формы как следствие воспалительного повреждения, метаболических нарушений, обусловленные нейромышечными заболеваниями и другие. Этиологическая структура значительно отличается у детей и взрослых: в педиатрической практике доминируют генетические формы, в то время как у взрослых пациентов большую роль играет воздействие внешних факторов (токсические воздействия, беременность и другие) [31, 45, 52, 162].

Благодаря внедрению технологий высокопроизводительного секвенирования, в последние годы удается верифицировать генетическую природу заболевания в большем проценте случаев [7, 31, 80, 90, 93, 107]. Согласно данным международных педиатрических регистров, наследственные формы составляют значительную долю: 12% в когорте США (n=1832) [172], в Италии семейные случаи ДКМП у детей встречаются в два раза чаще, чем у взрослых [132].

Установлено, что до 30% случаев ДКМП обусловлены патогенными вариантами в более чем 50 генах, кодирующих белки кардиомиоцитов (саркомерные, белки цитоскелета, ядерной и митохондриальной мембран) [45, 52, 85, 107, 154, 162]. Правильная интерпретация выявленных нуклеотидных вариантов и установление их корреляций с фенотипическими проявлениями имеют первостепенное значение для прогнозирования течения заболевания, оценки рисков (в том числе летального исхода) и потенциальной персонализации терапии [31, 46, 93, 162].

Прогноз при ДКМП у детей в целом остается неблагоприятным. Заболевание характеризуется прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) и высоким риском жизнеугрожающих аритмий [31, 52, 93, 154, 171]. Исследования показывают, что в течение 5 лет после установления диагноза до 40% пациентов либо умирают, либо нуждаются в трансплантации сердца (ТС) [152]. При этом систематические данные о смертности, конкретизированные для данной нозологии, в доступной литературе ограничены.

1.3. Клинические проявления и методы инструментальной и лабораторной диагностики, используемые при дилатационном фенотипе кардиомиопатии

Формирование дилатационного фенотипа сопровождается прогрессирующим снижением сократительной способности миокарда, что приводит к дилатации камер сердца, возникновению митральной регургитации и дальнейшему ремоделированию. В ответ на гемодинамическую перестройку происходит компенсаторная активация нейрогуморальных систем - симпатоадреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), а также усиливается секреция вазопрессина, направленная на поддержание системного перфузионного давления. Последующая хроническая гиперактивация этих механизмов усугубляет процессы ремоделирования миокарда и способствует прогрессированию систолической дисфункции, формируя классическую картину хронической сердечной недостаточности (ХСН) [31, 131, 141].

ДКМП характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и высокой частотой аритмических осложнений - как наджелудочковых, так и потенциально фатальных желудочковых нарушений ритма сердца (НРС), являющихся основной причиной летальных исходов при данном заболевании [2, 31, 93, 171].

Дебют заболевания наиболее часто происходит в младенческом периоде. У детей грудного возраста симптоматика включает трудности при кормлении, обусловленные одышкой, цианозом, чрезмерной потливостью, что приводит к

гипотрофии и задержке физического развития. У детей старше диагноз ДКМП может быть установлен на доклинической стадии при каскадном семейном скрининге из-за наличия больного родственника [31, 152, 154]. Однако, у большинства пациентов (до 71%) манифестация происходит с признаками сердечной недостаточности, среди которых преобладают повышенная утомляемость, слабость, одышка при нагрузке или в покое, тахикардия, реже - кашель, абдоминальные боли, тошнота и рвота [31, 131, 136]. Следует отметить, что на амбулаторном этапе симптомы ХСН у детей нередко интерпретируются ошибочно, как проявления респираторной или гастроинтестинальной инфекционной патологии, что может приводить к задержке диагностики [137].

При физикальном обследовании могут наблюдаться следующие признаки: отставание в физическом развитии, бледность и/или цианотичный оттенок кожных покровов, гепатомегалия, выбухание левой половины грудной клетки вследствие кардиомегалии, перкуторно может определяться расширение границ тупости сердца, при аускультации - снижение звучности сердечных тонов, наличие шумов, тахипноэ. В стадии декомпенсации ХСН возможно появление периферических отеков, асцита и анасарки [31, 131, 136].

Первичное подозрение на ДКМП может возникнуть при проведении рутинных инструментальных исследований. На рентгенограмме органов грудной клетки характерным признаком служит кардиомегалия, определяемая по увеличению кардиоторакального индекса (КТИ): > 55% у детей до 3 лет и > 50% – у детей старше 3 лет. Дополнительным диагностическим признаком является усиление легочного рисунка, свидетельствующее о венозном застое на фоне левожелудочковой недостаточности или легочной гипертензии [1].

Электрокардиография (ЭКГ) не выявляет патогномоничных изменений; наиболее часто регистрируются неспецифические признаки гипертрофии или перегрузки камер сердца, а также различные нарушения ритма и проводимости [57, 101, 120, 131, 166]. Для их детальной оценки обязательно проведение суточного мониторирования ЭКГ (СМ-ЭКГ).

Эхокардиография (ЭхоКГ) признана «золотым стандартом» диагностики структурных заболеваний сердца у детей благодаря неинвазивности, отсутствию лучевой нагрузки и возможности динамического наблюдения [54, 130, 178]. Ультразвуковыми критериями диагноза ДКМП у детей являются дилатация левого желудочка с КДР ЛЖ > 2 z-score и снижение сократительной способности с ФВ ЛЖ < 55% по Simpson, дополнительным критерием служит снижение ФУ < 25% [31, 52, 107, 154]. Комплексная ЭхоКГ-оценка также включает анализ объемов камер, толщины миокарда, степени клапанной регургитации, показателей давления в легочной артерии и диастолической функции, что имеет важное значение для определения тактики ведения пациента [130, 178].

Для объективной оценки тяжести ХСН в настоящее время возможно использование лабораторных методов диагностики. Наибольшую значимость представляет маркер перегрузки миокарда - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Его уровень в сыворотке крови напрямую коррелирует с тяжестью течения ХСН у детей [18, 19, 22, 86, 116, 120, 139].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, не являясь методом рутинного скрининга ввиду высокой стоимости и частой необходимости в седации при ее проведении у детей раннего возраста, обладает уникальным диагностическим преимуществом - способностью с использованием контрастного усиления (late gadolinium enhancement, LGE) выявлять очаги фиброза и воспаления в миокарде. Наличие и объем такого фиброза служат важным предиктором аритмогенного риска и неблагоприятного прогноза [123, 126].

Таким образом, совершенствование диагностики ДКМП лежит в плоскости интегральной оценки клинических данных и результатов инструментальных исследований. Углубленное изучение взаимосвязей между генотипом и фенотипом заболевания, включая выявление специфических диагностических «красных флагов», открывает перспективы для более точной диагностики, определения прогноза и выбора персонализированной терапевтической стратегии.

1.4. Генетические причины дилатационного фенотипа кардиомиопатии

Основной структурной и функциональной единицей миокарда является кардиомиоцит. Он содержит большое количество митохондрий, обеспечивающих энергетический обмен, и разветвленную сеть саркоплазматического ретикулума, регулирующего внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Основным элементом сократительного аппарата служит саркомер, ограниченный Z-дисками и образованный актиновыми (тонкими) и миозиновыми (толстыми) филаментами (Рисунок 1). Сокращение осуществляется по механизму скольжения этих филаментов друг относительно друга [24, 63, 69, 87, 129, 133, 173].

Ведущим этиологическим фактором развития генетически обусловленной ДКМП являются патогенные варианты в генах, кодирующих ключевые белки кардиомиоцитов, включая саркомерные, белки цитоскелета, внутренней ядерной и митохондриальной мембран. Для большинства этих генов характерен аутосомно-доминантный тип наследования, хотя описаны также аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные и митохондриальные формы. Вариабельная экспрессивность и неполная пенетрантность характерны для многих обуславливающих КМП генов, что объясняет значительную клиническую гетерогенность заболевания в отношении возраста дебюта, тяжести течения и прогноза [31, 80, 93].

Патогенные нуклеотидные варианты приводят к аминокислотным заменам, нарушающим конформацию, стабильность и функциональные взаимодействия кодируемых белков. Это, в свою очередь, вызывает дезорганизацию цитоскелета и сократительного аппарата кардиомиоцитов, запуская процессы апоптоза и заместительного фиброза миокарда, что составляет морфологическую основу систолической дисфункции и ремоделирования [69, 87, 173].

На сегодняшний день идентифицировано более 50 генов, обуславливающих развитие КМП [16, 45, 52, 80, 85, 87, 107, 146, 154, 162, 174]. Наиболее значимый вклад в этиологию ДКМП, согласно данным зарубежных исследований, вносят

гены *TTN* (до 20% случаев), *LMNA* (10-15%), а также *MYH7*, *DSP* и другие, суммарно ответственные примерно за 10% случаев [24, 31, 80, 93, 107, 133, 146].

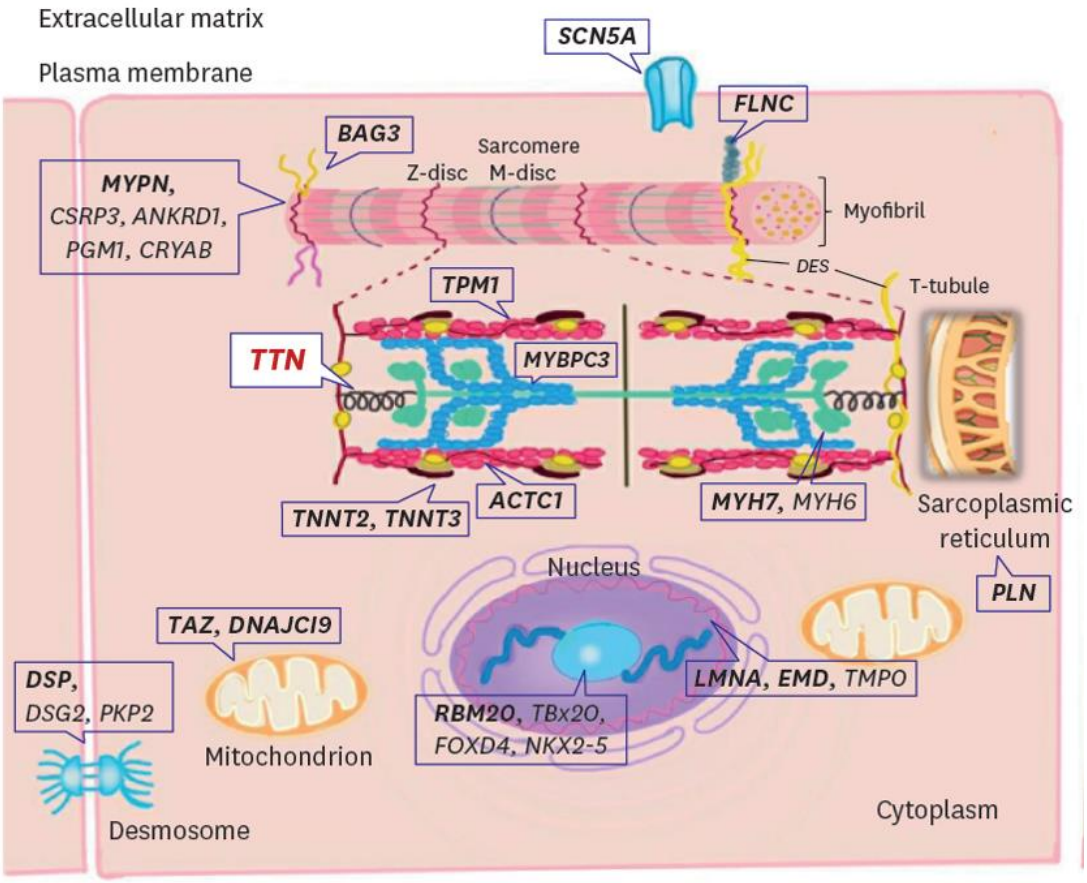


Рисунок 1 - Основные структурные элементы кардиомиоцита и гены, вовлеченные в патогенез кардиомиопатий. Адаптировано из: Kim KH, Pereira NL. Genetics of Cardiomyopathy: Clinical and Mechanistic Implications for Heart Failure [58].

На сегодняшний день идентифицировано более 50 генов, обуславливающих развитие КМП [16, 45, 52, 80, 85, 87, 107, 146, 154, 162, 174]. Наиболее значимый вклад в этиологию ДКМП, согласно данным зарубежных исследований, вносят гены *TTN* (до 20% случаев), *LMNA* (10-15%), а также *MYH7*, *DSP* и другие, суммарно ответственные примерно за 10% случаев [24, 31, 80, 93, 107, 133, 146].

Особого внимания заслуживают генетические варианты в гене *TTN*, преждевременно прерывающие трансляцию, которые, по данным международных исследований, являются причиной ДКМП в 20–25% случаев [84, 150]. Российские данные указывают на значительно меньшую частоту (один случай среди 36

пациентов в одной из когорт [175]), однако малочисленность когорты не позволяет достоверно судить о частоте встречаемости вариантов в гене *TTN*, что требует дальнейшего изучения.

Возрастная гетерогенность генетических причин ДКМП продемонстрирована в работе Akinrinade (2023). Авторы показали, что у детей генетическая структура более разнообразна: ведущая роль принадлежит генам *FLNC* и *TTN* (6%), далее следуют *MYH7* и *RBM20* (4%). У взрослых же наблюдается концентрация патогенных вариантов преимущественно в гене *TTN* (более 12%), в то время как вклад остальных генов (*FLNC*, *MYH7*, *TNNT2*) не превышает 2–4%. Обращает на себя внимание полное отсутствие мутаций в гене *TPM1* в обеих исследуемых группах [26].

Контрастные данные относительно роли генов были получены Khan и соавт. (2020): в их выборке детей с ДКМП ведущая позиция принадлежала гену *MYH7* (25%), тогда как вклад *TPM1* и *TNNT2* был значительно выше (по 15%) по сравнению с результатами других исследований [85]. Выявленные различия в спектре генов у детей с ДКМП обусловлены гетерогенностью возрастного состава когорт, этническими особенностями, методами генетического анализа и критериями интерпретации вариантов, что подчеркивает необходимость стандартизации протоколов и учета популяционных характеристик при интерпретации результатов.

Несмотря на то, что генетические основы КМП остаются не до конца изученными, накоплены данные о взаимосвязи генотипа заболевания с фенотипом. Так, при нуклеотидных вариантах в гене *LMNA*, часто диагностируются нарушения работы проводящей системы и жизнеугрожающие аритмии, при этом дилатация ЛЖ выражена умеренно [7]. При вариантах в гене *DES* нередко выявляется рестриктивный фенотип КМП. Варианты в десмосомальных генах ответственны за развитие аритмогенной дисплазии сердца, но могут выявляться и при ДКМП. Варианты в генах саркомера проявляют себя чаще всего гипертрофическим и дилатационным вариантами ремоделирования. При нуклеотидных вариантах в генах ионных каналов возможно развитие как

ДКМП, так и различных нарушений сердечного ритма и проводимости [63, 107, 173].

Важно отметить, что даже при наличии идентичного причинного варианта в пределах одной семьи может наблюдаться значительная внутрисемейная вариабельность фенотипа, что диктует необходимость комплексного кардиологического обследования всех родственников [52, 80, 90, 107, 174].

Ключевым ограничением современных знаний является отсутствие масштабных исследований генетических основ ДКМП в педиатрической когорте. Имеющиеся данные, включая российские, в основном получены на выборках взрослых пациентов [7, 12, 52, 107]. Таким образом, генетический ландшафт и корреляции генотипа с фенотипом у детей с ДКМП остаются малоизученными.

Верификация генетической причины ДКМП имеет принципиальное значение для понимания патогенеза, стратификации риска, а также для семейного консультирования при планировании беременности. Правильная интерпретация патогенности выявленных вариантов позволяет прогнозировать течение заболевания и оптимизировать терапевтическую стратегию [31, 46, 80, 87, 93, 107, 162].

1.4.1. Развитие молекулярно-генетических методов в исследовании дилатационного фенотипа кардиомиопатии

Развитие методов молекулярно-генетической диагностики оказало значительное влияние на понимание этиопатогенеза и разработку подходов к лечению ДКМП [80, 90, 93]. Ниже представлен краткий обзор наиболее важных этапов в становлении молекулярной генетики КМП.

Первые шаги в исследовании генетических причин ДКМП были сделаны в 1980-е годы во время появления первых методов молекулярной генетики, позволивших исследовать молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) человека на уровне отдельных генов. Одним из первых значимых открытий стало описание семейной формы ДКМП с моногенным типом наследования. Это

позволило подтвердить предположения о генетической природе заболевания [100, 174].

Активное применение методов генетического картирования позволило идентифицировать первые хромосомные локусы, ассоциированные с ДКМП. В 1994 году была установлена связь между патогенными вариантами в гене кардиального актина (*ACTC1*) и развитием дилатационного фенотипа, что стало прорывом в понимании молекулярных основ заболевания и обозначило роль саркомерных белков в его патогенезе [100, 174].

Генетическое тестирование стало краеугольным камнем в диагностике ДКМП для выявления вариантов, обуславливающих развитие заболевания. Хотя история секвенирования ДНК насчитывает пять десятилетий, повсеместное распространение массового параллельного секвенирования или секвенирования нового поколения для диагностики редких болезней началось не более 15 лет назад [100, 106]. Реализация масштабных проектов, таких как «Геном человека», обеспечила расшифровку практически всей последовательности человеческой ДНК и создала основу для широкого клинического применения Next-Generation Sequencing (NGS) [94, 100]. Эта технология, позволяющая параллельно анализировать десятки и сотни генов, принципиально изменила подходы к диагностике, значительно повысив частоту выявления генетических причин ДКМП [93, 174].

Данная методика используется как для анализа различных, специально разработанных, небольших панелей генов (панельное секвенирование; панели генов включают в себя таргетные области генома, в которых чаще других выявляются этиологические причины), так и исследований, захватывающих более обширные участки генома: экзомное секвенирование дает информацию обо всей кодирующей и прилегающей интронной последовательности нуклеотидов в геноме; полногеномное секвенирование включает в себя анализ как кодирующих участков ДНК, так и некодирующих. Известно, что экзом составляет лишь 1% генома человека, однако именно в нем закодированы причины 90% известных в настоящее время моногенных заболеваний человека [30, 93, 106, 140].

Экзомное секвенирование широко используется для генетической диагностики редких заболеваний, особенно в тех случаях, когда панельное секвенирование не выявило каких-либо нуклеотидных вариантов. Преимуществом полногеномного секвенирования является объем анализируемых данных, возможность выявления новых генов, потенциально связанных с КМП, однако этот метод является и самым дорогостоящим [93]. «Золотым стандартом» в выявлении моногенных заболеваний путем подтверждения выявленных на ВПС вариантов является секвенирование по Сэнгеру, который был предложен мировому сообществу еще в 1977 году и используется для диагностики моногенных болезней уже на протяжении 35 лет [30, 106, 140].

Систематическое применение ВПС привело к фундаментальным открытиям. Было установлено, что усекающие варианты в гене титина (*TTN*) являются наиболее частой генетической причиной ДКМП, обнаруживаясь у 20-25% пациентов [84, 150]. Также значительно расширились знания о спектре вовлеченных генов и типах наследования (аутосомно-доминантном, рецессивном, Х-сцепленном). Секвенирование первого генома человека в качестве эталонного гаплоидного генома заняло почти 10 лет, но теперь полную последовательность диплоидного генома человека можно получить всего за несколько дней [30, 106].

Развитие персонализированной медицины открывает путь к созданию методов лечения, направленных на коррекцию конкретных генетических дефектов. Технологии генного редактирования (например, CRISPR/Cas9) успешно используются в доклинических исследованиях на клеточных и животных моделях. Первые таргетные препараты уже одобрены для лечения некоторых нервно-мышечных заболеваний (спинальной мышечной атрофии, миодистрофии Дюшенна) [35, 67, 95], также проходят клинические испытания для гипертрофической кардиомиопатии, обусловленной мутациями в гене *MYBPC3* [38, 83]. В отношении ДКМП подобные подходы находятся в стадии разработки, но нельзя исключить возможность их появления в ходе накопления знаний о генетике КМП [100, 138, 174].

Таким образом, эволюция молекулярно-генетических методов, от классического картирования до высокопроизводительного секвенирования, кардинально преобразила понимание ДКМП, переведя ее из разряда идиопатических состояний в категорию болезней с частично расшифрованной генетической природой. Дальнейшее развитие технологий и углубление исследований, направленных на изучение генотип-фенотипических корреляций, являются необходимым условием для перехода к персонализированной диагностике и лечению с акцентом на молекулярные механизмы заболевания.

1.4.2. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих саркомерные белки

Саркомер, как основная сократительная единица кардиомиоцита, формируется комплексом высокоспециализированных белков. К ключевым структурным и регуляторным компонентам относятся: тяжелая цепь β-миозина (*MYH7*), α-актин (*ACTC1*), α-тропомиозин (*TPM1*), тропониновый комплекс (*TNNT2*, *TNNC1*, *TNNI3*), миозин-связывающий белок С (*MYBPC3*), титин (*TTN*), а также регуляторные легкие цепи миозина (*MYL2*, *MYL3*) и киназа легких цепей миозина (*MYLK2*) [63, 69, 87, 107, 173]. Патогенные и вероятно патогенные варианты в генах, кодирующих эти белки, составляют значительную долю (до 20%) известных генетических причин ДКМП [82].

На основании исследований, проведенных преимущественно среди взрослых пациентов, установлены определенные корреляции между конкретными генетическими дефектами и клиническими проявлениями ДКМП [52, 80, 85, 90, 100, 107, 174].

Наиболее частой генетической причиной ДКМП у взрослых являются усекающие варианты в гене *TTN* (кодирует гигантский белок титин, состоящий из 360 экзонов): до 25% при семейной форме, 18% - спорадические случаи заболевания. Для носителей этих вариантов характерен более поздний возраст манифестации, высокая частота синусовой тахикардии и жизнеугрожающих

аритмий, что часто требует имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КВД) и в последующем - ТС. Описаны ассоциации вариантов в гене *TTN* с некоторыми формами скелетной миопатии [52, 61, 72, 84, 150, 167].

На долю гена *MYH7* приходится до 5-7% случаев ДКМП в мировой практике. Он локализуется на 14 хромосоме и кодирует бета-изоформу тяжелой цепи миозина, являющуюся основным компонентом толстых филаментов саркомера. Исследование среди взрослых пациентов (n=147) показало, что более чем у трети (36%) носителей мутаций в этом гене ДКМП сочетается с некомпактным миокардом. При этом почти у пятой части пациентов заболевание дебютировало в детском возрасте, а течение отличалось относительно благоприятным прогнозом: низкой частотой жизнеугрожающих аритмий (< 2%) и тенденцией к обратному ремоделированию миокарда у значительной части больных [50]. Установлено, что варианты в гене *MYH7*, помимо КМП, могут приводить к развитию миопатии, или их сочетанию [58, 114, 115].

Варианты в других саркомерных генах встречаются реже и могут ассоциироваться с различными фенотипами. Так, варианты в гене *MYBPC3* чаще приводят к гипертрофической кардиомиопатии [156], а в гене *TNNI3* - к рестриктивной, но могут встречаться и при любых других [107]. Варианты в гене тропомиозина (*TPM1*), согласно данным литературы, характеризуются наиболее ранним дебютом заболевания, тяжелым течением и неблагоприятным исходом [31, 107].

1.4.3. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки Z-диска

Z-диск служит структурной и функциональной основой для организации саркомера и играет ключевую роль в выполнении механических и сигнальных функции в миоците. Z-диск формирует границу между саркомерами, связывающую актиновые нити соседних саркомеров. Комплекс белков Z-диска включает такие молекулы, как α-актинин (*ACTN2*), миопалладин (*MYPN*),

нексилин (*NEXN*), которые обеспечивают не только механическую стабильность миофибрилл, но и участвуют в передаче внутриклеточных сигналов, регулирующих процессы сокращения, растяжения и адаптивного ремоделирования [63, 69, 87, 107, 173].

Клиническое течение может варьировать, но часто отличается более благоприятным профилем по сравнению с другими генетическими формами и редко приводит к формированию рестриктивного фенотипа и неблагоприятным исходам [69, 107, 173].

1.4.4. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки цитосклета и саркоплазматического ретикулума

Помимо вариантов в генах саркомерных белков и белков Z-диска, существенный вклад в этиологию ДКМП вносят варианты в генах, кодирующих белки цитоскелета. Данные белки обеспечивают структурную целостность клетки, внутриклеточную организацию и передачу механического усилия в процессе сокращения. К цитоскелету относятся микротрубочки, промежуточные филаменты и микрофиламенты (актиновые нити). Ключевыми для функционирования миокарда являются такие белки, как десмин (*DES*), метавентрикулин (*VCL*) и филамин С (*FLNC*) [63, 69, 87, 107, 17363].

Нарушение структуры и функции белков цитоскелета вследствие генетических вариантов приводит к потере механической стабильности и эластичности миокарда. Это создает основу для дилатации камер сердца и прогрессирующего снижения сократительной функции [63, 69, 173]. Кардиомиопатия, обусловленная мутациями в этих генах, характеризуется тяжелым течением с ранним развитием миокардиального фиброза, высокой частотой аритмий и значительным риском летального исхода [121].

Отдельную группу составляют нарушения, связанные с белками саркоплазматического ретикулума, ответственного за гомеостаз кальция.

Наиболее изученным среди них является фосфоламбан (*PLN*). Патогенные варианты в гене *PLN* приводят к прогрессирующему фиброзу миокарда и высокому риску жизнеугрожающих аритмий. Характерным и часто ранним ЭКГ-признаком данной формы ДКМП является снижение вольтажа комплексов QRS [107].

1.4.5. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки десмосом

Десмосомы представляют собой специализированные межклеточные соединения, которые обеспечивают механическую связь между кардиомиоцитами, обеспечивая структурную целостность миокарда и синхронизацию сокращения, особенно в условиях высокой механической нагрузки во время систолы. Десмосомальный комплекс включает в себя такие белки, как десмоглеин (*DSG2*), десмоплакин (*DSP*), десмоколлин (*DSC2*), αT-катенин (*CTNNA3*), плакоглобин и плакофиллин (*PKP2*). Данные варианты наиболее часто ассоциированы с развитием аритмогенной и рестриктивной кардиомиопатии с жизнеугрожающими аритмиями [63, 69, 87, 107, 173].

1.4.6. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки дистрофинового комплекса

ДКМП также может быть связан с патогенными вариантами в генах, кодирующих белки дистрофинового комплекса. Данный комплекс, включающий дистрофин и ассоциированные гликопротеины, играет ключевую роль в обеспечении структурной стабильности и функциональной целостности сарколеммы (клеточной мембраны). Дистрофин, выступая связующим звеном между внутриклеточным актиновым цитоскелетом и трансмембранными гликопротеинами, стабилизирует клеточную мембрану при механическом воздействии во время сокращения сердца. Нарушение этой системы может

привести к повреждению мембраны и клеточной дисфункции [63, 69, 87, 107, 173].

Наиболее изученным является ген *DMD*, кодирующий дистрофин. Его патогенные варианты лежат в основе не только изолированной ДКМП, но и тяжелых нервно-мышечных заболеваний, таких как миодистрофия Дюшенна, для которых сердечное поражение является характерным проявлением [107]. Исследования патогенеза миодистрофии Дюшенна способствовали разработке таргетной терапии, направленной на коррекцию молекулярного дефекта [67].

1.4.7. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки ядерной мембраны и компоненты ядра

Недавние исследования показали, что варианты, затрагивающие белки структур ядерной мембраны и ядра клеток, могут играть роль в развитии ДКМП. Ядерная оболочка, состоящая из внутренней и внешней мембран, выполняет не только барьерную функцию, отделяя ядро от цитоплазмы, но и обеспечивает механическую стабильность ядра, а также участвует в регуляции экспрессии генов. Белки ядерной мембраны, такие как ламин А/С (*LMNA*), РНК-связывающий протеин-20 (*RBM20*) и эмерин (*EMD*), являются важными компонентами, поддерживающими структурную целостность ядра и вовлечены в различные внутриклеточные сигнальные пути [63, 69, 87, 107, 173].

Наиболее изученным в контексте ДКМП является ген *LMNA*. Частота его патогенных вариантов, по данным различных исследований, составляет от 5 до 30% от всех генетически детерминированных случаев. Для носителей этих вариантов характерно раннее и прогрессирующее поражение проводящей системы сердца с последующим развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий [6, 42, 68, 89, 125]. Варианты в гене *RBM20* ответственны за 2% случаев ДКМП [10, 82].

1.4.8. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки ионных каналов

В патогенезе ДКМП все большее внимание уделяется роли патогенных вариантов в генах, кодирующих ионные каналы кардиомиоцитов. Натриевые, калиевые и кальциевые каналы критически важны для генерации и проведения электрического импульса, регуляции потенциала действия и, как следствие, обеспечения синхронного ритмичного сокращения миокарда. Они контролируют трансмембранный поток ионов, лежащий в основе электромеханического сопряжения [63, 69, 87, 107, 173].

Нарушения, вызванные генетическими вариантами, имеют специфические патофизиологические последствия. Варианты в генах калиевых каналов (таких как *KCNH2* и *KCNQ1*) могут приводить к нарушению реполяризации, создавая субстрат для развития жизнеугрожающих аритмий. Варианты в гене натриевого канала *SCN5A*, известные как причина синдрома Бругада и других аритмий, также ассоциированы с дилатационным вариантом ремоделирования миокарда. Варианты в генах кальциевых каналов (например, *CACNA1C*) нарушают внутриклеточный гомеостаз кальция, что негативно сказывается на контрактильности и способствует дисфункции миокарда [63, 69, 87, 107, 173]. Таким образом, дисфункция ионных каналов может выступать как первичным аритмогенным фактором, так и непосредственной причиной прогрессирующей систолической дисфункции и дилатации камер сердца.

1.4.9. Митохондриальная дисфункция в этиологии дилатационного фенотипа кардиомиопатии

Научные исследования последних лет все чаще указывают на связь ДКМП с вариантами в митохондриальных генах. Данные гены кодируют белки, участвующие в формировании и функции митохондриальных мембран и являющиеся ключевыми для энергетического метаболизма кардиомиоцитов [63, 69, 173].

Митохондрии известны как «энергетические станции клетки», генерирующие аденозинтрифосфат (АТФ) посредством окислительного фосфорилирования. Наряду с энергетической функцией, они также играют ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза, сигнальных каскадов и апоптозе. Митохондриальные мембраны содержат важные для транспорта метаболитов и ионов белки, а также ферменты дыхательной цепи [63, 69, 173].

Варианты в митохондриальной ДНК (мтДНК) могут вызывать дисфункцию кодируемых мембранных белков, что нарушает процесс окислительного фосфорилирования и приводит к дефициту АТФ. Дефицит энергии в клетках может вызвать их гибель, формируя основу для дилатации камер сердца и систолической дисфункции. Дополнительным патогенетическим фактором является индукция избыточного образования реактивных форм кислорода, что потенцирует окислительное повреждение клеточных структур и прогрессирование патологического ремоделирования миокарда [63, 69, 173].

Нуклеотидные варианты в гене таффазина (*TAZ*), приводят к Х-сцепленному митохондриальному заболеванию - синдрому Барта. Для данного синдрома характерны фенотипические особенности и триада симптомов: нейтропения, миопатия и кардиомиопатия (ДКМП или некомпактный миокард) [14, 20, 56, 122].

1.4.10. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная сочетанием вариантов в двух и более генах

Несмотря на значительный прогресс в понимании генетических основ ДКМП, остается большое число трудностей в определении его этиологии. Трудности усугубляются полигенным и олигогенным характером наследования заболевания, когда фенотип формируется под влиянием не одного, а нескольких генетических вариантов [146, 155].

Как следует из данных современных исследований, ДКМП может быть обусловлена патогенными вариантами в генах, кодирующих белки саркомера, цитоскелета, ионных каналов, ядерной оболочки и митохондрий. Однако все чаще

выявляются случаи, в развитие которых вносит вклад комбинация двух и более генетических вариантов (компаунд-гетерозиготное или олигогенное наследование). Такое сочетание не только осложняет интерпретацию патогенности каждого отдельного варианта, но и зачастую ассоциировано с более тяжелым течением заболевания и модификацией его фенотипических проявлений. Это явление объясняется эффектом генетических модификаторов, при котором варианты в разных локусах взаимодействуют, потенцируя или модулируя эффекты друг друга [146, 155].

Клинически значимым примером является комбинация вариантов в генах саркомерных белков и белков ионных каналов, которая может приводить к ускоренному ремоделированию миокарда в сочетании с ранним возникновением жизнеугрожающих аритмий и нарушений проводимости [146, 155]. Данный факт подчеркивает практическую важность комплексного генетического тестирования с использованием технологий ВПС, направленного на выявление всех потенциально значимых вариантов. Только полный учет генетического профиля пациента позволяет адекватно оценить вклад каждого выявленного изменения в патогенез заболевания [146, 155].

Углубленное изучение олигогенных и полигенных моделей наследования ДКМП открывает новые перспективы. Оно закладывает основу для создания усовершенствованных алгоритмов прогнозирования течения болезни, стратификации риска и разработки персонализированных терапевтических стратегий, учитывающих индивидуальную генетическую архитектуру заболевания [138, 146, 155].

1.5. Семейная форма кардиомиопатии с дилатационным фенотипом

Согласно современным представлениям, до 50% всех случаев ДКМП составляет семейная форма заболевания 31[31, 85, 87, 93, 127, 146]. Семейный характер заболевания устанавливается в том случае, когда 2 или более родственника отвечают основным критериям постановки диагноза ДКМП при

отсутствии другой известной причины ремоделирования миокарда. Некоторые исследователи также предлагают говорить о семейной форме к этой группе случаи, когда у родственника первой линии произошел летальный исход до 35 лет [83, 116, 122].

Отсутствие отягощенного семейного анамнеза не исключает генетическую природу ДКМП, поскольку выявленный у пациента вариант может носить характер *de novo* либо остаться невыявленным из-за недостаточного обследования родственников. При обнаружении у пробанда потенциально причинного варианта рекомендовано каскадное семейное тестирование. Родственникам, у которых выявлен аналогичный вариант, показано регулярное кардиологическое наблюдение, поскольку манифестация ДКМП возможна в любом возрасте под влиянием дополнительных факторов [31, 59, 93, 107].

Всем родственникам первой линии пациентов с ДКМП рекомендовано проведение кардиологического скрининга, включающего ЭхоКГ и ЭКГ. В соответствии с международными рекомендациями, для взрослых периодичность такого обследования составляет один раз в три года (или при появлении симптомов), для детей - ежегодно [31, 93, 107].

Своевременное выявление семейного характера ДКМП и организованный скрининг родственников позволяют не только оптимизировать ведение конкретного пациента, но и обеспечить раннее выявление доклинических форм заболевания у членов его семьи, что в конечном итоге способствует улучшению долгосрочного прогноза [93].

1.6. Алгоритм семейного кардиологического скрининга при дилатационном фенотипе кардиомиопатии

Высокая частота наследственных форм ДКМП определяет первостепенное значение организации эффективного семейного скрининга. Его основная цель - доклиническое выявление заболевания у родственников и раннее начало

превентивного наблюдения или терапии, что позволяет предотвратить или отсрочить развитие необратимых осложнений [31, 107].

Первым и обязательным этапом является тщательный сбор семейного анамнеза. Необходимо выяснить наличие у кровных родственников установленного диагноза КМП, сердечной недостаточности, случаев внезапной смерти, особенно до 35 лет, в детском и младенческом возрасте, а также фактов имплантации КВД или электрокардиостимулятора [31, 107].

Второй этап предполагает кардиологическое обследование родственников первой и второй степени родства, даже при отсутствии симптомов. Стандартный скрининг включает ЭхоКГ и ЭКГ. Важно учитывать, что ДКМП может длительно протекать бессимптомно, а ее фенотип у разных членов семьи может различаться в силу вариабельной экспрессивности одного генетического варианта. Рекомендована периодичность наблюдения [31, 107].

После идентификации пробанда и верификации у него генетической причины ДКМП показано проведение сегрегационного анализа - целенаправленного обследования родственников на наличие выявленного патогенного варианта [31, 107]. Алгоритм, предложенный Mestroni и соавторами в 2017 году (Рисунок 2), сохраняет свою актуальность в клинической практике [107].

Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC, 2023) содержат модифицированный подход к семейному скринингу при ДКМП, расширенный с учетом дополнительных клинических и генетических факторов [31]. Однако для целей данного исследования, а также в контексте специфики наблюдаемой когорты пациентов, представляется целесообразным применение алгоритма, предложенного Mestroni с соавторами [107]. Данный выбор обусловлен необходимостью его дальнейшей адаптации и валидации в локальных клинических условиях.

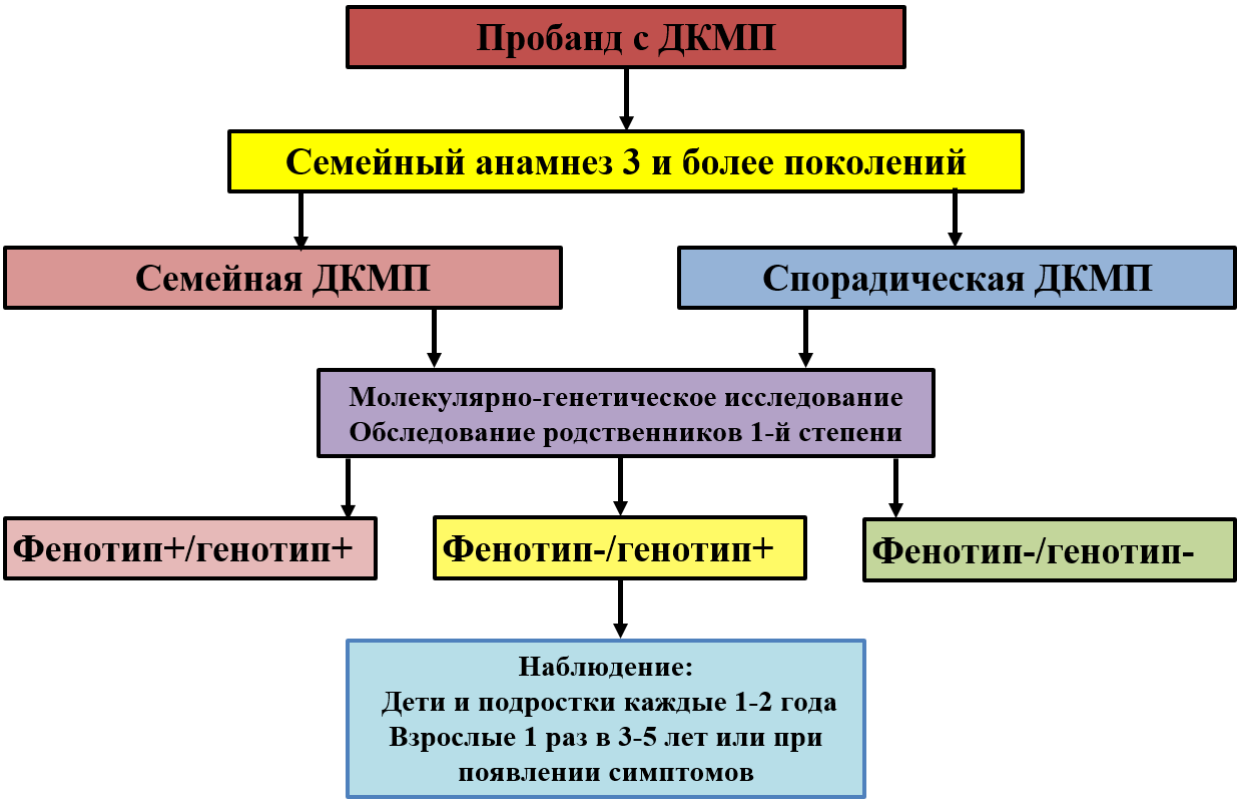


Рисунок 2 - Алгоритм семейного скрининга. Адаптировано из: McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms [107].

1.7. Генетическое консультирование семей с кардиомиопатиями

Генетическое консультирование представляет собой важнейший компонент комплексного ведения пациентов с КМП и их семей. Его цель - предоставление полной информации о природе заболевания, рисках его наследования, возможностях терапии и прогнозе, что способствует формированию осознанного подхода к лечению и планированию наблюдения [31, 80, 87, 93].

Генетическое консультирование также включает рассмотрение этических вопросов, к примеру, конфиденциальности генетической информации, права на знание или незнание своего генетического статуса, потенциальную стигматизацию, планирование беременности [31, 80, 87, 93].

Важно обеспечивать адекватную психологическую поддержку пациентам и их семьям в процессе генетического тестирования и консультирования [31, 80, 87, 93].

1.8. Практическая значимость генетической верификации диагноза при дилатационном фенотипе кардиомиопатии

Ввиду выраженной этиологической гетерогенности ДКМП точная генетическая верификация диагноза приобретает важное клиническое значение. Она служит не только инструментом подтверждения наследственной природы заболевания, но и основой для стратификации риска, определения семейной формы, выбора оптимальной терапевтической тактики и прогнозирования течения болезни [93].

Генетическое подтверждение позволяет уточнить диагноз, особенно при неспецифических клинических проявлениях и неоднозначных результатах лабораторно-инструментального обследования. Это важный этап дифференциально-диагностического поиска, поскольку ДКМП независимо от этиологии может иметь схожие клинические признаки [93].

Выявление нуклеотидных вариантов помогает подтвердить наследственный характер заболевания и оценить риск развития его у ближайших родственников пациента, что является ключевым аспектом семейного скрининга. Также, по мере накопления знаний о генетике КМП, способствует определению генотип-фенотипических корреляций заболевания, что является важным для прогнозирования течения ДКМП, развития риска осложнений. Это позволяет своевременно реализовать превентивные меры, например, имплантацию КВД у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода [93].

Также накопление знаний о генотип-фенотипических ассоциациях в будущем может способствовать разработке персонализированных терапевтических методик [80, 93, 138].

1.9. Лечение сердечной недостаточности при дилатационном фенотипе кардиомиопатии в детской практике

ДКМП характеризуется прогрессирующим течением с развитием ХСН и высокой частотой осложнений, включая желудочковые и наджелудочковые

аритмии, нарушения проводимости. Значительный риск фатальных желудочковых аритмий определяет высокую вероятность летального исхода, что делает данную патологию жизнеугрожающей [2, 31, 93, 171].

Лечение ДКМП направлено на купирование симптомов сердечной недостаточности и профилактике гемодинамических нарушений за счет ингибирования САС и РААС. Различные исследования подчеркивают важность комплексного подхода к лечению ХСН у детей, который включает медикаментозную терапию и, при необходимости, хирургическое лечение [21, 31, 37, 64, 80, 93, 118, 124, 131, 136, 137, 145].

Фармакологическое лечение – основная составляющая терапии ХСН. Оно включает применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ)/антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). В случае низкой сократительной способности миокарда могут использоваться сердечные гликозиды, диуретики. Современные исследования показали эффективность препаратов, используемых для лечения ХСН у взрослых: к ним относится комбинированный препарат АРА + ингибитор неприлизина (АРНИ) и селективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) [21, 31, 37, 64, 80, 93, 118, 124, 131, 136, 137, 145].

Среди методов хирургического лечения наиболее актуальными являются пластика митрального клапана, имплантация КВД, использование вспомогательных методов кровообращения и трансплантация сердца [21, 31, 142, 154].

1.10. Прогнозы и исходы заболевания

ДКМП приводит к неуклонно прогрессирующей ХСН, создающей значительный риск летального исхода [2, 31, 52, 93, 154, 171]. При этом систематизированные данные о точных показателях смертности при данной

патологии, как в отечественной, так и в зарубежной литературе, остаются ограниченными.

Прогноз ДКМП у детей рассматривается как неблагоприятный. Исследования показывают, что в течение 5 лет после установления диагноза до 40% пациентов либо умирают, либо требуют ТС [152]. Однако данные долгосрочных наблюдений позволяют дифференцировать исходы.

Согласно популяционному исследованию Alexander et al., включившему 175 детей с ДКМП (без оценки генетической архитектуры), установленной в возрасте 0-10 лет, выживаемость составила 74%, 62% и 56% через 1, 10 и 20 лет соответственно. Важным выводом данной работы является наблюдение обратного ремоделирования миокарда у 69% выживших детей в течение 15-летнего периода. На момент завершения наблюдения 96% выживших пациентов (100 из 104) не имели симптомов сердечной недостаточности, а 80% (83 пациента) не получали медикаментозную терапию, что указывает на возможность благоприятных отдаленных исходов у значительной части пациентов [28].

1.11. Заключение

Несмотря на значительный прогресс в изучении генетических основ ДКМП, большинство исследований сфокусировано на взрослой когорте. Генетический ландшафт и генотип-фенотипические корреляции ДКМП в педиатрической практике остаются недостаточно изученными. Актуальными задачами являются систематизация знаний о взаимосвязи генотипа и фенотипа у детей, оптимизация алгоритмов семейного скрининга и медико-генетического консультирования. Дальнейшие исследования в этом направлении необходимы для углубления понимания патогенетических механизмов и разработки персонализированных стратегий ведения пациентов с ДКМП.

ГЛАВА 2. 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).

2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования

За период с 2015 по 2025 годы в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России было направлено 250 детей в возрасте до 17 лет 11 месяцев с эхо-признаками дилатации левого желудочка и снижением сократительной способности миокарда.

Критериями включения в исследование были:

1. КДР ЛЖ ≥ 2 z-score в дебюте заболевания
2. ФВ ЛЖ < 55% по Simpson в дебюте заболевания
3. Для ретроспективной группы пациентов - наличие результата молекулярно-генетического исследования у пациента, подтверждающего генетический характер ДКМП
4. Наличие письменного информированного согласия законного представителя и/или пациента

Критериями исключения являлись вторичный характер ремоделирования, отсутствие гемодинамических критериев ДКМП (КДР ЛЖ ≥ 2 z-score и ФВ ЛЖ < 55% по Simpson), отказ пациента и/или его родителей от участия в исследовании. После получения результатов молекулярно-генетического исследования группе пациентов проспективного анализа, исключались дети с мутациями в генах, ответственных за развитие различных синдромов, или при невыявлении каузального гена.

В 54 случаях генез ремоделирования и дисфункции миокарда определен как следствие ишемического повреждения, тахи-индуцированное, или в структуре наследственных болезней обмена и синдромов, или не было выявлено нуклеотидных вариантов, ответственных за развитие КМП, что исключило данных пациентов из исследования.

Таким образом, согласно дизайну, в исследование включено 196 детей с ДКМП. Исследование носило разнонаправленный (ретроспективно-проспективный) характер в силу того, что часть пациентов на момент включения уже наблюдалась в отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и нами проводился анализ предшествующих историй болезни (Рисунок 3).

Обе группы включали по 98 пациентов в возрасте от 1 мес до 17 лет 11 месяцев с установленным диагнозом ДКМП. При этом дети из I группы (ретроспективная часть исследования) проходили обследование и лечение в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с января 2015 года по август 2023 года, а из II группы (проспективная часть исследования) - с 2023 года по февраль 2025 года. Проведен анализ результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования детей исходно (при первичном обследовании), в динамике – через 1 год и 5 лет.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, в рамках научно-исследовательских работ «Современные методы диагностики и лечения детей с кардиомиопатиями», №122040800183-7, «Изучение этиологических особенностей редких болезней, имеющих патогенетическую терапию», №1220032300501-9, «Разработка метода

дифференциальной диагностики кардиомиопатий с различными фенотипами у детей с применением технологии высокопроизводительного секвенирования», №125060306666-9.

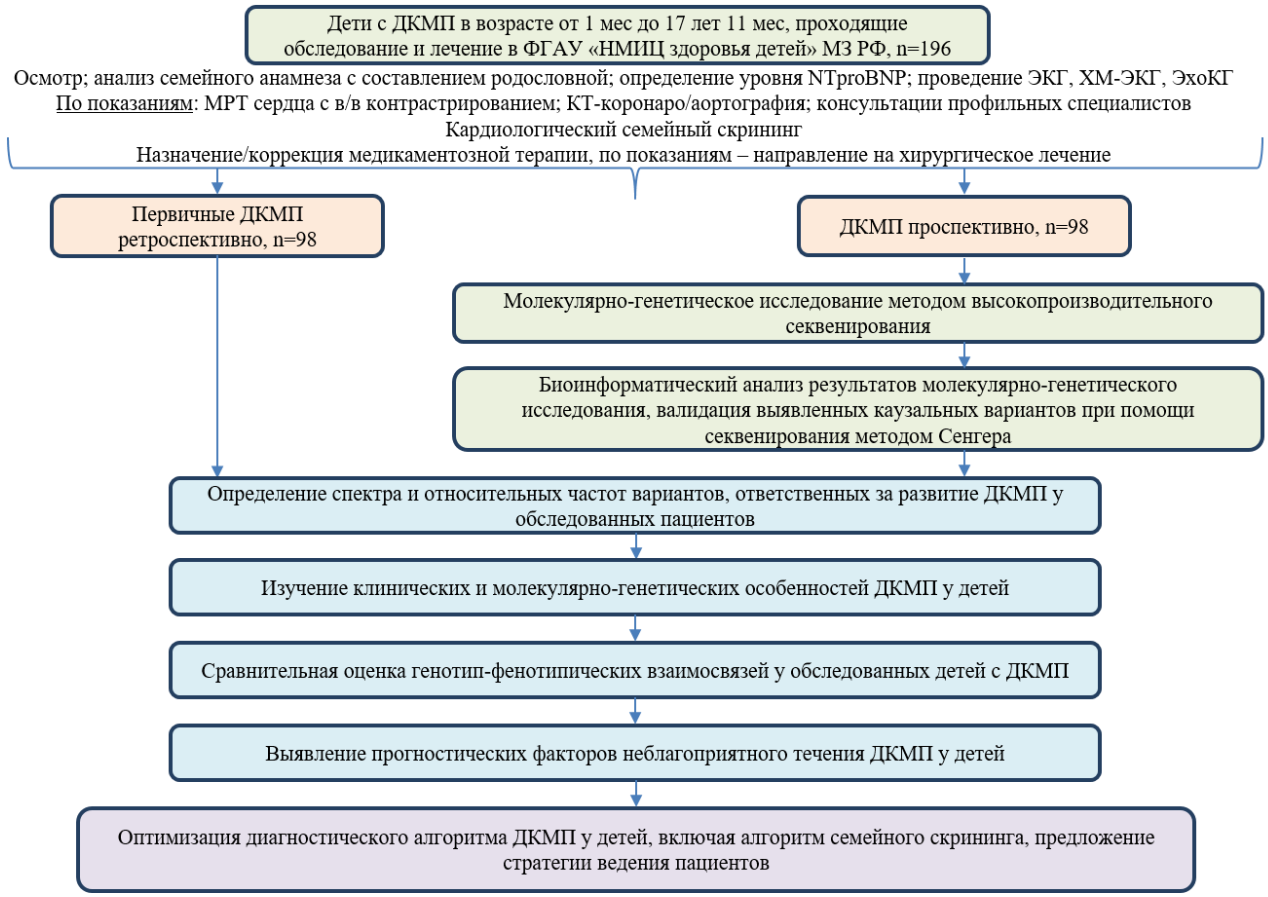


Рисунок 3 - Дизайн исследования.

Локальный независимый этический комитет ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России одобрил исследование (протокол №9 от 28.09.2023 года).

Добровольное информированное согласие получено от всех пациентов в возрасте 14-18 лет и от родителей пациентов, не достигших 14-летнего возраста.

2.2. Методы исследования

В рамках госпитализации всем пациентам было проведено комплексное обследование: проводился анализ анамнеза, истории развития заболевания. При изучении анамнеза значимое внимание уделялось семейному анамнезу (летальные исходы в семье, смерти в младенческом и детском возрасте, заболевания сердца у

родственников), возрасту дебюта заболевания, наличию сопутствующей патологии. При сборе жалоб делался акцент на клинические проявления ХСН (повышенная утомляемость, учащенное сердцебиение, одышка, кашель, отеки, синкопальные и пресинкопальные состояния, потливость, в случае детей раннего возрасте – затруднение при кормлении, задержка физического и моторного развития).

Стадия сердечной недостаточности у детей младшего возраста оценивалась с использованием классификации, предложенной Н.А. Белоконь [136], а также классификации Российского общества специалистов по сердечной недостаточности, с учетом возрастных особенностей пациентов. Функциональный класс ХСН у детей до 6 лет оценивался по Ross R.D., у детей старше 6 лет – по критериям NYHA (New York Heart Association - Нью-Йоркская ассоциация сердца) (Таблица 1).

Таблица 1 - Классификация ФК ХСН по Ross R.D. (1987 г.) и по NYHA

	ФК ХСН по Ross R.D.		**ФК ХСН по NYHA**
I ФК	Нет симптомов.	**I ФК**	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
II ФК	Небольшое тахипное или потливость при кормлении у грудных детей. Диспное при нагрузке у старших детей.	**II ФК**	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
III ФК	Выраженное тахипное или потливость при кормлении у грудных детей. Удлиненное время кормления, задержка роста вследствие сердечной недостаточности.	**III ФК**	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

Физикальное обследование включало в себя оценку физического развития, состояния кожных покровов, тургора тканей, наличие отечного синдрома, аускультативно определялась частота дыхания (ЧД), частота сердечных сокращений (ЧСС), оценивалось наличие шумов сердца и изменений аускультативной картины со стороны легких, пальпаторно определялся верхушечный толчок и его характеристики, оценивалась пульсация периферических вен, а также размеры печени и селезенки, перкуторно определялись границы относительной тупости сердца, измерялось артериальное давление на верхних и нижних конечностях.

Антропометрические показатели оценивались путем расчета отклонения индивидуальных показателей (z-score) от стандартных отклонений при помощи программы «WHO-Anthro» (для детей до 5 лет) и «WHO AnthroPlus» (для детей старше 5 лет). В соответствии со стандартами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) z-score в пределах 2 отклонений от среднего считались нормальными, а отклонение за пределы – считалось отклонением от нормы.

Всем пациентам проводился клинический анализ крови, показатели периферической крови определяли на проточном счетчике среднего класса CobasMicros 18 OT (ABX, Франция). С целью оценки функции печени у пациентов с ХСН проводилось исследование уровня белков в сыворотке крови (общий белок, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, С-реактивный белок глюкоза и др.) колориметрически-фотометрическим методом на биохимическом анализаторе UniCelDxC 800 и UniCelDxC 600 (BeckmanCoulter, США).

Всем пациентам определялась концентрация NT-proBNP в сыворотке крови, взятой из периферической вены. Анализ проводился методом иммунохимического исследования с использованием прибора MiniVidas (bioMeriux, Франция) и наборов реагентов того же производителя. Верхняя граница нормы концентрации NT-proBNP оценивалась как 62 пг/мл.

Эхокардиография служит основным методом диагностики ДКМП. Исследование проводилось на аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США) с

использованием секторных датчиков, работающих в диапазоне частот от 5 до 12 МГц, в соответствии с отечественными и международными рекомендациями, а также для оценки степени недостаточности клапанов проводилось цветное допплеровское картирование. Измерялись следующие параметры: конечно-диастолический (КДР, мм) и конечно-систолический (КСР, мм) размеры левого желудочка (ЛЖ); конечно-систолический (КСО, мл), конечно-диастолический (КДО, мл) и ударный объем ЛЖ по методу Симпсона; конечно-диастолическая толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм); диаметр полости левого предсердия (ЛП, см) и правого предсердия (ПП, мм); ФВ ЛЖ по методу Симпсона, рассчитываемая по формуле: ФВ = (КДО ЛЖ – КСО ЛЖ) / КДО ЛЖ. Полученные значения КДР ЛЖ, размеров предсердий и толщины стенок ЛЖ пересчитывались в относительные z-единицы с учетом ППТ ребенка на момент исследования. Диагноз ДКМП устанавливался на основании данных эхокардиографии: у детей с ППТ < 1,5 - при выявлении дилатации ЛЖ с КДР > 2 z-score и снижении систолической функции с ФВ ЛЖ < 55% на момент первой госпитализации и/или в дебюте заболевания; при ППТ > 1,5 – у мальчиков при КДР ЛЖ > 58 мм, КДО ЛЖ ≥ 75 мл/м^2, у девочек при КДР ЛЖ > 52 мм, КДО ЛЖ ≥ 62 мл/м^2.

Также оценивалось наличие повышенной трабекулярности (ПТ) или некомпактного миокарда (НМ) в зависимости от соотношения некомпактного слоя к компактному (при соотношении от 2:1 и более изменения соответствовали НМ, менее 2 – ПТ).

ЭКГ регистрировалась в 12 отведениях с использованием 12-канального электрокардиографа Mortara ELI 350. При анализе ЭКГ оценивались следующие параметры: источник ритма, ЧСС, положение электрической оси сердца, наличие нарушений ритма и проводимости, признаки перегрузки и гипертрофии миокарда предсердий и желудочков, а также изменения, связанные с нарушением реполяризации и ишемией миокарда.

В течение 24 часов проводилось суточное мониторирование ЭКГ по методу Холтера (СМ-ЭКГ) с использованием трехканального прибора Schiller

AR4/Oxford Medilog. При анализе данных оценивались среднедневная, средненочная и среднесуточная частоты с расчетом циркадного индекса (отношение среднедневной ЧСС к средненочной), а также наличие наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца, нарушений проводимости. Желудочковая аритмия (ЖА) классифицировалась в соответствии с модифицированной классификацией B. Lown, M. Wolf и M. Ryan (Таблица 2) [11].

Таблица 2 - Классификация ЖА по B. Lown, M. Wolf и M. Ryan

Градация (классы)	**Классификация ЖА по B. Lown, M. Wolf, в модификации M. Ryan (1975 г.)**
0	Отсутствие желудочковых экстрасистол (ЖЭС)
1 (I)	Мономорфная ЖЭС до 30 в час
2 (II)	Мономорфная ЖЭС более 30 в час
3 (III)	Полиморфная ЖЭС
4а (IVa)	Мономорфная парная ЖЭС
4б (IVb)	Полиморфная парная ЖЭС
5 (V)	Желудочковая тахикардия (3 и более подряд ЖЭС)

Рентгенография органов грудной полости проводилась на рентгенографической установке Italray Clinodigit. В ходе исследования оценивалось состояние органов грудной клетки, легочного рисунка, а также положение и форма сердца. Всем пациентам измерялся кардиоторакальный индекс (КТИ). Кардиомегалия рассматривалась как увеличения КТИ > 55% у детей до 3 лет и > 50% - у детей старше 3 лет.

По показаниям проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца для оценки анатомических и функциональных параметров сердца, наличия фибротической трансформации миокарда, признаков ПТ или НМ на аппаратах 1,5T Optima 450w (General Electric, США). Критерий диагностики НМ по данным МРТ сердца с внутривенным контрастированием: соотношение некомпактного слоя к компактному > 2,3:1.

Все пациенты, включенные в исследование, получали комплексную медикаментозную терапию ХСН в соответствии с утвержденными клиническими

рекомендациями по лечению ХСН у детей и взрослых (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, по показаниям назначалась диуретическая терапия и сердечные гликозиды, проводилась профилактика тромбообразования антиагрегантами, а в случае их недостаточной эффективности и высоком риске тромбозов проводилась антикоагулянтная терапия, при регистрации нарушений ритма сердца по показаниям назначалась антиаритмическая терапия). В зависимости от клинического состояния и показателей обследования пациентов за время наблюдения проводилась коррекция лечения, по показаниям проводилось хирургическое лечение [137, 139].

Учитывалось достижение пациентами промежуточных точек за 5 и 10 лет наблюдения – пластика и/или протезирование митрального клапана, имплантация КВД, желудочкового вспомогательного устройства (LVAD), конечных точек – летальных исходов или ТС.

2.3. Молекулярно-генетическое обследование

Все пациенты прошли консультацию врача-генетика, и, в соответствии с его рекомендациями, были проведены молекулярно-генетические исследования. Для анализа методом массового параллельного секвенирования в 150 случаях использовалась кардиологическая панель, включающая целевые участки 419 генов, мутации в которых могут обуславливать развитие ДКМП (*A2M, ABCC9, ACAD9, ACADVL, ACTA2, ACTC1, ACTN2, ACVR1, ACVR2B, ACVRL1, ADCY5, ADRB1, AGK, AGT, AGTR1, AGTR2, AGXT, AKAP10, AKAP9, AKT3, ALMS1, ALOX5AP, ALPK3, ANK2, ANKRD1, APOA1, APOB, APP, ARL6, ARNTL, ATP1A2, ATP7A, AUH, BAG3, BANF1, BBC3, BBS1, BBS10, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BOLA3, BRAF, BRCC3, CACNA1A, CACNA1C, CACNA1D, CACNB2, CALM1, CALR3, CAMK2D, CASQ2, CAV1, CAV3, CAVIN1, CBL, CCM2, CDK9, CEP290, CETP, CFAP53, CFC1, CFH, CFHR1, CHD7, CHKB, CHRNA1, CHRND, CITED2, CLCNKB, CLIC2, CMC1, CNBP, COL3A1, COL4A1, COL4A3, COL4A5, COL5A1,*

COL5A2, COL7A1, COQ8A, CPOX, CPT2, CR1, CR2, CREB1, CREBBP, CRELD1, CRYAB, CSF1R, CSRP3, CST3, CTNNA3, CTSL, CUL7, CXADR, CYP11B1, CYP27A1, DAG1, DES, DGCR2, DGKE, DMD, DMPK, DNAJA3, DNAJB6, DNAJC19, DOCK6, DOLK, DPP6, DSC2, DSC3, DSG2, DSP, DST, DTNA, DYSF, EDN1, EDNRB, EFEMP2, EHMT1, ELAC2, ELN, ELP1, EMD, ENG, ENPP1, EPOR, ERBB3, ESCO2, EXT1, EYA4, F2, F5, FBLN5, FBN1, FBN2, FGA, FGF10, FGF23, FGFR2, FGFR3, FHL1, FHOD3, FKRP, FKTN, FLNA, FLNC, FLT4, FOXC2, FOXF1, FRS2, FXN, GAA, GALNT3, GATA2, GATA3, GATA4, GATA6, GATAD1, GBE1, GDF1, GJA1, GJA5, GJC2, GJD3, GLA, GLMN, GNAI2, GNB3, GNPTAB, GPC3, GPD1L, GSN, GTF2I, GTF2IRD1, GUSB, GYG1, GYPA, GYPB, GYPE, HADHA, HAND2, HCCS, HCN4, HCRT, HEATR6, HHAT, HIRA, HJV, HOXA1, HPGD, HRAS, HSD11B2, HTRA1, IGFBP7, IKBKG, ILK, ISCU, JAG1, JAM3, JPH2, JUP, KANSL1, KCNA5, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNH2, KCNJ1, KCNJ2, KCNJ5, KCNMB1, KCNN3, KCNQ1, KIF11, KL, KRAS, KRIT1, LAMA2, LAMA4, LAMP2, LDB3, LDLR, LEFTY2, LMNA, LPA, LPAR6, LPL, LPO, LRPPRC, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MBD5, MED12, MEF2A, MEF2C, MGME1, MIB1, MKKS, MKS1, MOGAT2, MRPL3, MRPL44, MRPS22, MTHFR, MTO1, MYBPC3, MYH11, MYH6, MYH7, MYH9, MYL2, MYL3, MYLK, MYLK2, MYOZ2, MYPN, NAA10, NAGA, NBEAL2, NEBL, NEXN, NF1, NF2, NHLH1, NKX2-5, NKX2-6, NODAL, NOTCH1, NOTCH3, NPHS1, NPPA, NR1I3, NR2E1, NRAS, PAM16, PCCA, PCCB, PDCD10, PDLIM3, PDLIM5, PER1, PER2, PGAP3, PGM1, PIK3CA, PKD1, PKD2, PKP2, PLN, PLOD1, PLOD3, PMM2, POLG, PPARGC1A, PPIF, PPOX, PPP1CA, PPP1CB, PPP3CA, PRKAG2, PRKAR1A, PRKCA, PRKCH, PSEN1, PSEN2, PTPN11, PTPN14, RAB3GAP2, RAF1, RASA1, RBM10, RBM20, RBM8A, RIT1, RNF212, RNF213, RORA, RYR1, RYR2, SCN1B, SCN3B, SCN4A, SCN4B, SCN5A, SCN9A, SCO2, SDHA, SDHAF1, SDHB, SDHC, SDHD, SEC23A, SEC61G, SELENON, SEMA3A, SEMA3E, SERPINA3, SGCA, SGCB, SGCD, SHANK3, SHOC2, SLC12A3, SLC19A2, SLC22A5, SLC25A20, SLC25A4, SLC2A10, SLC2A11, SLC52A2, SLC6A2, SLCO5A1, SMAD3, SMAD4, SNTA1, SORT1, SOS1, SOS2, SOX18, SRCAP, SRD5A3, SREBF1, STOX1, STRA6, SULF1, SYNE2, TAB2, TAZ, TBC1D24, TBX1, TBX20, TBX5, TCAP, TCF21, TFAM, TGFB2, TGFB3,

TGFBR1, TGFBR2, TLL1, TLR9, TMEM43, TMEM70, TMPO, TNFSF12, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TNXB, TP53RK, TPM1, TPM3, TRA2B, TREX1, TRIM32, TSC1, TSC2, TSPYL1, TTC8, TTN, TTR, TWNK, VCL, VHL, VMA21, WDPCP, XPNPEP3, XYLT1, YWHAE, YWHAG, ZEB2, ZFPM2, ZIC3, ZMPSTE24), разработанная в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, у остальных пациентов были исследованы таргетные области клинического и полного экзомов в случае невыявления каузального варианта на первом этапе [16, 17]. У пациентов брали 1-2 мл цельной венозной крови в пробирку-вакутейнер с антикоагулянтом ЭДТА. Из образцов крови выделяли геномную ДНК с использованием набора реактивов DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия) на автоматической станции QIAQUBE (QIAGEN, Германия). После оценки количества ДНК на флоуриметре Qubit 3.0 (Invitrogen, США) проводили массовое параллельное секвенирование на оборудовании Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) для ретроспективной части когорты, для проспективной – на платформе Nextseq 550DX (Illumina, США). Все найденные минорные варианты с частотой встречаемости менее 1%, согласно базе данных gnomAD (v. 4.1.1), а также нуклеотидные варианты, неописанные в базах данных HGMD [81] и dbSNP, анализировались с помощью программы Alamut Visual (Interactive Biosoftware) и российского Руководства по интерпретации последовательностей ДНК человека [15].

Критерии патогенности/доброкачественности, применимые для выявленных вариантов [15]: **PVS1** - нулевой вариант (нонсенс, сдвиг рамки считывания, нарушение канонических сайтов сплайсинга в позициях ± 1/2, делеция/дупликация экзона, вариант в инициаторном кодоне) в гене, где потеря функции (LoF) – доказанный механизм заболевания; **PS1** - та же аминокислотная замена, что и у ранее установленного патогенного варианта; **PS2** - *de novo* вариант у больного при подтвержденном родстве; **PS3** - хорошо воспроизводимые функциональные исследования (in vitro или in vivo), демонстрирующие повреждающее влияние на белок; **PS4** - значимое повышение частоты варианта среди больных по сравнению с контролем, для редких болезней допустимо

использование наличия варианта у ≥ 2 неродственных пациентов с редким специфичным фенотипом при отсутствии в gnomAD; **PM1** - локализация в «горячей точке» или критическом функциональном домене с известной структурой/активным центром; **PM2** - отсутствие варианта в популяционных базах; **PM4** - изменение длины белка за счет внутрирамковых делеций/инсерций в неповторяющемся регионе; **PM5** - новая миссенс-замена в том же кодоне, где другая миссенс-замена уже признана патогенной; **PM6** - предположительно *de novo* (без подтверждения отцовства/материнства); **PP1** - косегрегация варианта с заболеванием в семье (семейный характер заболевания); **PP2** - миссенс-вариант в гене, где часто выявляется причина заболевания; **PP3** – предсказание повреждающего эффекта на основании множества вычислительных алгоритмов (консервативность, структура, влияние на сплайсинг); **PP4** – высокая специфичность прояалений заболевания; **PP5** - авторитетный источник сообщает о патогенности, но доказательства недоступны для независимой оценки; BA1 – высокая (> 3%) частота аллеля в базах данных; **BS1** – частота аллеля варианта в популяции выше ожидаемой; **BS2** – вариант встречается у здоровых людей; **BP4** – несколько вычислительных программ предсказывают отсутствие патогенности; **BP6** - авторитетный источник сообщает об отсутствии патогенности, но доказательства недоступны для независимой оценки.

Для валидации обнаруженных вариантов и анализа семейной сегрегации применяли метод секвенирования по Сэнгеру. Для секвенирования по Сэнгеру геномную ДНК амплифицировали с использованием олигонуклеотидов, подобранных в программе Beacon Designer 8.10. Специфичность пар праймеров проверяли с помощью программы Primer-BLAST (National Center for Biotechnological Information, NCBI, США). Продукты амплификации секвенировали с использованием наборов реактивов BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколами производителя на генетическом анализаторе ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США).

2.4. Статистический анализ полученных данных

Статистический анализ данных проводился с использованием программы StatTech v.4.12.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Проверку количественных переменных на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилка (при объеме выборки менее 50 наблюдений) или критерия Колмогорова–Смирнова (при объеме выборки более 50 наблюдений). Данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представляли в виде среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные признаки описывали с помощью медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3). Категориальные переменные характеризовали абсолютными частотами и процентными долями.

Для сравнения двух независимых групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, применяли U-критерий Манна–Уитни. Сравнение долей в многопольных таблицах сопряжённости проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Построение прогностической модели бинарного исхода выполняли методом логистической регрессии. Для оценки доли объяснённой дисперсии использовали коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка. Согласие модели с исходными данными проверяли с помощью критерия Хосмера–Лемешова: при $p > 0,05$ гипотезу о соответствии модели принятой. Сравнение двух ROC-кривых и оценку статистической значимости различий между ними осуществляли с использованием теста Делонга; различие считали значимым при $p < 0,05$. Прогностическую эффективность модели оценивали путём анализа ROC-кривых с вычислением площади под кривой (AUC - Area Under Curve). Качество модели характеризовали значением AUC, стандартной ошибкой, 95% доверительным интервалом и уровнем статистической значимости. Пороговое значение (cut-off) количественного признака определяли по максимальному индексу Юдена.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННЫМ ФЕНОТИПОМ КАРДИОМИОПАТИИ

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственных статьях:

Бурыкина Ю.С., Жарова О.П., Гандаева Л.А., Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Демьянов Д.С. и др. 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. и др. 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., Сильнова И.В., Басаргина Е.Н., Давыдова Ю.И., Пахомов А.В. и др. 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 [5].

Burykina Yu., Chudakova D., Zharova O., Basargina E., Silnova I., Sdvigova N. et al. 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 [40].

3.1. Общая характеристика обследуемых больных

В ретро- и проспективное исследование вошло 196 пациентов в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 30 дней с установленным диагнозом «ДКМП». Группу составили 108 мальчиков (55,1%) и 88 девочек (44,9%), что соответствует соотношению 1,2:1.

Географическое распределение пациентов характеризовалось неравномерностью. На Центральный и Приволжский ФО приходилось 52% всех наблюдений (30,6% и 21,4% соответственно), в то время как наименьшие доли были характерны для Дальневосточного и СКФО (6,6% и 6,1% соответственно) (Рисунок 4). Указанное распределение, по всей видимости, отражает не столько эпидемиологические закономерности, сколько географию крупных федеральных медицинских центров, что ограничивает возможность прямой интерпретации данных как федеральных показателей распространенности заболевания.

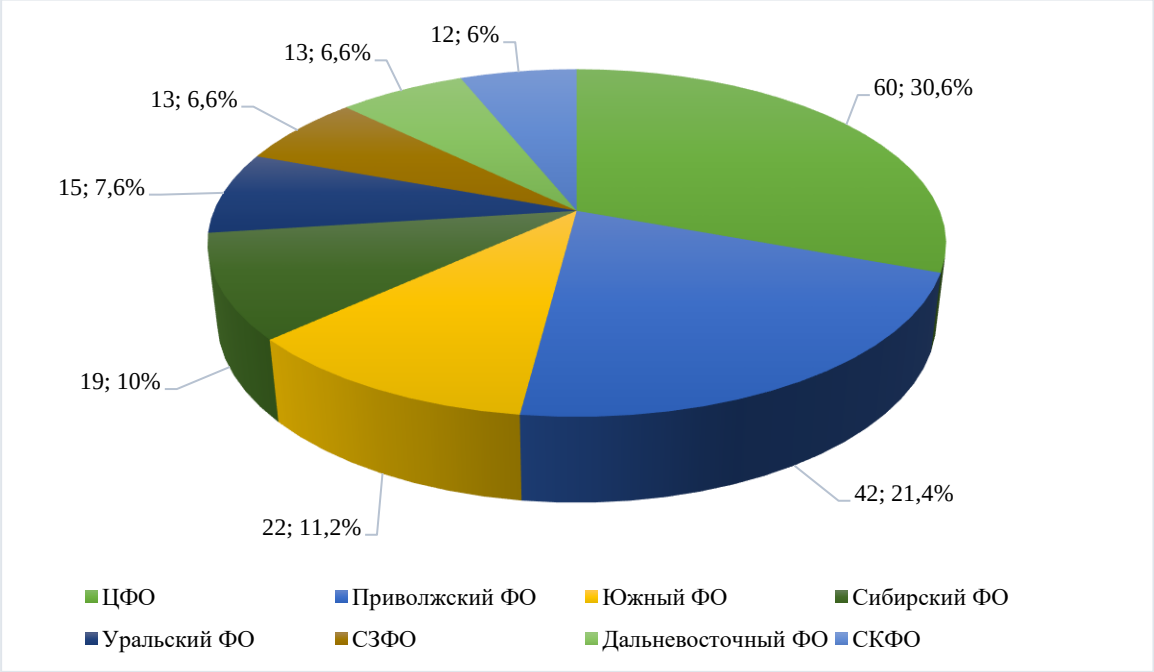


Рисунок 4 - Распределение пациентов с ДКМП в соответствии с субъектами проживания (n=196). *Примечание: ФО – федеральный округ, ЦФО – Центральный ФО, СЗФО – Северо-Западный ФО, СКФО – Северо-Кавказский ФО.*

Медиана возраста на момент выявления ДКМП составила 3 [1;12] месяца, при этом у большинства пациентов заболевание было выявлено на первом году жизни. Пренатальная диагностика (кардиомегалия по данным ультрасонографии) зарегистрирована у 16 (8,2%) детей. У 55 (28,1%) пациентов изменения со стороны сердца были выявлены на фоне интеркуррентных инфекций, что может указывать на роль внешних факторов в реализации генетической предрасположенности к ДКМП (Таблица 3).

Медиана продолжительности наблюдения составила 52,5 [26,8;83,5] месяца. За указанный период зарегистрировали следующие клинические исходы: конечные точки были достигнуты у 18 (9,2%) пациентов – 7 (3,5%) детям была проведена трансплантация сердца, в 11 случаях (5,6%) наступил летальный исход. Промежуточные события отмечены у 12 пациентов (6,1%): хирургическая коррекция митральной недостаточности проведена 7 детям (3,5%), 3 – имплантирован КВД (1,5%), 2 (1%) - имплантирован LVAD (Таблица 3).

Таблица 3 - Общие характеристики детей с ДКМП

Характеристика	**Показатель**
Мужской пол, n (%)	108 (55,1)
Возраст дебюта, мес (Me [IQR])	3 [1;12]
Выявлено внутриутробно, n (%)	16 (8,2)
Миопатия, n (%)	3 (1,5)
Врожденные пороки сердца, n (%)	18 (9)
Семейный характер заболевания, n (%)	66 (33,7)
Некомпактный миокард/повышенная трабекулярность, n (%)	170 (86)
Имплантация LVAD, n (%)	2 (1)
Трансплантация сердца, n (%)	7 (3,5)
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора, n (%)	3 (1,5)
Пластика/протезирование митрального клапана, n (%)	7 (3,5)
Летальный исход, n (%)	11 (5,6)
Возраст летального исхода, мес (Me [IQR])	72 [17,5;12,5]
Продолжительность наблюдения, мес (Me [IQR])	52,5 [26,8;83,5]

Каскадный семейный скрининг проведен 184 пациентам. *De novo* вариант выявлен у 37 пациентов (20%). Семейная форма ДКМП подтверждена у 66 пациентов из 55 семей, что соответствует 33,7% от общего числа обследованных. Диагноз основывался на данных анамнеза (n=26, 40%, включая 9 летальных исходов у родителей) и на результатах кардиологического и генетического

обследования родственников (n=40, 60%). Также среди родителей в 52 семьях выявлены здоровые обладатели каузальных вариантов, продолжено динамическое наблюдение. Члены 40 семей обследованы недостаточно или отказались от проведения каскадного скрининга.

В подавляющем большинстве семей пробандом выступал ребенок (n=29, 43,9%). Однако в 16,7% (n=11) случаев обследование детей стало следствием впервые выявленного заболевания у родителя.

Совпадение фенотипа КМП у родителя и ребенка наблюдалось более чем в 70% случаев. У части родителей отмечались иные фенотипы: некомпактный миокард без дисфункции (16%, n=9) и гипертрофическое ремоделирование (2%, n=1).

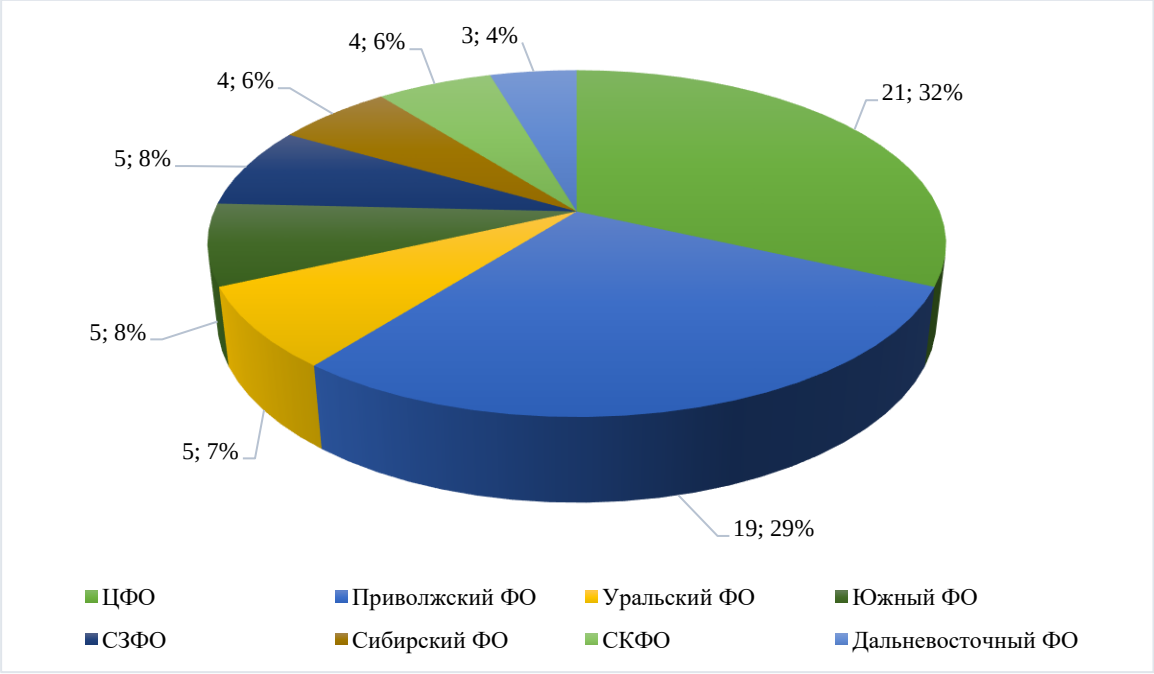


Рисунок 5 - Распределение пациентов с семейной формой ДКМП в соответствии с субъектами проживания (n=66).

Распределение семейных случаев повторяет общую географическую картину набора пациентов, подтверждая, что регионы с наибольшим общим числом обследованных (ЦФО и Приволжский ФО) также демонстрируют наибольшую выявляемость семейных форм ДКМП (Рисунок 5).

3.2. Клинические и генетические характеристики пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии

Всего у 196 пациентов было выявлено 203 нуклеотидных варианта (Рисунок 6), из которых 160 были различными. Каузальные варианты были обнаружены у 78,4% обследованных. У 3% пациентов (n=6) диагностирована олигогенная форма заболевания.

Проведение семейного скрининга и сегрегационного анализа позволило значительно пересмотреть первичную оценку патогенности. 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) (Рисунок 7).

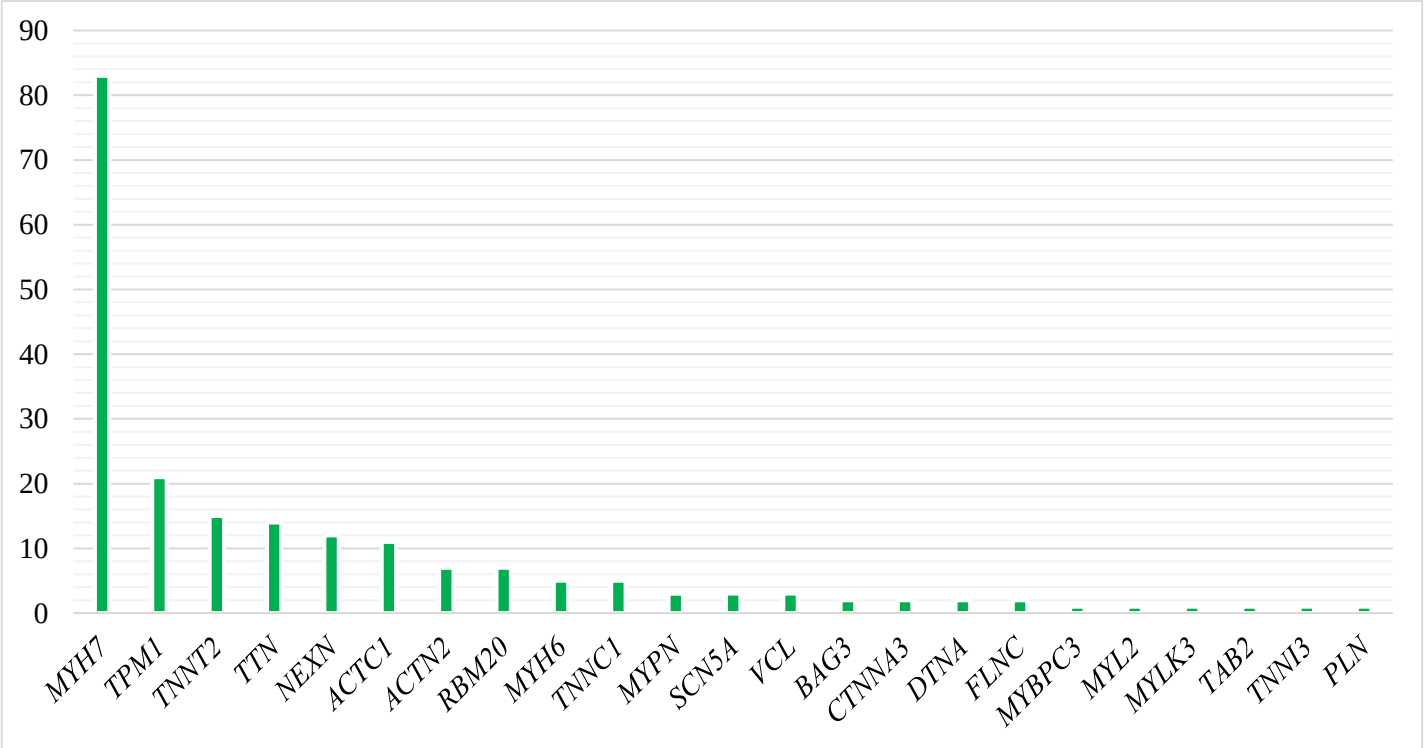


Рисунок 6 - Распределение обследованных случаев ДКМП у российских детей в соответствии с генетическими первопричинами.

Пациенты были распределены в соответствии с функциональной ролью экспрессируемых белков: обладатели вариантов саркомерных генов, кодирующих тонкий (*ACTC1*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*) и толстый филаменты (*MYH7*, *MYH6*, *MYBPC3*, *MYL2*, *MYLK3*) кардиомиоцита, обладатели вариантов в гене *TTN*; обладатели вариантов в генах цитоскелета (*FLNC, VCL*) и z-диска (*ACTN2*,

NEXN, MYPN, BAG3); обладатели вариантов генов ионных каналов, ядра, десмосом, дистрофинового комплекса и саркоплазматического ретикулума (*RBM20, SCN5A, DTNA, PLN, TAB2, CTNNA3)*; пациенты с вариантами в двух и более генах (Рисунок 8).

Анализ выявил значимое доминирование саркомерных генов, на долю которых пришлось 72,9% (n=148) всех обнаруженных вариантов. Наиболее частой причиной ДКМП у обследованных детей оказались каузальные варианты гена *MYH7*, ответственные за 40,8% (n=83) выявленных случаев. За ним следовали другие ключевые гены саркомера: *TPM1* (10,3%, n=21), *TNNT2* (7,4%, n=15), *TTN* (6,9%, n=14), *ACTC1* (5,4%, n=11) и *TNNC1* (2,5%, n=5).

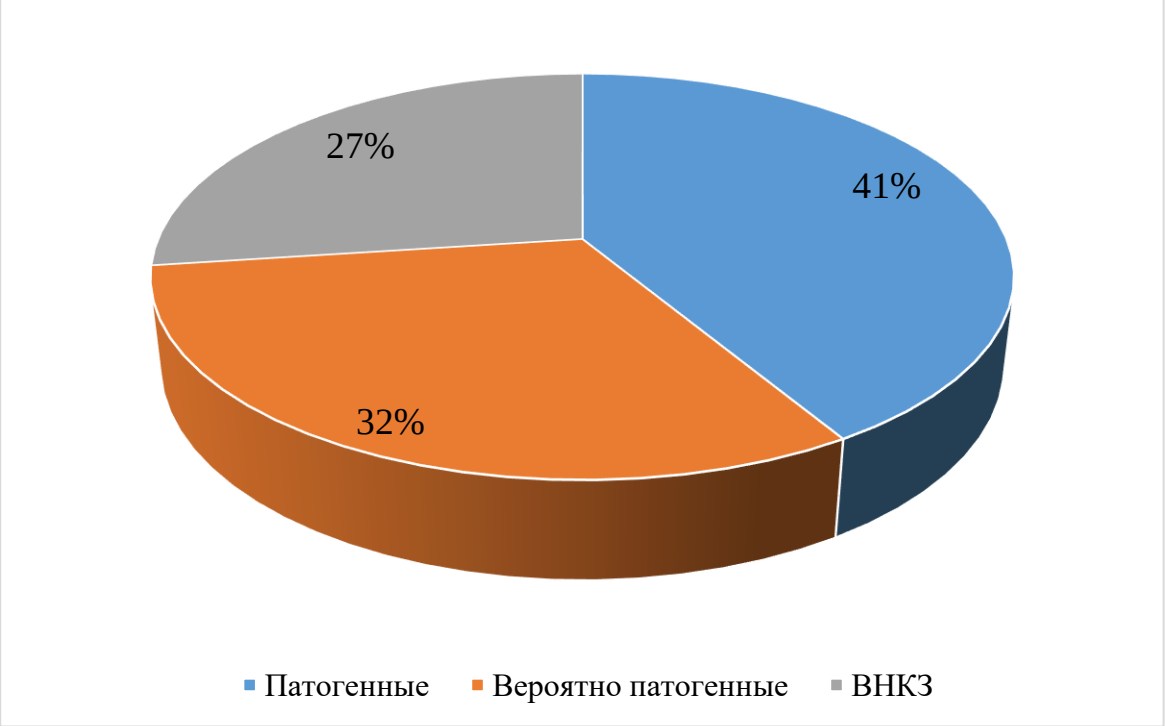


Рисунок 7 – Распределение долей вариантов, содержащих каузальные варианты, в соответствии с различными классами патогенности. *Примечание: ВНКЗ – вариант с неопределенной клинической значимостью.*

Анализ данных нескольких пациентов проводился отдельно, так в 5 случаях имело место сочетание вариантов в двух разных генах (*ACTC1* и *MYH7*, *MYH7* и *SCN5A*, *TNNT2* и *RBM20*, *NEXN* и *TNNC1*, *RBM20* и *DTNA)*, в 2 - би-аллельные варианты *TTN*. Одного ребенка мы наблюдали с двумя наследственными заболеваниями – семейной формой ДКМП и некомпактным миокардом,

обусловленными вариантом в гене *MYH7*, и генерализованной артериальной кальцификацией с би-аллельным вариантом в гене *ABCC6*.

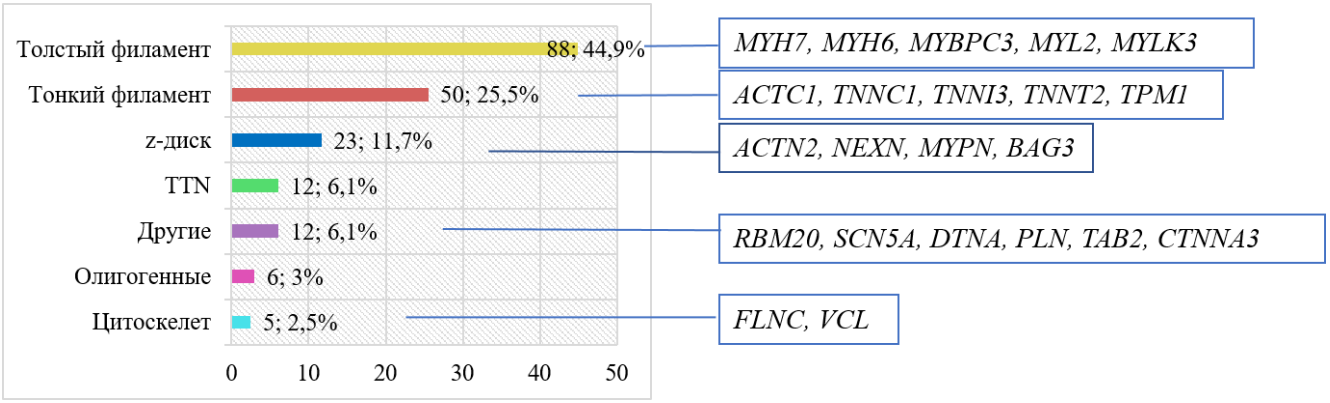


Рисунок 8 – Распределение пациентов в соответствии с функциональным вкладом продуктов генов, содержащих выявленные варианты, в различные компоненты кардиомиоцитов.

Z-диск и связанные с ним структуры также продемонстрировали заметную представленность. Нуклеотидные варианты в гене *NEXN*, кодирующем белок, играющий роль в организации цитоскелета, выявлены в 5,9% случаев (n=12). Реже обнаруживались варианты в генах *ACTN2* и *MYPN* – в 3,5% (n=7) и 1,5% (n=3). Также был идентифицирован редкий, но клинически значимый вариант в гене *BAG3* (1,0%, n=2).

Среди вариантов, затрагивающих цитоскелет, обнаружены варианты в генах *FLNC* (1,0%, n=2) и *VCL* (1,5%, n=3), нарушение функции которых приводит к потере структурной стабильности кардиомиоцитов.

В спектре мутаций наблюдалось доминирование миссенс-замен, на которые пришлось 80,8% (n=164) всех выявленных вариантов. Прочие типы мутаций встречались существенно реже: делеции (9,4%, n=19), нонсенс-мутации (4,9%, n=10), дупликации и сплайсинг-варианты (по 2,5%, n=5 каждый) (Рисунок 9).

Возраст манифестации заболевания у носителей различных генетических вариантов соответствовал общей когорте, с преобладанием дебюта на первом году жизни. Ввиду доминирования вариантов в генах саркомера, Z-диска и цитоскелета, проведен сравнительный анализ их клинических характеристик. У носителей вариантов в генах тонкого филамента саркомера 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) (Таблицы 4, 5).

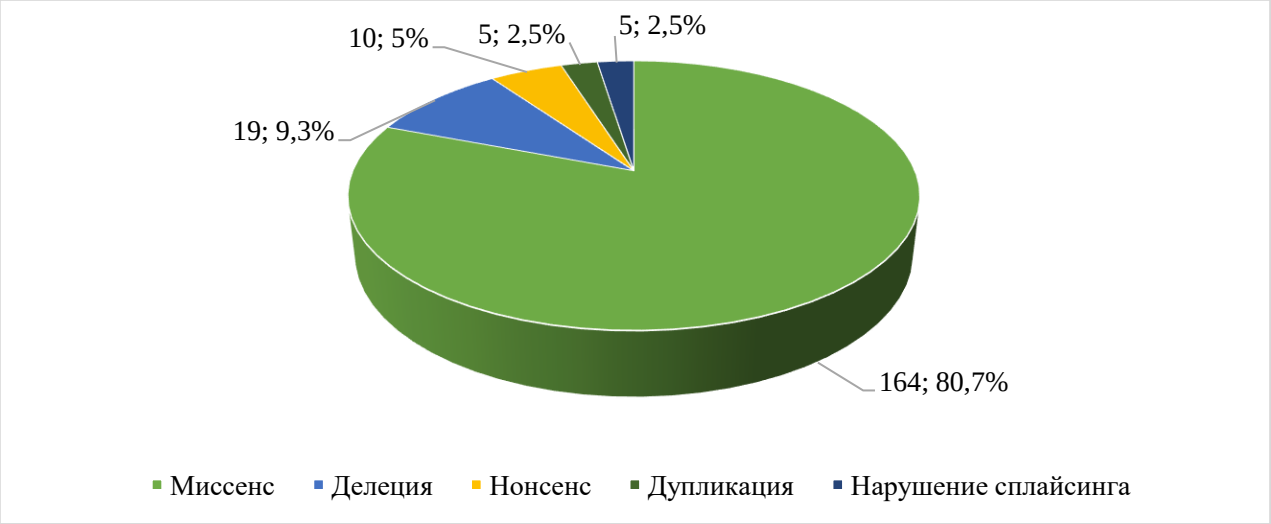


Рисунок 9 - Распределение долей различных типов генетических вариантов, выявленных у 196 российских детей с ДКМП.

У трети пациентов, преимущественно при мутациях в генах *MYH7*, *TNNT2*, *TPM1* и *TTN*, ремоделирование сердца по дилатационному типу сочеталось с некомпактным миокардом (НМ) или повышенной трабекулярностью (ПТ).

У 18 (9,2%) пациентов выявлено сочетание ДКМП с врожденным пороком сердца (ВПС), чаще всего с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП, n=8, 4%), открытым артериальным протоком (ОАП, n=5, 2,5%) и дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП, n=4, 2%), также отмечен один случай частичного аномального дренажа легочных вен (ЧАДЛВ, 0,5%). Радикальная коррекция ВПС проведена 9 пациентам (4,5%).

Статистически значимых различий в общей частоте нарушений ритма и проводимости у пациентов не выявлено, однако у носителей вариантов в генах тонкого филамента чаще регистрировались желудочковые аритмии высоких градаций. Варианты в гене *NEXN* были ассоциированы с брадикардией (58,3% случаев), а в гене *TTN* - с синусовой тахикардией (75%).

Данные МРТ сердца (n=60) не выявили значимых межгрупповых различий в степени выраженности фиброза, за исключением одного пациента с вариантом в

гене *PLN*, у которого отмечено прогрессирование фиброза с 10% до 95% в течение 1 года.

Анализ 5-ти и 10-летней выживаемости выявил различия. Менее благоприятный прогноз отмечен у носителей вариантов в генах тонкого филамента: 5-летняя выживаемость – 95,1%, 10-летняя – 80%. У этих пациентов зафиксирована также наибольшая смертность (20% за 10 лет наблюдения), частота проводимых ТС (3 из 7 случаев), летальных исходов (6 из 11), необходимость имплантации КВД (1 из 3) и LVAD (n=2) (Рисунок 10).

Наиболее неблагоприятное течение отмечено у пациентов с мутациями в генах *TPM1* и *ACTC1*.

5-ти и 10-летняя выживаемость у пациентов с вариантами в генах, кодирующих белки толстого филамента, составила по 97,6% каждая, в генах z-диска - 93,3%, в *TTN* – 91,7%, а у оставшихся пациентов - 10-летнее наблюдение показало 100%-ю выживаемость.

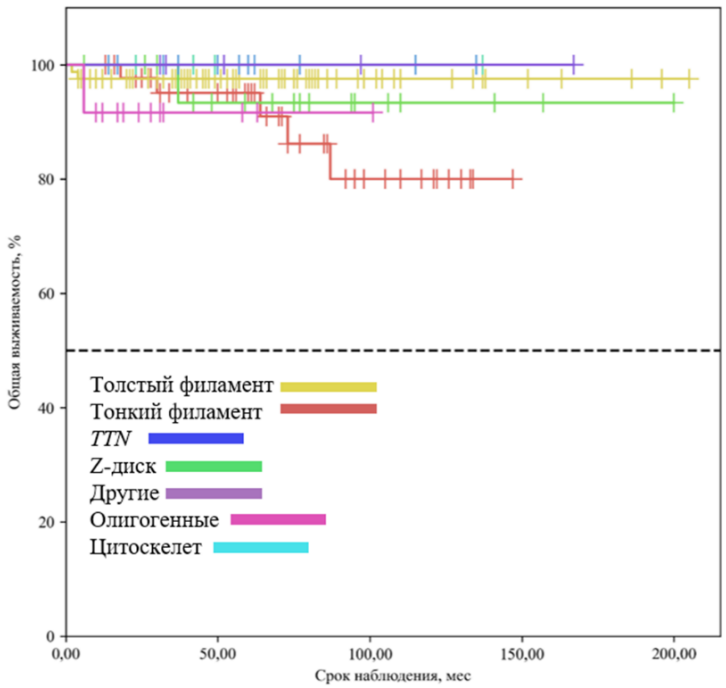


Рисунок 10 - Кривая общей выживаемости в зависимости от функционального вклада экспрессируемых белков в различные компоненты кардиомиоцитов.

Таблица 4 - Клинические характеристики пациентов с ДКМП в зависимости от генетической причины заболевания

Характеристика	**Тонкий филамент саркомера (n=50)**	**Толстый филамент саркомера (n=88)**	***TTN* (n=12)**	**Z-диск (n=23)**	**Цитоскелет (n=5)**	**Другие (n=12)**	**Олигогенные (n=6)**	**p-value**
Мужской пол, n (%)	24 (48)	45 (51,2)	7 (58,3)	14 (60,9)	2 (40)	10 (83,3)	5 (83,3)	0,22
Семейный характер, n (%)	12 (24)	34 (38,6)	6 (50)	6 (26)	1 (20)	4 (33,3)	3 (50)	0,39
Возраст дебюта, мес (Me [IQR])*	3 [1,2;10,7]	2,5 [0,3;8,2]	57 [17,2;155,5]	3 [1,5;12]	2 [1;2]	4,5 [1;18]	28,5 [0,2;104]	0,02
Выявлено внутриутробно, n (%)	1 (2)	12 (13,6)	-	-	1 (20)	1 (8,3)	1 (16,7)	0,09
Клинические характеристики дебюта КМП								
ВПС, n (%)	5 (10)	7 (8)	2 (16,7)	2 (8,7)	1 (20)	1 (8,3)	-	0,88
ОРВИ в дебюте, n (%)	14 (28)	23 (26)	6 (50)	7 (30,4)	1 (20)	4 (33,3)	-	0,45
Миопатия, n (%)	-	3 (3,4)	-	-	-	-	-	0,7
Функциональный класс (ФК) I ХСН	-	13 (14,8)	1 (8,3)	2 (8,7)	-	1 (8,3)	-	0,12
ФК II ХСН	36 (72)	56 (63,6)	7 (58,3)	19 (82,7)	5 (100)	10 (83,3)	3 (50)	
ФК III ХСН	12 (24)	15 (17)	2 (16,7)	1 (4,3)	-	1 (8,3)	3 (50)	
ФК IV ХСН	2 (4)	4 (4,5)	2 (16,7)	1 (4,3)	-	-	-	
Лабораторно-инструментальные данные в дебюте КМП								
ФВ ЛЖ, % (Me ± SD *****	32,5 ± 11,6	37,8 ± 11,6	30,7 ± 11,6	40,7 ± 11,4	35,4 ± 11,8	43,2 ± 11,5	37,2 ± 16,7	0,012
Z-score ЛЖ (Me [IQR])*****	3,6 [2,3;5]	3,2 [2,1;4,6]	3,2 [2,4;3,8]	2,9 [1,5;3,7]	3,3 [3;6,5]	2,28 [1,5;2,5]	3,9 [2,4;4,8]	0,04
Z-score ЛП (Me [IQR])*****	2,6 [1,8;3,8]	2,28 [1,7;3,7]	2,6 [2,2;3,1]	1,8 [1,3;2,3]	2,5 [2,2;3,9]	1,2 [0,9;2]	3,3 [2,8;4,8]	0,001
НМ, n (%)*****	14 (28)	40 (45,5)	-	4 (17,4)	2 (40)	4 (33,3)	1 (16,7)	0,008
ПТ, n (%)*****	30 (60)	39 (44,3)	11 (91,7)	13 (56,5)	3 (60)	7 (58,3)	2 (33,3)	
NTproBNP, пг/мл (Me [IQR])*	1721,5 [367,3;5533,2]	655,8 [150,5;3006,5]	770,6 [242;14603]	1462 [186,9;2339]	1316 [255,9;9824]	345,7 [187,6;832]	2498 [233,5;9132]	0,04
ЖТ, n (%)	4 (8)	2 (2,3)	2 (16,7)	2 (8,7)	-	1 (8,3)	1 (16,7)	0,57
Синусовая тахикардия, n (%)*	12 (24)	23 (26,1)	9 (75)	5 (21,7)	1 (20)	2 (16,7)	3 (50)	0,01
Брадикардия, n (%)*	16 (32)	22 (25)	3 (25)	11 (47,8)	-	3 (25)	1 (16,7)	

***** – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Таблица 5 - Клинические события и исходы у пациентов с ДКМП в зависимости от генетической причины заболевания

	Тонкий филамент саркомера (n=50)	**Толстый филамент саркомера (n=88)**	***TTN* (n=12)**	**Z-диск (n=23)**	**Цитоскелет (n=5)**	**Другие (n=12)**	**Олигогенные (n=6)**	**p-value**
Клинические события								
Протезирование/пластика МК, n (%)	2 (4)	5 (5,6)	-	-	-	-	-	0,97
Имплантация LVAD, n (%)	2 (4)	-	-	-	-	-	-	0,43
Имплантация КВД, n (%)	1 (2)	1 (1,1)	1 (8,3)	-	-	-	-	0,6
Синкопе, n (%)	-	3 (3,4)	-	-	-	-	-	0,71
ТС, n (%)*	3 (6)	1 (1,1)	-	1 (4,3)	-	-	2 (33,3)	0,004
Летальный исход, n (%)	6 (12)	3 (3,4)	1 (8,3)	1 (4,3)	-	-	-	0,39
5-летняя выживаемость (95% ДИ)	95,1% (81,8-98,8)	97,6% (90,6-99,4)	91,7% (53,9-98,8)	93,3% (61,3-99)	100%	100%	100%	-
10-летняя выживаемость (95% ДИ)	80% (56,2-91,7)	97,6% (90,6-99,4)	91,7% (53,9-98,8)	93,3% (61,3-99)	100%	100%	100%	-
Возраст летального исхода, мес (Me [IQR])	103,5 [74,5;127]	13 [12,5;13,5]	252	50	-	-	-	-
Продолжительность наблюдения, мес (Me [IQR])	62 [33,2;92,7]	55,5 [36;82,7]	26 [15,7;38,5]	71,5 [35,2;97]	49 [42;49]	53,5 [35,7;65]	52 [33;97]	0,16

***** – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Многофакторный анализ выявил независимые предикторы неблагоприятного исхода (смерть или ТС в течение 10 лет) у пациентов с ДКМП. Статистически значимыми были уровень NT-proBNP, z-score ЛЖ и z-score ЛП, ФВ ЛЖ, наличие желудочковых НРС.

1) Уровень NT-proBNP в дебюте ДКМП (при первичном обследовании) ≥ 1453 пг/мл (AUC=0,832, 95% ДИ: 0,681-0,983, $p < 0,001$) (Рисунок 11);

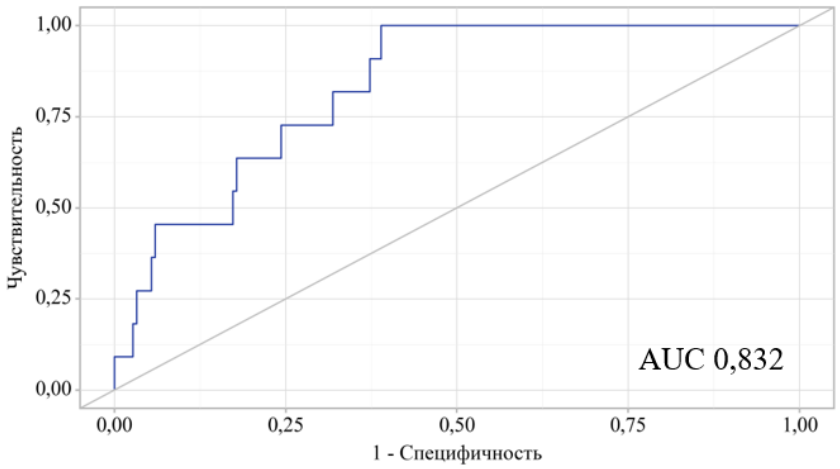


Рисунок 11 - ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность уровня NT-proBNP в первую госпитализацию при прогнозировании летального исхода и анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности летального исхода. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 100,0% и 61,1%, соответственно.

2) Z-score КДР ЛЖ > 4,970 (AUC=0,695, 95% ДИ: 0,518-0,873, p=0,030) (Рисунок 12);

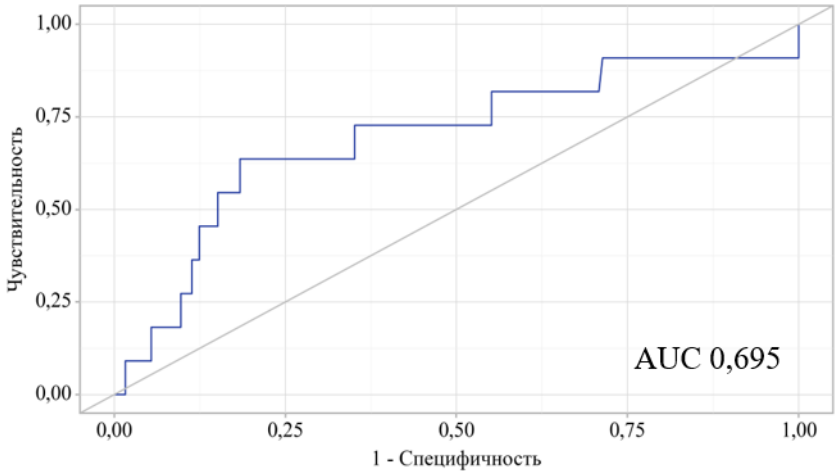


Рисунок 12 - ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность величины Z-score ЛЖ при прогнозировании летального исхода и анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности летального исхода. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 63,6% и 81,6%, соответственно.

3) Z-score ЛП > 3,309 (AUC=0,767, 95% ДИ: 0,600-0,934, p=0,003) (Рисунок 13);

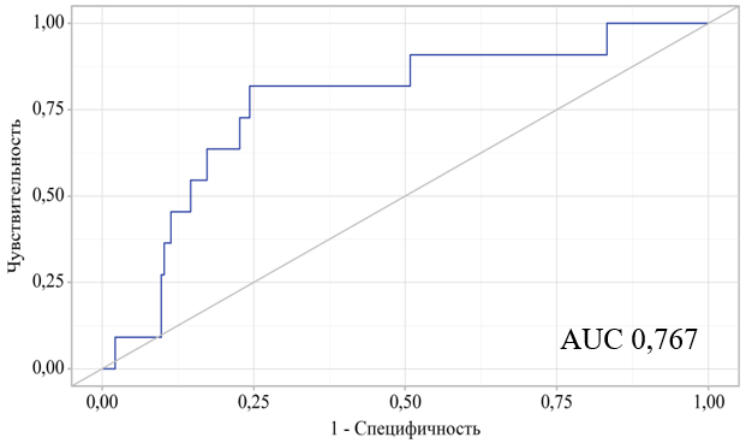


Рисунок 13 - ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность величины z-score ЛП в первую госпитализацию при прогнозировании летального исхода и анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности летального исхода. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 81,8% и 75,7%, соответственно.

4) ФВ ЛЖ ≤ 36% (AUC=0,695, 95% ДИ: 0,556-0,834, p=0,030) (Рисунок 14);

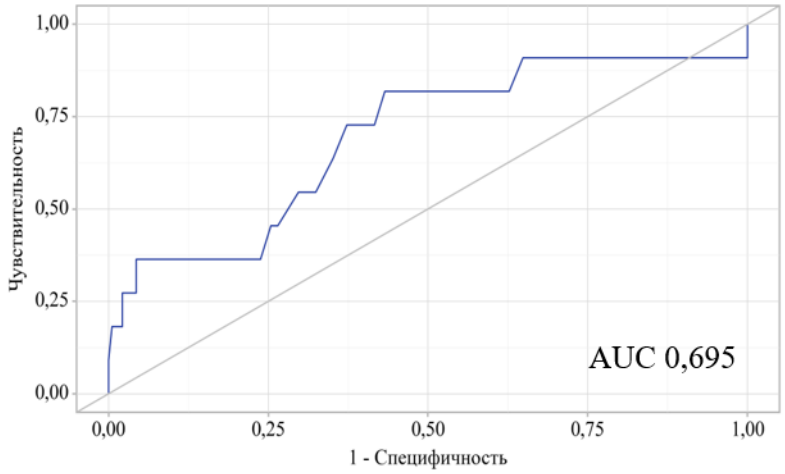


Рисунок 14 - ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ФВ в первую госпитализацию при прогнозировании летального исхода и анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности летального исхода. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 81,8% и 56,8%, соответственно.

5) Наличие желудочковых аритмий 5 градации (p=0,015);

С целью разработки прогностической модели вероятности летального исхода у пациентов с ДКМП был выполнен бинарный логистический регрессионный анализ. В качестве предикторов рассматривались: уровень NT-proBNP при первой госпитализации (пг/мл), Z-score ЛЖ, ФВ (%) и Z-score ЛП при первой госпитализации.

Статистическая значимость регрессионной модели оценивалась с помощью отношения правдоподобия. Полученная модель оказалась статистически значимой по сравнению с моделью без предикторов (χ^2 = 14,1, p = 0,007). Мера псевдо-R^2 Найджелкерка составила 20%, что указывает на умеренную долю объясненной дисперсии зависимой переменной.

Уравнение логистической регрессии, описывающее зависимость вероятности летального исхода от включённых факторов, имеет следующий вид:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -3{,}293 + 0{,}000X_{\text{NT-proBNP исходно}} - 0{,}149X_{\text{Z-score ЛЖ}} - 0{,}031X_{\text{ФВ исходно}} + 0{,}522X_{\text{Z-score ЛП исходно}}$$

где P – оценка вероятности наличия летального исхода, z – значение логистической функции, $X_{\text{NT-proBNP исходно}}$ – исходный уровень NT-proBNP (пг/мл), $X_{\text{Z-score ЛЖ}}$ – Z-score ЛЖ, $X_{\text{ФВ исходно}}$ – ФВ исходно (%), $X_{\text{Z-score ЛП исходно}}$ – Z-score ЛП исходно.

Анализ коэффициентов регрессии показал, что уровень NT-proBNP является статистически значимым предиктором летального исхода как при однофакторном анализе (COR 1,000; 95% ДИ 1,000–1,000; p=0,002), так и в многофакторной модели (AOR 1,000; 95% ДИ 1,000–1,000; p=0,026) (Таблица 6).

Z-score ЛЖ, ФВ и Z-score ЛП, полученные при первичном обследовании, в многофакторной модели не достигли статистической значимости (p > 0,05), однако были сохранены в модели ввиду их клинической важности и для коррекции смешивающих эффектов.

Для оценки способности модели различать пациентов с летальным исходом и без него был выполнен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,832 (95% ДИ 0,740-0,924, p < 0,001), что соответствует хорошему качеству модели (по шкале Hosmer–Lemeshow, аналогично Рисунку 11 для NT-proBNP). Полученное значение AUC статистически значимо отличается от 0,5, подтверждая прогностическую ценность построенной регрессионной модели (Таблица 6).

Таблица 6 - 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

На основании анализа чувствительности и специфичности модели при различных пороговых значениях расчетной вероятности P (Таблица 7) было установлено, что максимальное значение индекса Юдена соответствует порогу 0,466, при котором чувствительность составляет 100,0%, а специфичность - 61,1%. Однако такой порог приводит к неоправданно высокому уровню ложноположительных прогнозов (38,9%), что в клинической практике могло бы вызывать избыточное обследование и необоснованное отнесение пациентов в группу высокого риска.

С целью достижения оптимального баланса между чувствительностью и специфичностью, а также для повышения клинической приемлемости модели, в качестве рабочего порога отсечения был выбран уровень P=0,419. При данном пороге чувствительность модели составляет 72,7%, специфичность - 75,7%, положительная прогностическая ценность (PPV) - 74,9%, отрицательная прогностическая ценность (NPV) - 73,5%.

Таблица 7 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,466	100,0	61,1	72,0	100,0
0,464	90,9	61,1	70,0	87,0
0,461	90,9	62,7	70,9	87,3
0,461	81,8	62,7	68,7	77,5
0,452	81,8	68,1	72,0	78,9
0,450	72,7	68,1	69,5	71,4
0,419	72,7	75,7	74,9	73,5
0,406	63,6	75,7	72,3	67,5
0,375	63,6	82,2	78,1	69,3
0,370	54,5	82,2	75,4	64,4
0,364	54,5	82,7	75,9	64,5

Таким образом, при использовании порога $P \geq 0,419$ пациенту прогнозируется высокий риск летального исхода, при $P < 0,419$ – низкий риск. Выбранный порог обеспечивает наибольшую суммарную точность классификации с минимизацией ошибок первого и второго рода, что делает модель пригодной для использования в клинической практике в качестве вспомогательного инструмента принятия решений.

Наиболее гибким подходом является одновременное использование двух порогов для разделения пациентов на три зоны риска:

- Низкий риск (зеленая зона): $P < 0{,}375$ – выживание с высокой вероятностью; показано плановое наблюдение.
- Промежуточный риск (желтая зона): $0{,}375 \leq P < 0{,}466$ – неопределенный прогноз; требуется дополнительное обследование (динамика ЭхоКГ и биомаркеров).
- Высокий риск (красная зона): $P \geq 0{,}466$ – высокий риск летального исхода; показано активное вмешательство, усиленный мониторинг, рассмотрение хирургического лечения.

Такая стратификация позволяет избежать жесткой бинарной классификации и учитывает клиническую неопределенность, что повышает практическую ценность модели.

Таким образом, в структуре генетических причин ДКМП у детей доминируют патогенные варианты в генах, кодирующих саркомерные белки. Особую клиническую значимость имеют варианты в генах тонкого филамента, ассоциированные с менее благоприятным прогнозом, включая высокий риск летального исхода и частую необходимость в ТС.

Полученная прогностическая модель может быть использована в клинической практике в качестве вспомогательного инструмента для стратификации пациентов с ДКМП по риску летального исхода, однако требует внешней валидации на независимой выборке с большим количеством испытуемых для подтверждения обобщаемости результатов.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ГЕНОТИПА И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННЫМ ФЕНОТИПОМ КАРДИОМИОПАТИИ

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственных статьях:

Бурыкина Ю.С., Жарова О.П., Гандаева Л.А., Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Демьянов Д.С. и др. 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. и др. 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., Сильнова И.В., Басаргина Е.Н., Давыдова Ю.И., Пахомов А.В. и др. 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 [5].

Burykina Yu., Chudakova D., Zharova O., Basargina E., Silnova I., Sdvigova N. et al. 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 [40].

4.1. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих саркомерные белки

Подавляющее число выявленных в нашем исследовании нуклеотидных вариантов (n=148, 73%) относилось к группе саркомерных генов. Классификация пациентов на основе функциональной роли экспрессируемых белков позволила выделить основные категории: с мутациями в генах тонкого филамента (*ACTC1*,

TNNC1, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*), в генах толстого филамента (*MYH7*, *MYH6*, *MYBPC3*, *MYL2*, *MYLK3*) кардиомиоцита, а также в гене *TTN* (Рисунок 15).

Наиболее часто варианты выявлялись в гене *MYH7*, на который пришлось 40,8% (n=83) случаев. С меньшей частотой встречались мутации в генах *TPM1* (10,34%, n=21), *TNNT2* (7,39%, n=15), *TTN* (6,9%, n=14) и *ACTC1* (5,42%, n=11). В генах *TNNC1* и *MYH6* выявлено по 5 вариантов (по 2,4% каждый). Единичные случаи (0,5%) зарегистрированы в генах *TNNI3*, *MYLK3*, *MYL2* и *MYBPC3* (Рисунок 15).

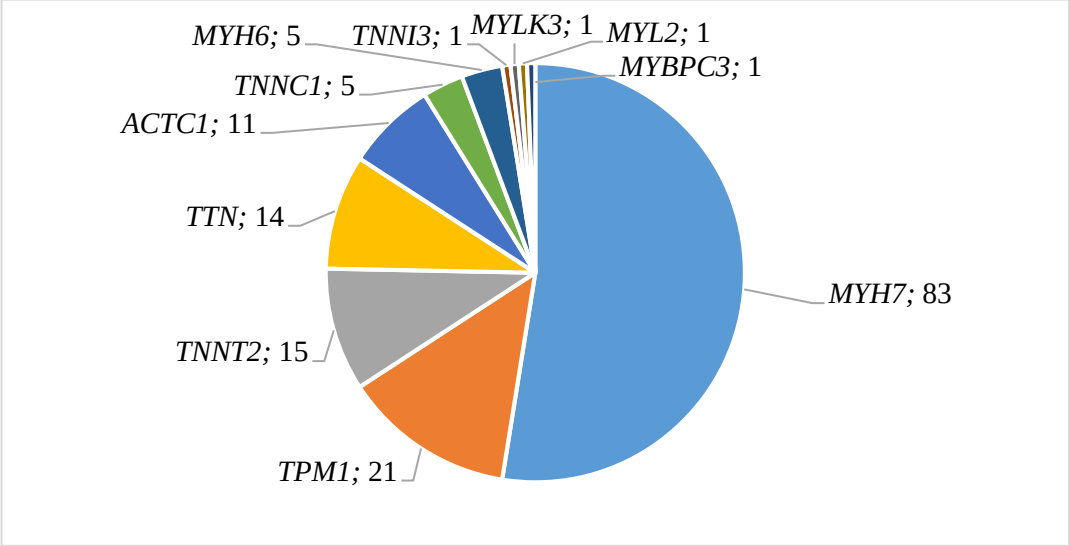


Рисунок 15 – Число саркомерных причин ДКМП у обследованных российских детей.

В исследуемой выборке был идентифицирован пациент с уникальным сочетанием двух наследственных заболеваний. У него диагностирована семейная форма ДКМП в комбинации с некомпактным миокардом, обусловленная гетерозиготным вариантом в гене *MYH7*, а также генерализованная артериальная кальцификация, обусловленная би-аллельным вариантом в гене *ABCC6*.

Отдельно проанализировано течение ДКМП у 5 пациентов с наличием варианта более чем в 1 гене или с би-аллельными вариантами. Наблюдались следующие комбинации: в 4 случаях обнаружены варианты в двух различных генах - *ACTC1* и *MYH7*, *MYH7* и *SCN5A*, *TNNT2* и *RBM20*, *NEXN* и *TNNC1*; еще у 2 пациентов зарегистрированы би-аллельные варианты в гене *TTN*.

4.2. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловлнная вариантами в генах, кодирующих белки толстого филамента саркомера

4.2.1. Общие характеристики *MYH7*-обусловленной ДКМП

В генетическом ландшафте ДКМП у российских детей доминирующее положение занимает ген *MYH7*: на его долю пришлось 40,9% (n=83) всех вариантов. Все обнаруженные в этом гене варианты выявлены в гетерозиготном состоянии. Три случая представляют собой комбинацию варианта *MYH7* с другими генетическими вариантами (в генах *ACTC1*, *SCN5A*, а также биаллельным вариантом *ABCC6*). В связи с этим данные пациенты были проанализированы отдельно от группы с изолированными вариантами *MYH7* (n=80).

Гендерный анализ не выявил значимых различий (42 мальчика и 38 девочек). В 12 (15%) случаях изменения со стороны сердца были впервые обнаружены при пренатальном скрининге; у остальных пациентов медиана возраста выявления составила 2 [0-7] месяца. У 21 (26%) ребенка изменения со стороны сердца впервые были выявлены на фоне интеркуррентной инфекции, у остальных - при профилактических осмотрах (Таблица 8).

Поводами для первичного обращения за медицинской помощью служили: одышка (62,5%), повышенная утомляемость и снижение толерантности к нагрузкам (61,3%), отставание в физическом развитии (13,8%), а также синкопальные состояния и гастроинтестинальные симптомы (по 3,8%). В дебюте заболевания преобладал II функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (62,5%, n=50), I и III классы встречались с равной частотой (по 16,2%, n=13), IV класс диагностирован у 4 пациентов (5%) (Таблица 8).

Обследовано 74 семьи. Семейный характер заболевания подтвержден у 31 пациента (41,9% от числа обследованных семей). В 18 семьях КМП у одного из родителей была диагностирована в ходе каскадного скрининга после выявления патологии у ребенка. В 9 случаях обследование ребенка проводилось

целенаправленно в связи с отягощенным семейным анамнезом. В 4 семьях родители с выявленными эхокардиографическими нарушениями (ремоделирование, дисфункция миокарда) отказались от генетического тестирования. Во всех наблюдаемых семьях фенотипические проявления ремоделирования миокарда у родителей и детей совпадали. В 15% случаев (n=12) идентифицированный причинный вариант носил характер *de novo* (Таблица 8).

В качестве основного лабораторного маркера тяжести ХСН оценивался уровень NT-proBNP. На фоне индивидуально подобранной терапии за средний период наблюдения 53 месяца отмечена устойчивая положительная динамика данного показателя (Рисунок 16). Медиана концентрации NT-proBNP снизилась с исходных 571,3 пг/мл до 186,05 пг/мл [96,19;416,4] через 1 год и до 115 пг/мл [60,8;166] к 5-му году наблюдения.

При первичном эхокардиографическом исследовании у всех пациентов визуализировались признаки дилатационного ремоделирования и систолической дисфункции миокарда. Более чем у 80% детей с *MYH7*-обусловленной КМП выявлен некомпактный миокард (n=38) или признаки повышенной трабекулярности (n=34). В ходе динамического наблюдения зарегистрирована умеренная положительная динамика структурно-функциональных показателей: z-score КДР ЛЖ нормализовался с 3,27 ± 1,87 до 1,97 ± 1,4 через 1 год и до 1,42 ± 1,23 через 5 лет; исходная ФВ ЛЖ - 38,54 ± 11,38%, оставаясь в диапазоне умеренно сниженных значений, составила 47% через 1 год и 43,48 ± 9,32% через 5 лет. Размер левого предсердия (z-score ЛП), хотя и сохранялся выше нормальных значений, несколько уменьшился к первому году наблюдения (с 2,27 до 2,02), однако к пятому году вновь отмечалась тенденция к увеличению (до 2,19 ± 1,27) (Рисунок 16). При первичной госпитализации выраженная митральная недостаточность выявлена у 7 пациентов (8,8%), умеренная - у 13 (16,9%).

У 7 (8,8%) детей кардиомиопатия сочеталась с ВПС: по 2 случая ОАП, ДМПП и ДМЖП, 1 - ЧАДЛВ. За время наблюдения 5 из них перенесли хирургическую коррекцию порока.

Таблица 8 - 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]

Примечание: ВПС – врожденный порок сердца, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, НМ – некомпактный миокард, ПТ – повышенная трабекулярность, ЖТ – желудочковая тахикардия, ДИ – доверительный интервал.

По данным СМ-ЭКГ, проведенного при первичной госпитализации, гемодинамически значимых НРС зарегистрировано не было. Вместе с тем у ряда пациентов выявлены различные электрокардиографические феномены: атриовентрикулярная блокада 1 степени - у 7 (8,8%) детей, признаки преждевременного возбуждения желудочков - у 17 (21,2%), пароксизмы суправентрикулярной тахикардии - у 3 (3,8%). У 1 (1,2%) ребенка зафиксирован эпизод желудочковой тахикардии, не сопровождавшийся ухудшением самочувствия.

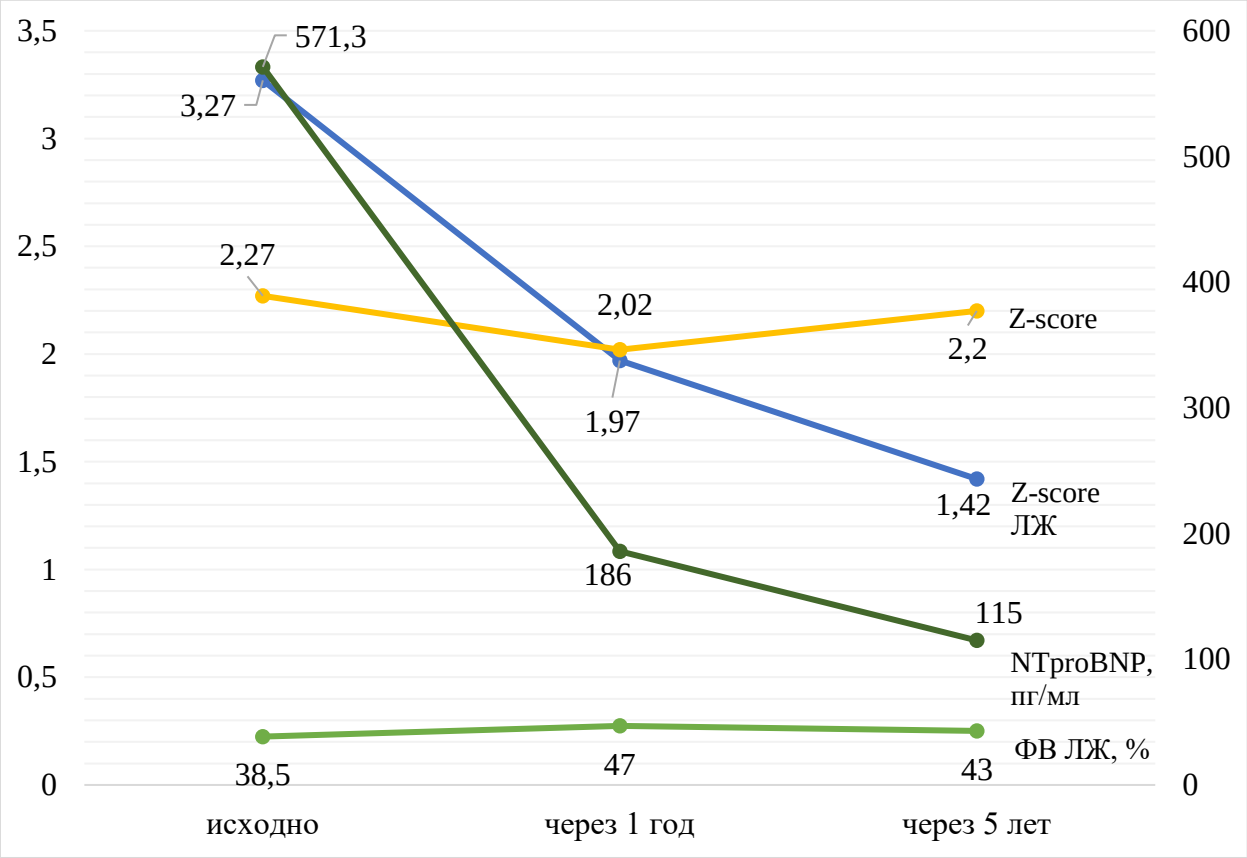


Рисунок 16 - Динамика основных эхокардиографических показателей и уровня NT-proBNP у детей с *MYH7*-обусловленной ДКМП.

При анализе молекулярно-генетических данных у пациентов с *MYH7*-обусловленной кардиомиопатией установлено, что наиболее часто мутации локализовались в экзонах 7, 22 и 23 (n=10, 11 и 8 соответственно); несколько реже выявлялись варианты в экзонах 8, 21 и 37 (по n=5 в каждом). Доминирующим вариантом являлась мутация *c.602T>C* в 7 экзоне, выявленная у 8 неродственных пациентов (9,6%), клиническая характеристика которых будет представлена ниже.

Вторым по частоте стал вариант *c.2678C>T* в 22 экзоне (n=5, 6%). Трижды выявлены варианты *c.1106G>A* (12 экзон), *c.2330G>A* и *c.2710C>T* (21 экзон), *c.709C>T* (8 экзон); дважды - *c.2660T>G* (22 экзон) и *c.2711G>A* (23 экзон) (Таблица 9).

Среди 60 различных мутаций выявлено 40 (66,6%) новых вариантов генома, ранее не описанных в качестве причины ДКМП (Таблица 9).

Анализ клинического течения *MYH7*-обусловленной КМП у детей выявил взаимосвязь между локализацией мутации и тяжестью течения: наибольшая резистентность к консервативной терапии ХСН наблюдалась при вариантах, расположенных в экзонах 5, 19-23. Так, за период наблюдения зарегистрировано 2 (2,5%) летальных исхода у пациентов с вариантами *c.445G>A* (5 экзон) и *c.2647G>A* (22 экзон), в возрасте 1,5 лет и 1 года соответственно. Показатели 5-ти и 10-летней выживаемости были идентичны и составили 97,4%.

Ортотопическая трансплантация сердца выполнена 1 (1,25%) пациенту (вариант *c.602T>C*, 7 экзон), у остальных 7 носителей данного варианта отмечено благоприятное течение заболевания. Хирургическое вмешательство по поводу выраженной митральной недостаточности потребовалось 5 (6,25%) пациентам: 2 выполнена пластика митрального клапана (обладатели вариантов *c.2330G>A* в 21 экзоне и *c.1106G>A* в 12 экзоне), 3 - протезирование (пациенты с вариантами *c.2678C>T* и *c.2647G>A* в 22 экзоне, *c.5385C>A* в 37 экзоне).

При оценке экстракардиальных проявлений обращали на себя внимание неврологические нарушения: у трех пациентов с *MYH7*-обусловленной КМП (варианты *c.1180G>A, c.5655+2T>C, c.3359_3370dup*) диагностирована миопатия. Важно отметить, что у этих детей не было выявлено других генетических вариантов, способных объяснить развитие неврологической симптоматики.

Приведем 3 клинических примера пациентов с сочетанием *MYH7*-обусловленной ДКМП и миопатии.

Клинический пример 1 (пациент №1, Рисунок 17)**.**

Девочка 2022 г.р. с внутриутробно выявленной ДКМП, обусловленной вариантом *c.1180G>A* в 13 экзоне гена *MYH7* (chr14:23898515). Родители считают

себя здоровыми, от проведения каскадного семейного скрининга отказались. Девочка от 4-ой беременности (в анамнезе - одни срочные роды и два прерывания беременности), уже на 28 неделе были выявлены дилатация полостей сердца, регургитация на атриовентрикулярных клапанах. Роды 2-ые, преждевременные на 33 неделе. Вес при рождении 2900г, оценка по Апгар 4/6/6 баллов, состояние тяжелое, обусловленное сердечной недостаточностью и недоношенностью.

По данным ЭхоКГ в неонатальном периоде: дилатация левого желудочка (КДР 23 мм, к 6 мес - 40 мм) и левого предсердия, выраженное снижение ФВ (до 19%), повышение NT-proBNP до 3823 пг/мл. ВПС были исключены. На фоне кардиотонической и респираторной поддержки, а также терапии ХСН существенной динамики в состоянии ребенка не отмечено.

При госпитализации в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 15 месяцев: уровень NT-proBNP 2889 пг/мл, КФК 11 Ед/л. ЭхоКГ: дилатация ЛЖ (z-score 3,6), ЛП (z-score 4,2), ФВ ЛЖ 13%, давление в легочной артерии 50 мм рт. ст., признаки некомпактного миокарда ЛЖ (Рисунок 17). Кардиоторакальный индекс 71%. Нарушений ритма и проводимости по данным СМ-ЭКГ не зарегистрировано.

Через 6 месяцев на фоне скорректированной (иАПФ, бета-блокатор, АМКР, диуретик): NT-proBNP 2469 пг/мл, КТИ 69%, нормализация давления в легочной артерии, эхокардиографические параметры без значимой динамики.

С первых месяцев жизни наблюдалась задержка моторного и психоречевого развития (с 3,5 мес удерживает голову, с 9 мес - переворачивается, к 12 мес - гулит). В 15 месяцев обращало на себя внимание низкое, дисгармоничное физическое развитие (вес - 8,3 кг, рост 74 см), диффузная мышечная гипотония.

При осмотре ребенка неврологом в 21 месяц: сохраняется общая мышечная гипотония, гипермобильность суставов, снижение объема активных движений в плечевом поясе, задержка экспрессивной речи (лепет, отдельные слоги), навыки сидения и стояния не сформированы соответственно возрасту. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Неврологическая симптоматика расценена как миопатические проявления.

Таблица 9 - Спектр и относительные частоты обнаруженных генетических вариантов гена *MYH7*

Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля, % (gnom AD v4.0.0)	Патогенность	Описание в литературе	Число наблюдений, абс. (%)	Семейный анамнез
chr14-23429808 G>C	*c.1105C>G*	*p.R369G*	12	н/д	Патогенный (PP3, PM2, PM5, PP2, PS2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr14-23429807 C>T	*c.1106G>A*	*p.R369Q*	12	н/д	Патогенный	PubMed: 28606303, 29892087 [27, 79]	3 (1,5%)	1 – от матери с НМ, 1 – от здорового отца, 1 – не обследованы
chr14-23429233 T>C	*c.1253A>G*	*p.Q418R*	13	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
chr14-23428637 T>G	*c.1441A>C*	*p.T481P*	15	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP1, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От отца с ДКМП
chr14-23428517 T>G	*c.1561A>C*	*p.I521L*	15	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	У отца заболевание сердца, ВСС, генетически не обследован
chr14-23427855 A>G	*c.1618T>C*	*p.F540L*	16	н/д	Патогенный (PS2, PM1, PP1, PP2, PP4, PP5)	PubMed: 26899768 [49]	1 (0,5%)	*De novo*

Таблица 9 - Спектр и относительные частоты обнаруженных генетических вариантов гена *MYH7* (продолжение)

chr14-23427845 G>A	*c.1628C>T*	*p.A543V*	16	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP1, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От матери с ДКМП
chr14-23427833 G>T	*c.1640C>A*	*p.T547N*	16	н/д	Патогенный (PS4, PM2, PM5, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
chr14-23427771 T>C	*c.1702A>G*	*p.N568D*	16	0,00012	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Мать с ДКМП генетически не обследована
chr14-23427305 T>G	*c.1891A>C*	*p.I631L*	17	0,00025	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца
chr14-23427262 T>C	*c.1934A>G*	*p.Q645R*	17	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP1, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От матери с ДКМП
chr14-23425986 G>A	*c.2140C>T*	*p.L714F*	19	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
chr14-23425772 C>T	*c.2209G>A*	*p.D737N*	20	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы

Таблица 9 - Спектр и относительные частоты обнаруженных генетических вариантов гена *MYH7* (продолжение)

chr14-23425375 C>T	*c.2330G>A*	*p.R777K*	21	н/д	Патогенный (PS4, PM1, PP2, PM2, PM5, PP3, PP4, PP5)	PubMed: 29892087 [79]	3 (1,5%)	Родные сибсы
chr14-23425333 T>G	*c.2372A>C*	*p.Q791P*	21	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP2, PP1, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От отца с ДКМП
chr14-23425325 C>G	*c.2380G>C*	*p.G794R*	21	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP1, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От матери с ДКМП, НМ
chr14-23424981 C>T	*c.2467G>A*	*p.G823R*	22	н/д	Патогенный (PS1, PS2, PM2, PM1, PP3, PM5, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr14-23424925 C>G	*c.2523G>C*	*p.K841N*	22	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
chr14-23424921 C>T	*c.2527G>A*	*p.A843T*	22	н/д	Патогенный (PS4, PS2, PM2, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr14-23424867 C>T	*c.2581G>A*	*p.E861K*	22	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы

Таблица 9 - Спектр и относительные частоты обнаруженных генетических вариантов гена *MYH7* (продолжение)

chr14-23424801 C>T	*c.2647G>A*	*p.E883K*	22	н/д	Патогенный (PS4, PM2, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
chr14-23424788 A>C	*c.2660T>G*	*p.L887R*	22	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM5, PM1, PP3, PP2, PP1, PP4)	Нет	2 (1%)	Родные сибсы
chr14-23424770 G>A	*c.2678C>T*	*p.A893V*	22	н/д	Патогенный	PubMed: 23054336, 34935411 [85, 111]	5 (2,5%)	1 – de novo, 1 – от матери с КМП, 2 – от здорового родителя, 1 – не обследованы
chr14-23424119 G>T	*c.2710C>A*	*p.R904S*	23	н/д	Вероятно патогенный	PubMed: 23349452, 20573160 [97, 159]	1 (0,5%)	От здоровой матери
chr14-23424119 G>A	*c.2710C>T*	*p.R904C*	23	0,00012	Патогенный	PubMed: 23349452, 23054336 [111, 161]	3 (1,5%)	1 – от матери с ДКМП, 1 – не обследованы
chr14-23424118 C>T	*c.2711G>A*	*p.R904H*	23	н/д	Патогенный	PubMed: 21750094, 22464770 [92, 164]	2 (1%)	Родные сибсы

Таблица 9 - Спектр и относительные частоты обнаруженных генетических вариантов гена *MYH7* (продолжение)

chr14-23424118 C>A	*c.2711G>T*	*p.R904L*	23	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM5, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Отец с ДКМП, генетически не обследован
chr14-23424007 C>T	*c.2822G>A*	*p.R941H*	23	0,0009	Вероятно патогенный (PM2, PM5, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца
chr14-23423966 C>T	*c.2863G>A*	*p.D955N*	23	0,00025	Вероятно патогенный	PubMed: 28642161, 25332820 [128, 169]	1 (0,5%)	Не обследованы
chr14-23422277 G>A	*c.3148C>T*	*p.R1050**	25	0,0016	Вероятно патогенный (PVS1, PM2)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
chr14-23420200 G>GCCTCCAGCTCCT	*c.3359_3370dup*	*p.E1120_E1123dup*	27	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PM4, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr14-23419993 C>A	*c.3578G>T*	*p.R1193L*	27	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM5, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца
chr14-23419293 C>T	*c.3856G>A*	*p.E1286K*	29	0,0018	Вероятно патогенный	PubMed: 28606303, 31983221 [27, 104]	1 (0,5%)	От матери с ДКМП

Таблица 9 - Спектр и относительные частоты обнаруженных генетических вариантов гена *MYH7* (продолжение)

chr14-23418342 T>G	*c.4037A>C*	*p.Q1346P*	30	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PM5, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца
chr14-23418328 TCTC>T	*c.4048_4050del*	*p.E1350del*	30	н/д	Вероятно патогенный (PM4, PM1, PP5, PM5, PM2, PP4, PP5)	PubMed: 20530761 [77]	1 (0,5%)	Отец с ДКМП, ВСС, генетически не обследован
chr14-23417685 T>C	*c.4171A>G*	*p.K1391E*	31	н/д	Патогенный (PS2, PM2, PM1, PM5, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr14-23417500 C>A	*c.4353+3G>T*	-	-	0,0092	ВНКЗ (PM2, PP1, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От матери с КМП
chr14-23432696 C>T	*c.445G>A*	*p.E149K*	5	н/д	Патогенный (PS4, PM2, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
chr14-23416987 T>G	*c.4525A>C*	*p.I1509L*	33	0,001	ВНКЗ (PM2, PP2, PP4, BP6)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
chr14-23432660 C>T	*c.481G>A*	*p.A161T*	5	0,0005	Вероятно патогенный (PM1, PP2, PM2, PP3, PP4, PP5)	PubMed: 34752814 [47]	1 (0,5%)	От здоровой матери
chr14-23432652 C>A	*c.489G>T*	*p.Q163H*	5	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PM5, PP3, PP2, PP4, PP1)	Нет	1 (0,5%)	От матери с ДКМП

Таблица 9 - Спектр и относительные частоты обнаруженных генетических вариантов гена *MYH7* (продолжение)

chr14-23415696 C>G	*c.5090G>C*	*p.R1697P*	35	н/д	ВНК3 (PP3, PM2, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца
chr14-23415475 ATCT>A	*c.5186_5188del*	*p.K1729del*	36	н/д	Патогенный (PS4, PM2, PM1, PM4, PS3, PP1, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца
chr14-23415169 G>T	*c.5385C>A*	*p.H1795Q*	37	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	У отца ДКМП, генетически не обследован
chr14-23415164 A>T	*c.5390T>A*	*p.L1797Q*	37	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PM5, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
chr14-23415159 C>T	*c.5395G>A*	*p.E1799K*	37	н/д	Вероятно патогенный	PubMed: 31983221, 30188508 [104, 148]	1 (0,5%)	По линии матери ДКМП, генетически не обследована
chr14-23415153 C>T	*c.5401G>A*	*p.E1801K*	37	н/д	Патогенный	PubMed: 28606303, 24503780 [27, 133]	1 (0,5%)	*De novo*
chr14-23431859 C>T	*c.541G>A*	*p.G181R*	7	0,00043	Вероятно патогенный	PubMed: 28606303, 34935411 [27, 85]	1 (0,5%)	От здорового отца
chr14-23415017 C>T	*c.5537G>A*	*p.R1846H*	37	0,0023	Вероятно патогенный (PM2, PS4, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца

Таблица 9 - Спектр и относительные частоты обнаруженных генетических вариантов гена *MYH7* (продолжение)

chr14-23414005 A>G	*c.5655+2T>C*	-	-	н/д	Патогенный (PVS1, PS2, PM2)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr14-23413859 C>T	*c.5690G>A*	*p.R1897H*	39	0,0033	Вероятно патогенный	PubMed: 35284542, 31983221 [104, 144]	1 (0,5%)	От здорового отца
chr14-23431829 C>T	*c.571G>A*	*p.V191I*	7	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
chr14-23413809 C>T	*c.5740G>A*	*p.E1914K*	39	н/д	Патогенный	PubMed: 28606303, 24503780 [27, 133]	1 (0,5%)	От здоровой матери
chr14-23431799 T>C	*c.601A>G*	*p.I201V*	7	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PM5, PP4, PP2, PP1)	Нет	1 (%)	От матери с КМП
chr14-23431798 A>G	*c.602T>C*	*p.I201T*	7	н/д	Патогенный	PubMed: 39682617, 28606303 [27, 153]	8 (4%)	2 – *de novo*, 2 – не обследованы, 4 – от родителя с КМП
chr14-23431673 G>A	*c.644C>T*	*p.T215I*	8	н/д	Патогенный (PS1, PM1, PP2, PM2, PP3, PP4, PP5)	PubMed: 34213952 [143]	1 (0,5%)	Не обследованы

Таблица 9 - Спектр и относительные частоты обнаруженных генетических вариантов гена *MYH7* (продолжение)

chr14-23431663 G>C	*c.654C>G*	*p.D218E*	8	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PM1, PM5, PP3, PP2)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr14-23431608 G>A	*c.709C>T*	*p.R237W*	8	0,000186	Патогенный	PubMed: 19412328, 29666183 [73, 157]	3 (1,5%)	Родные сибсы
chr14-23429306 C>T	*c.1180G>A*	*p.D394N*	13	н/д	Патогенный (PS4, PM1, PP2, PM2, PM5, PP5, PP4)	PubMed ID: 33500567 [105]	1 (0,5%)	Не обследованы
chr14-23416063 C>T	*c.4894G>A*	*p.A1632T*	34	0,0019	Вероятно патогенный (PM2, PM1, PP3, PP2, PP5)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца

*Примечание: * - нет названия белка, ВНКЗ – вариант с неопределенной клинической значимостью. Описание критериев патогенности представлено в Разделе 2.3. Молекулярно-генетическое обследование.*

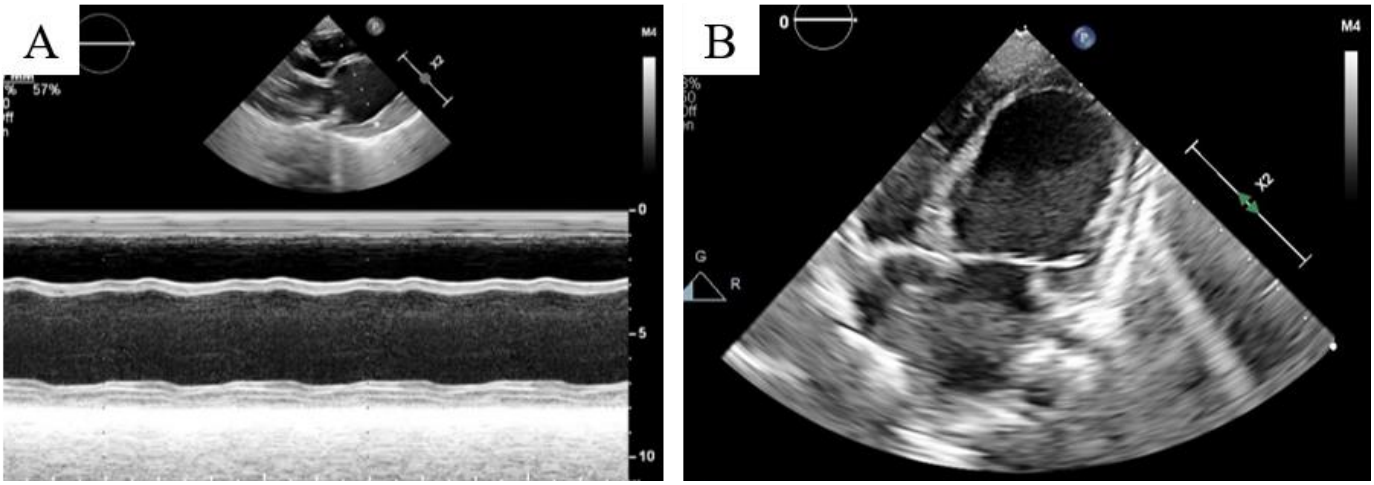


Рисунок 17 - Трансторакальная эхокардиография пациента №1. А. Парастернальная позиция, длинная ось левого желудочка. М-режим: отмечается диффузный гипокинез перегородочных и нижних сегментов левого желудочка. В. В-режим. Апикальная четырехкамерная позиция (А4С). Отмечается дилатация, эксцентрическое ремоделирование полости левого желудочка.

Игольчатая электромиография не проводилась в связи с отказом родителей от обследования, наблюдение продолжено.

Клинический пример 2.

Девочка 2022 г.р. с *MYH7*-обусловленной ДКМП, при генетическом обследовании которой в 38 интроне был выявлен *de novo* вариант *c.5655+2T>C* (chr14:23414005A>G). Ребенок от 3-ей беременности (в анамнезе – антенатальная гибель плода). Роды 2-ые, срочные. Вес при рождении 3650г, длина тела 54 см, оценка по Апгар 8/9 баллов.

Раннее психомоторное развитие с задержкой: к 6 месяцам не удерживала голову, не садилась, отсутствовала опора на стопы; к 11 месяцам начала переворачиваться на живот; к 14 месяцам самостоятельно не садилась (сидела только при поддержке), речевое развитие ограничивалось отдельными слогами. При осмотре ребенка неврологом выявлена диффузная мышечная гипотония при сохранных симметричных сухожильных рефлексах, ограничение объема активных движений, что расценено как миопатический симптомокомплекс.

В 11 месяцев по месту жительства проведена игольчатая электромиография, выявившая признаки первично-мышечного поражения: снижение амплитуды и

длительности потенциалов двигательных единиц (слева: длительность 5,21 мс, амплитуда 137 мкВ; справа: 4,12 мс, 153 мкВ), изменение паттерна активации по миопатическому типу.

Пациентка наблюдается ортопедом по поводу вальгусной установки стоп и сколиотической деформации осанки.

Симптомы сердечной недостаточности манифестировали на 3-й неделе жизни. По ЭхоКГ: дилатация левого желудочка, снижение ФВ до 20%, повышение NT-proBNP до 4397 пг/мл. Инициирована терапия ХСН.

При госпитализации в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 3 месяцев: уровень NT-proBNP 1760 пг/мл. ЭхоКГ: дилатация ЛЖ (z-score 4) и ЛП (z-score 2), повышенная трабекулярность апикальных сегментов, ФВ 30%. По данным СМ-ЭКГ зарегистрирована дельта-волна в грудных отведениях. Проведена коррекция терапии ХСН, к 1 году 10 месяцам на фоне лечения (иАПФ, бета-блокатор, АМКР) отмечена положительная динамика: снижение NT-proBNP до 124 пг/мл, нормализация размеров левых камер сердца (z-score ЛЖ и ЛП 1,3), улучшение сократимости (ФВ 52%). Продолжено динамическое наблюдение.

Клинический пример 3 (пациент №3, Рисунки 18-20).

Мальчик 2013 г.р., у которого в 1-ые сутки жизни выявлена ДКМП и некомпактный миокард. Генетическое обследование выявило *de novo* вариант *c.3359_3370dup* (chr14:23420214-23420225dup) в 27 экзоне гена *MYH7*.

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 11-12-й неделе, 2-х срочных родов на 39-й неделе. Масса при рождении 4150 г, длина тела 60 см, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Раннее моторное развитие характеризовалось незначительной темповой задержкой. С 4 лет наблюдался ортопедом по поводу нарушения осанки. Регулярное наблюдение невролога выявило однократное повышение уровня креатинфосфокиназы до 2 норм.

По данным ЭхоКГ в 9 и 10 лет сохранялись признаки некомпактного миокарда (без указания соотношения слоев), дилатация левого желудочка и обоих

предсердий, снижение фракции выброса до 45%. Пациент получал стандартную терапию ХСН.

В 10 лет проведена игольчатая электромиография, показавшая признаки умеренной дисфункции малоберцовых нервов и незначительной дисфункции большеберцовых нервов по типу аксонопатии (моторные волокна) при сохранной сенсорной проводимости.

При обследовании в отделении психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 11 лет выполнена МРТ мышц, выявившая билатеральную атрофию мышц бедра с неравномерной жировой инволюцией (более выраженную в задней группе), а также минимальные изменения в передней группе мышц голени (большеберцовая, малоберцовая мышцы и сгибатели пальцев стопы) (Рисунок 18).

Неврологический осмотр в 11 лет: черепные нервы без патологии; мышечный тонус диффузно снижен; мышечная сила в верхних конечностях снижена до 3-4 баллов, в нижних - до 3 баллов в дистальных отделах и 4 баллов в проксимальных. Отмечается невозможность ходьбы на пятках. Сухожильные рефлексы рук снижены, коленные отсутствуют, ахилловы сохранены. Использует приемы Говерса при вставании, походка типа «степпаж», подъем по лестнице с опорой на поручень. Координаторные пробы выполняет с легкой дисметрией. Чувствительность и тазовые функции сохранены.

Повторная игольчатая электромиография в Центре (Рисунок 19) подтвердила мышечный тип поражения: средняя длительность потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) латеральной порции четырехглавой мышцы бедра составила 7,1 мс (норма 9,3 мс; -23,7%) с доминированием ПДЕ укороченной длительности; средняя амплитуда 489 мкВ, доля полифазных ПДЕ 15%. При турн-амплитудном анализе 60% значений располагались вне нормативной облачной диаграммы. Паттерн рекрутирования ПДЕ полный. Скорость распространения возбуждения по периферическим нервам нижних конечностей не снижена.

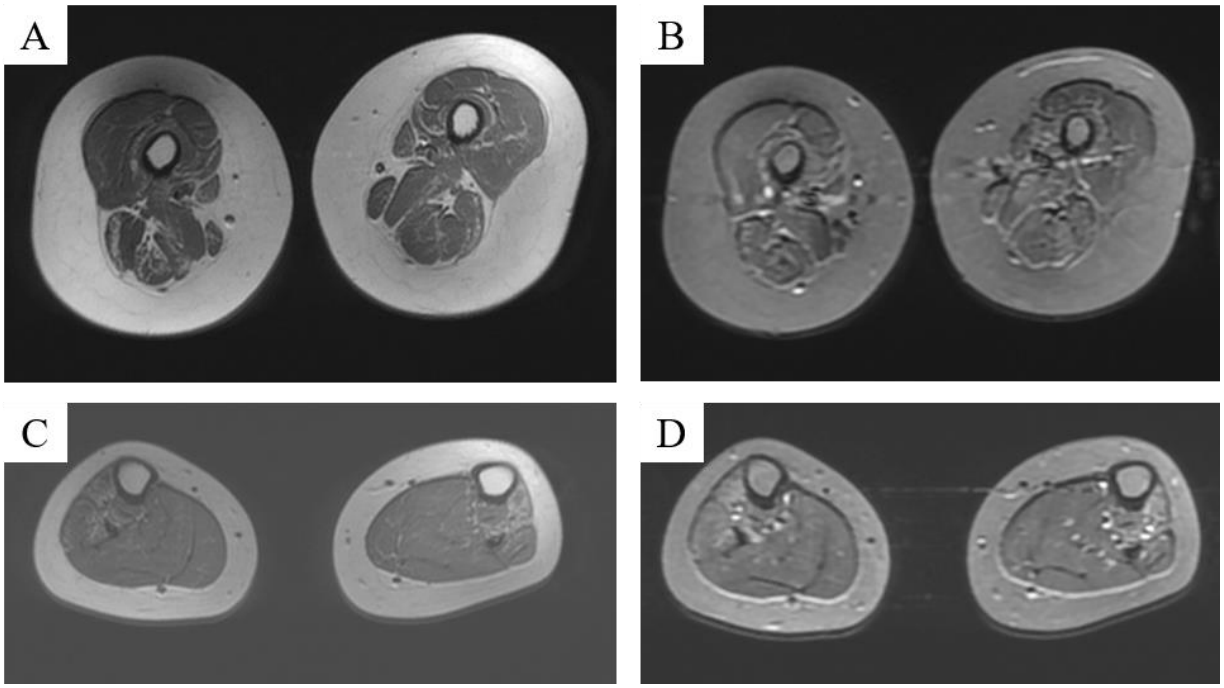


Рисунок 18 - Магнитно-резонансная томография мышц пациента №3. A. AX T1 бедро. B. AX STIR бедро. C. AX T1 голень. D. AX STIR голень. *Примечания: AX (Axial) - аксиальная проекция; STIR (Short Tau Inversion Recovery) - МРТ-режим с подавлением сигнала от жировой ткани.*

По результатам клинико-анамнестических и инструментальных данных генетиком верифицирован диагноз: *MYH7*-обусловленная аутосомно-доминантная миопатия (дистальная миопатия Лэинга, OMIM 160500).

При первичном обследовании в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 11 лет уровень NT-proBNP соответствовал норме (12,7 пг/мл). ЭхоКГ: некомпактный миокард апикальных и средних сегментов левого желудочка (соотношение некомпактного/компактного слоев 22/6 мм), сферическая деформация полости (индекс сферичности 0,9), пограничный размер полости ЛЖ (z-score 2), фракция выброса по Симпсон 43%, диастолическая дисфункция 1-го типа (Рисунок 20А-В).

СМ-ЭКГ зарегистрировало склонность к тахикардии, наличие дельта-волны в большинстве отведений; значимых нарушений ритма и пауз не выявлено.

МРТ сердца подтвердило наличие некомпактного миокарда, снижение функциональных параметров обоих желудочков (ФВ ЛЖ 39%, правого желудочка

- 51%), гипокинез межжелудочковой перегородки на всем протяжении; очагов фиброза не определялось (Рисунок 20С).

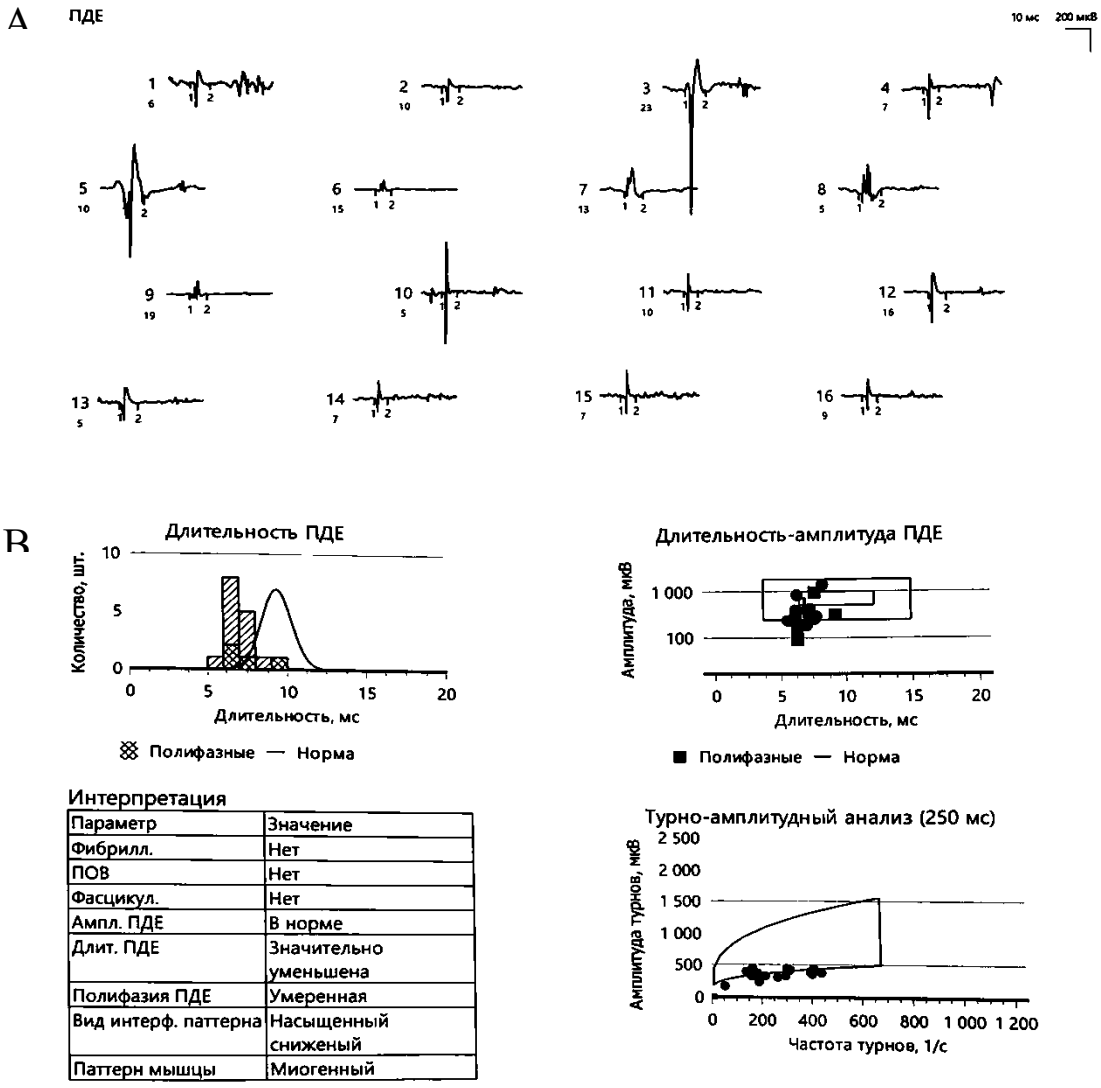


Рисунок 19 - Электромиограмма латеральной порции четырехглавой мышцы бедра пациента №3. А. Потенциалы действия двигательных единиц. В. Гистограмма распределения длительности потенциалов действия двигательных единиц, гистограмма зависимости длительности-амплитуды потенциалов действия двигательных единиц и облачная диаграмма при проведении турн-амплитудного анализа.

Пациенту подобрана терапия сердечной недостаточности, включая иАПФ эналаприл, бета-блокатор бисопролол, АМКР спиронолактон, кардиопротекторы, рекомендовано динамическое наблюдение.

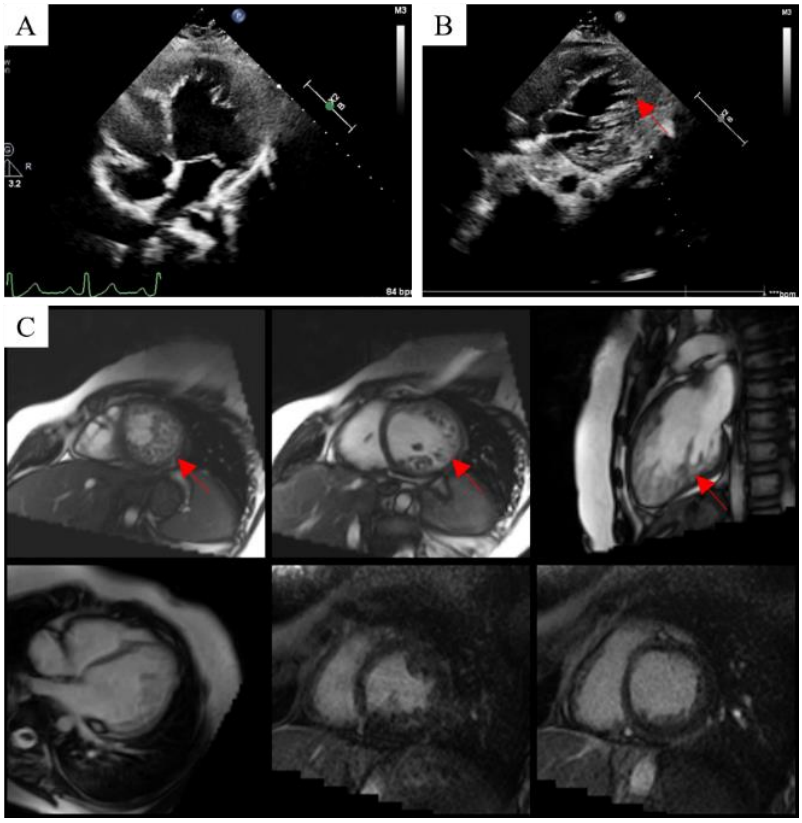


Рисунок 20 - Исследования пациента №3. Трансторакальная эхокардиография: А. В-режим. Апикальная четырехкамерная позиция (А4С). В. Модифицированная трехкамерная позиция (А3С) с акцентом на визуализацию трабекулярности средних и апикальных сегментов левого желудочка с формированием глубоких лакун (указаны красными стрелками), дилатацию полости левого желудочка. С. Магнитно-резонансная томография сердца.

Таким образом, у пациентов с *MYH7*-обусловленной ДКМП может быть как изолированная патология миокарда, так и в сочетании с первичным мышечным повреждением, что требует наблюдения мультидисциплинарной командой специалистов.

4.2.2. Общие характеристики ДКМП, обусловленной вариантом *c.602T>C* в гене *MYH7*

У 9,6% (n=8) неродственных пациентов с *MYH7*-обусловленной ДКМП выявлен миссенс-вариант *c.602T>C* (chr14:23901007A>G), что позволяет

рассматривать его в качестве мажорного варианта, характерного для российской когорты детей с данной патологией (Рисунок 21).

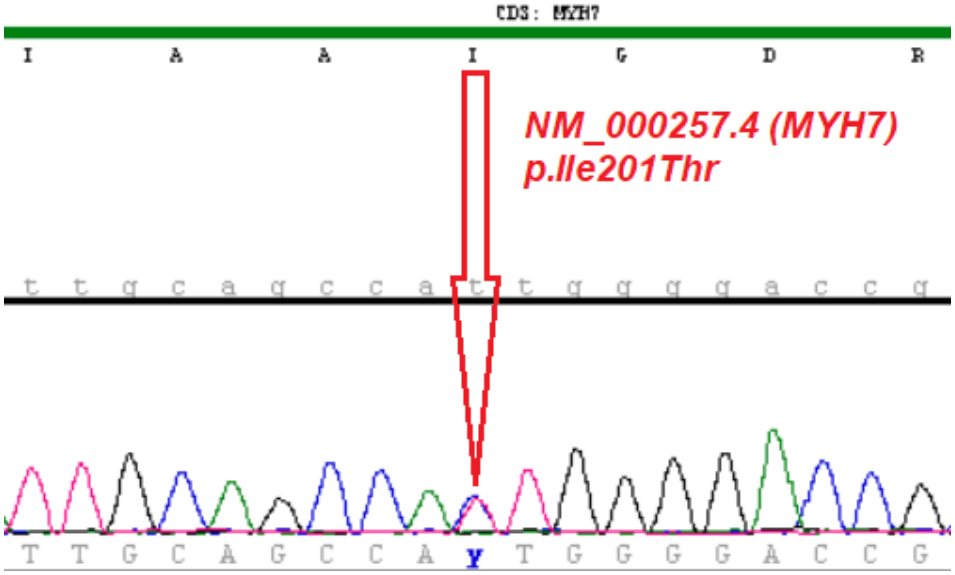


Рисунок 21 - Секвенограмма пациентов с патогенным вариантом *c.602T>C, p.Ile201Thr* в гене *MYH7*.

Среди пациентов с вариантом *c.602T>C* наблюдалось преобладание лиц мужского пола (62,5%). Медиана возраста дебюта заболевания составила 3 месяца. У 1 ребенка изменения со стороны сердца впервые зарегистрированы на фоне интеркуррентной инфекции, у остальных 7 - при профилактических осмотрах. Клинические проявления сердечной недостаточности были минимальны: тахипноэ отмечалось у 50% пациентов, гепатомегалия - в двух случаях, затруднения при кормлении - в одном. Тахикардия и задержка физического развития отсутствовали во всех наблюдениях. Экстракардиальных проявлений, включая мышечную патологию, не зафиксировано (Таблица 10).

Семейный характер заболевания доказан у 4 (50%) пациентов. Во всех подтвержденных семейных случаях заболевание у родителей (две матери в возрасте 38 и 33 лет, два отца в возрасте 27 и 41 года) диагностировано при каскадном скрининге; фенотип ремоделирования миокарда у родителей и детей совпадал. У двух пациентов вариант носил характер *de novo*. Еще в 2 случаях

родители отказались от генетического тестирования, что не позволяет исключить большее число унаследованных вариантов (Таблица 11).

Таблица 10 - Общие характеристики течения ДКМП у детей с патогенным вариантом *c.602T>C* в гене *MYH7*

Характеристика	**Показатель**
Мужской пол, n (%)	5 (62,5)
Возраст дебюта, мес (Me [IQR])	3 [1;7,2]
Продолжительность наблюдения, мес (Me [IQR])	63 [41,5;97,5]
Выявление в ходе профилактических осмотров, n (%)	7 (87,5)
Функциональный класс (ФК) II ХСН в дебюте, n (%)	6 (75)
ФК III ХСН в дебюте, n (%)	2 (25)
Некомпактный миокард/повышенная трабекулярность, n (%)	8 (100)
Семейный характер заболевания, n (%)	4 (50)
Трансплантация сердца, n (%)	1 (12,5)

Примечание: ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Исходный уровень NT-proBNP (медиана 362,9 [132,7;1181,4] пг/мл) у 7 пациентов свидетельствовал о минимально выраженной сердечной недостаточности. На фоне стандартной терапии (иАПФ/АРА, бета-блокатор, АМКР, диуретики при наличии показаний) отмечена положительная динамика: медиана NT-proBNP снизилась практически до нормальных значений (через 1 год - 154,5 [118,8;213,3], через 5 лет - 65,7 [49,7;105,2] пг/мл) (Рисунок 22).

При первичном эхокардиографическом исследовании у 7 детей выявлен дилатационный фенотип ремоделирования; в одном случае дилатация левого желудочка с дисфункцией в дебюте нормализовалась к моменту первой госпитализации. У 6 пациентов дилатация ЛЖ сочеталась с признаками некомпактного миокарда, у 2 - с повышенной трабекулярностью. В динамике через 1 год у 7 пациентов зарегистрировано уменьшение медианы z-score КДР ЛЖ (с 2,65 до 1,8) и увеличение ФВ (с 43% до 46%); через 5 лет ФВ достигла 54%, а z-score КДР остался на уровне 1,8. Медиана z-score левого предсердия, снизившись через год с 2,84 до 1,875, к 5 годам вновь несколько увеличилась до 2,46. У 7

пациентов недостаточности атриовентрикулярных клапанов и легочной гипертензии не выявлено (Рисунок 23)

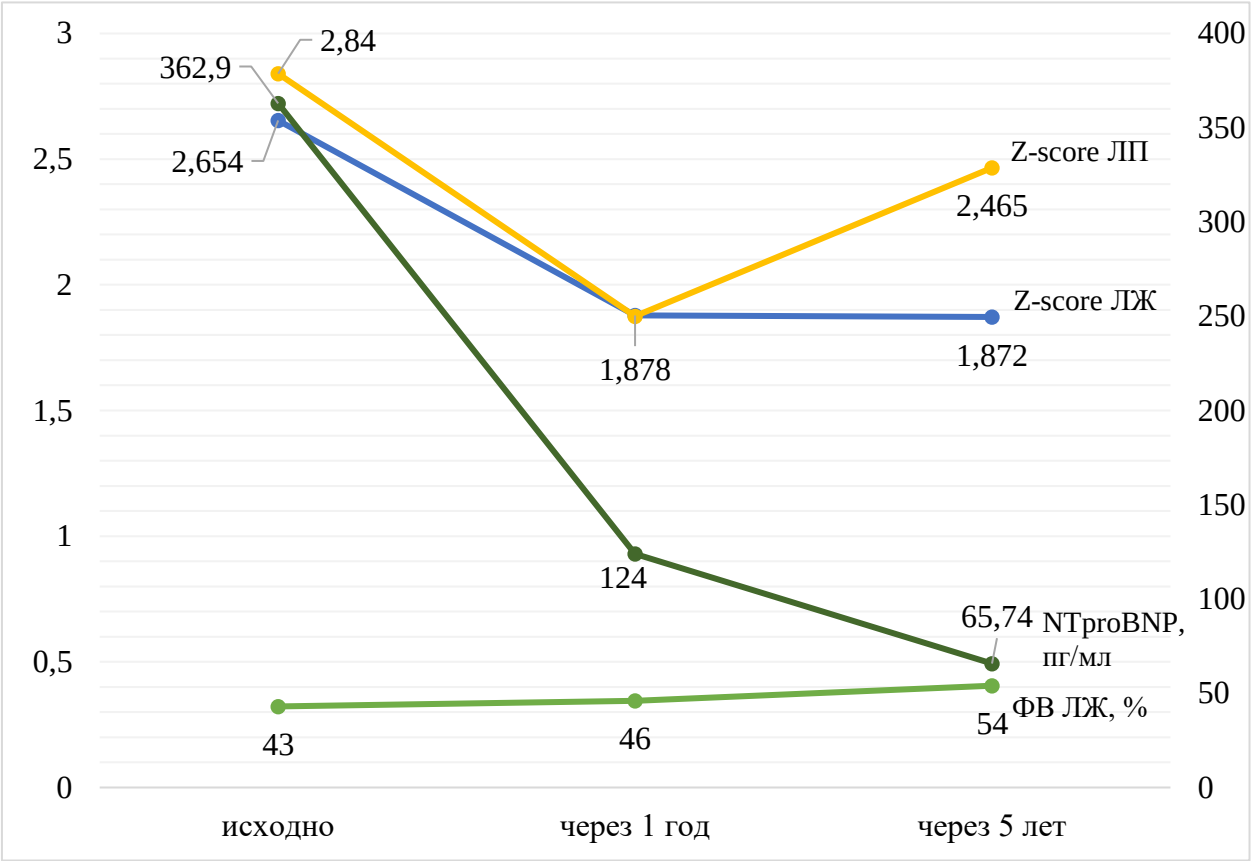


Рисунок 22 - Динамика эхокардиографических параметров и уровня NT-proBNP 7 пациентов с мажорным вариантом *c.602T>C* в гене *MYH7.*

По данным СМ-ЭКГ, у 7 из 8 пациентов не регистрировалось желудочковых нарушений высоких градаций и нарушений проводимости; в 3 (3,8%) случаях отмечен феномен предвозбуждения желудочков. Специфических ЭКГ-паттернов не наблюдалось.

Приведем пример пациента с мажорным вариантом *c.602T>C* в гене *MYH7,* у которого была отмечена отрицательная динамика**.** В отличие от 7 пациентов с достаточно благоприятным течением и обратным ремоделированием миокарда, у данного ребенка зарегистрирована выраженная отрицательная динамика (Таблица 11, пациент №8).

Клинический пример 4.

Мальчик 2009 г.р., от здоровых родителей, семейный анамнез по заболеваниям сердца не отягощен.

Дебют ДКМП в 4 месяца с клиники декомпенсации сердечной недостаточности, при обследовании выявлена дилатация левых отделов сердца (z-score КДР ЛЖ 4,5) со снижением ФВ до 32%, признаки повышенной трабекулярности, выраженная недостаточность митрального клапана. Инициирована терапия ХСН, на фоне которой отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности вентрикуломегалии и улучшения сократимости миокарда (ФВ 45%). До 6 лет мальчик регулярно наблюдался кардиологом амбулаторно.

В 6,5 лет впервые обследован в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. По ЭхоКГ – дилатация левых камер сердца (z-score КДР ЛЖ 4,2, z-score ЛП 3,2), некомпактный миокард ЛЖ в соотношении 15:4, низкая сократительная способность (ФВ 31%). Нарушений ритма и проводимости сердца не регистрировалось. Была проведена коррекция терапии ХСН (сердечный гликозид, иАПФ, АМКР, добавлен бета-блокатор, диуретик, антиагрегант).

При дальнейшем наблюдении до 10 лет состояние мальчика оставалось стабильным, при обследовании отмечалась положительная динамика – ФВ оставалась в пределах 40-50%, расширение полостей сердца менее выражено.

При повторной госпитализации в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 14 лет 4 месяцев (после 4-летнего перерыва в наблюдении) отмечено значительное ухудшение состояния. За этот период пациент не наблюдался кардиологом, получал нерегулярно терапию в субтерапевтических дозировках, нарушал питьевой режим, прибавка веса составила около 40 кг.

При поступлении наблюдались клинические признаки декомпенсации: отеки голеней, петехиальная сыпь, гиперемия щек, тахикардия до 120 уд/мин, тахипноэ до 35 в мин, ортопноэ, гепатомегалия. Зарегистрирован рост уровня NT-proBNP со 143,3 до 2525 пг/мл, усугубление дилатации левых камер сердца (z-score КДР ЛЖ увеличился с 2,7 до 3,2; z-score ЛП - с 2,6 до 4,65).

Таблица 11 - Клинико-генетическая характеристика КМП у пациентов с патогенным вариантом *c.602T>C* в гене *MYH7*

№ пациента	Дополнительные генетические находки	Фенотип	Возраст выявления	Нарушения ритма сердца и проводимости	Семейный анамнез	Исход
1	Нет	Дилатационный фенотип + НМ	9 лет	Феномен предвозбуждения миокарда желудочков (WPW)	Вариант унаследован от матери с дилатационным фенотипом КМП с ПТ	Живы, положительная динамика на фоне терапии
2	Нет	Дилатационный фенотип + ПТ	2 месяца	Феномен WPW	Не отягощен. Вариант *de novo*	
3	Нет	Дилатационный фенотип + ПТ	1 месяц	Нет	Вариант унаследован от отца с дилатационным фенотипом КМП с НМ; ранние детские смерти от линии отца	
4	Нет	Дилатационный фенотип + ПТ	11 месяцев	Нет	Вариант унаследован от матери с дилатационным фенотипом КМП с НМ	
5	Нет	Дилатационный фенотип + ПТ	6 месяцев	Феномен WPW	Вариант унаследован от отца с дилатационным фенотипом КМП с НМ	
6	Нет	Дилатационный фенотип + НМ	4 месяца	Нет	Родители не обследованы	
7	Нет	Дилатационный фенотип + ПТ	1 месяц	Нет	Не отягощен. Вариант *de novo*	
8	ВНКЗ *p.F1295C* в гене *MYPN* и *p.F816L* в гене *SCN5A* в гетерозиготном состоянии	Дилатационный фенотип + ПТ	До 1 месяца	Желудочковая аритмия V градации по Lown	Вариант в гене *MYH7* унаследован от необследованной матери. Сегрегационный анализ вариантов в гене *MYPN* и *SCN5A* не проводился	Жив, в возрасте 14,5 лет проведена ТС в связи с отрицательной динамикой

Примечание: ВНКЗ – варианты с неопределенной клинической значимостью; КМП – кардиомиопатия; НМ – некомпактный миокард; ПТ – повышенная трабекулярность.

Сохранялась систолическая дисфункция (ФВ 40-45%), легочная гипертензия (давление в ЛА > 45 мм рт.ст.), снижение продольной деформации до -13% (Рисунок 24). По данным суточного мониторирования ЭКГ выявлены пробежки желудочковой тахикардии.

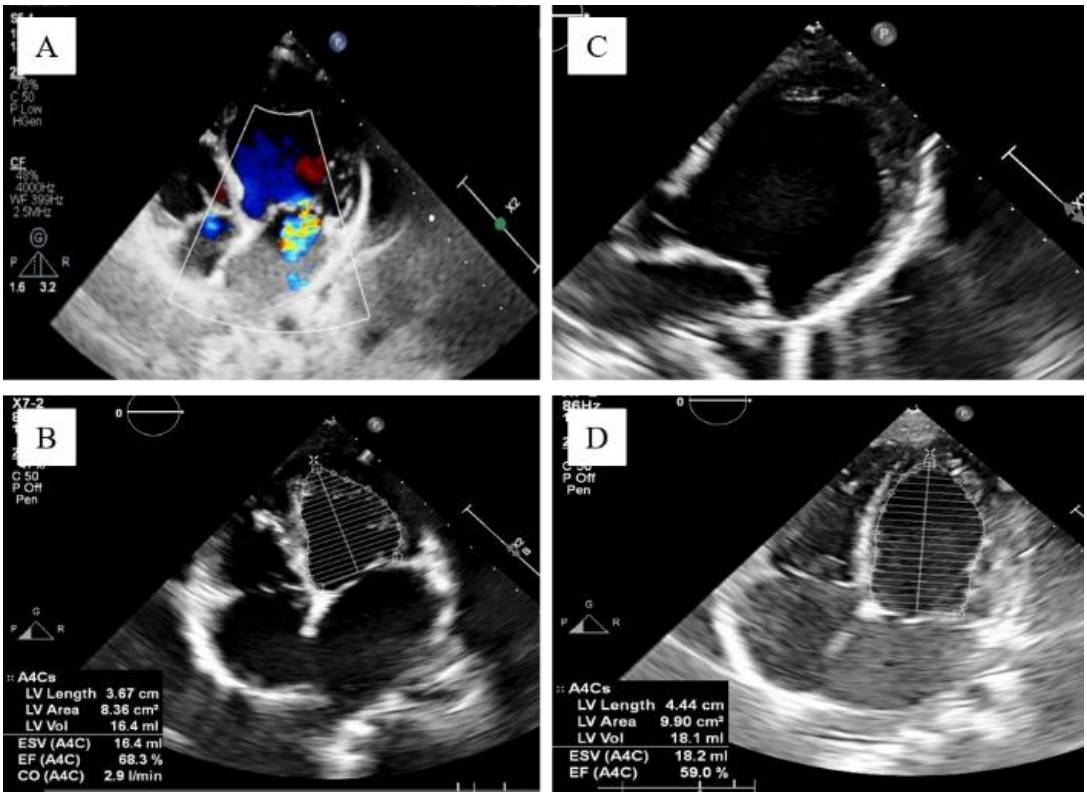


Рисунок 23 - Трансторакальная эхокардиография пациентов №5 (A, B) и №3 (C, D) с вариантом *c.602T>C* гена *MYH7* (пациенты из Таблицы 11). A - Апикальная четырехкамерная позиция (A4C). Отмечается умеренная дилатация левых отделов сердца. Полость левого желудочка ремоделирована, сферичная. В режиме цветового допплеровского картирования регистрируется незначительная недостаточность митрального клапана; B - Оценка систолической функции левого желудочка методом Симпсон. Систолическая функция левого желудочка удовлетворительная; C - Апикальная трехкамерная позиция (A3C). Отмечается умеренная дилатация левых отделов сердца. Полость левого желудочка ремоделирована, сферичная; D - Оценка систолической функции левого желудочка методом Симпсон. Систолическая функция левого желудочка удовлетворительная.

При первичной МРТ сердца (Рисунок 25А) визуализировались утолщенные сосочковые мышцы рассыпного типа, с повышенной трабекулярностью в области верхушки ЛЖ (толщина трабекулярного слоя до 12 мм, компактного - 4 мм, местами истончен). Масса трабекулярного слоя составляла менее 20% от массы компактного слоя, признаков фиброза не выявлено.

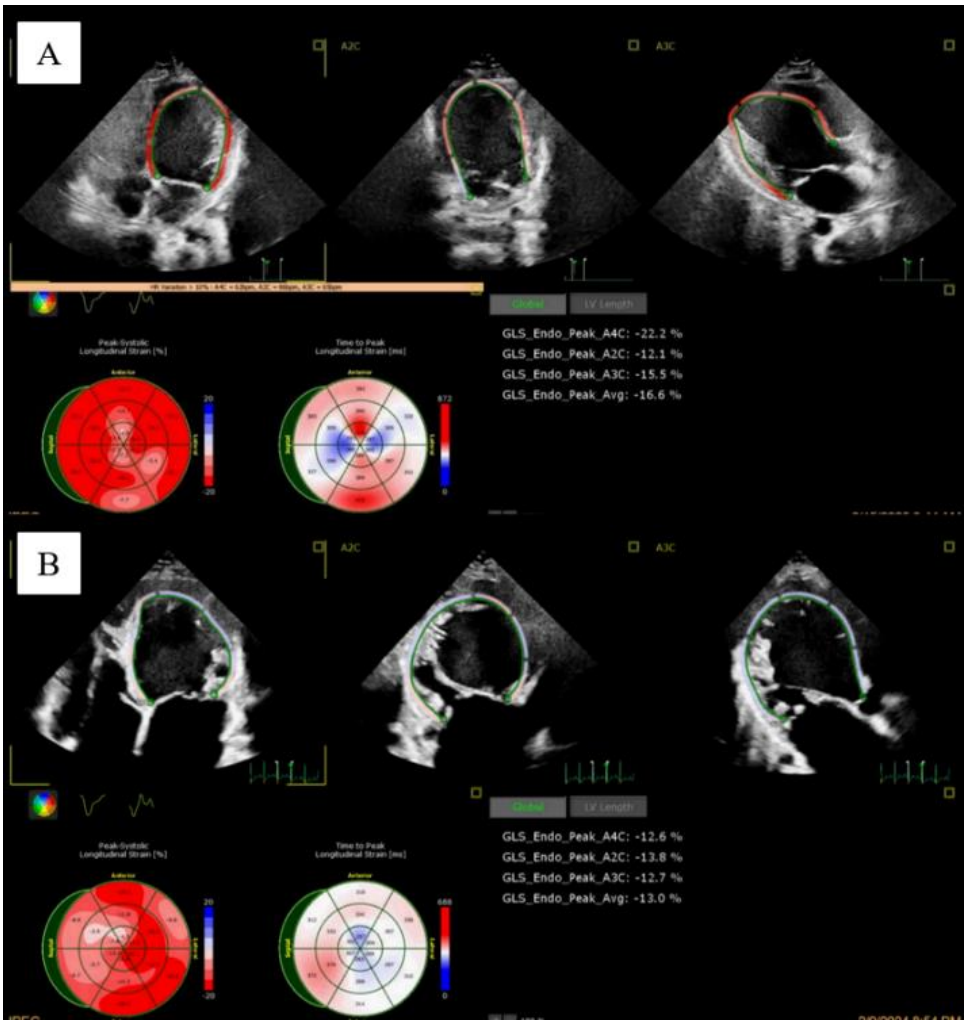


Рисунок 24 - Трансторакальная эхокардиография пациентов №4 (А) и №8 (В), метод спекл-трекинг, оценка и сравнение продольной деформации левого желудочка (GLS) (пациенты из Таблицы 11). Более высокие значения сегментарной деформации в абсолютных цифрах картируются насыщенным красным цветом, низкие – розовым. 17-сегментарная продольная деформация ЛЖ – «Bull-eye». А - GLS незначительно снижена (-16,6%); В - GLS снижена (-13%).

При повторной МРТ через 7 лет (Рисунок 25В) отмечено прогрессирование дилатации всех камер сердца, снижение фракции выброса обоих желудочков,

увеличение соотношения некомпактного/компактного слоев в области боковой стенки базального отдела ЛЖ до 6,7, а также появление линейной зоны фиброза.

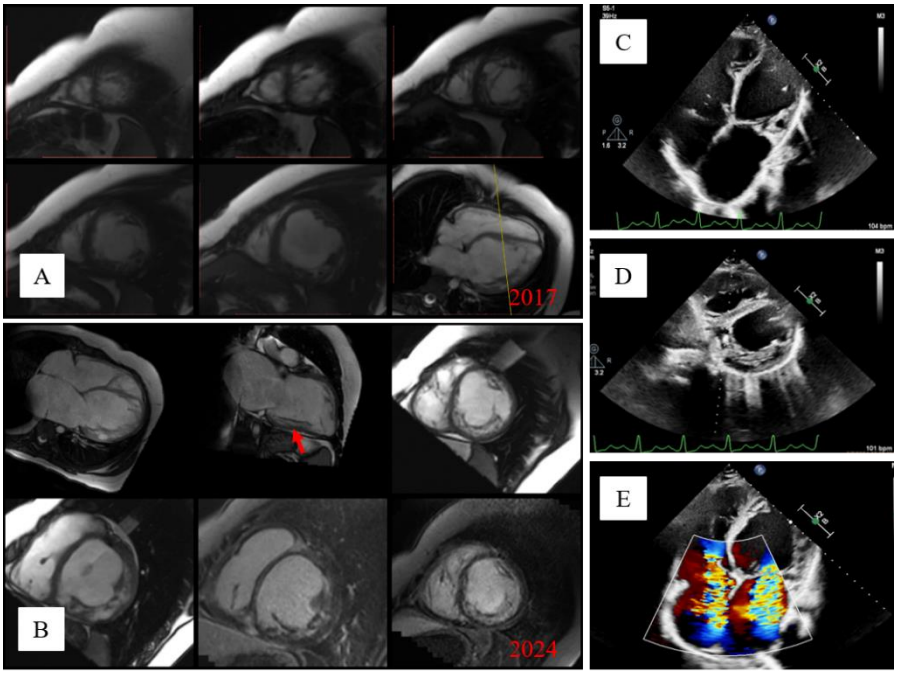


Рисунок 25 - Магнитно-резонансная томография сердца и трансторакальная эхокардиография пациента №8 с отрицательной динамикой (пациент из Таблицы 11). A – МРТ сердца за 2017 год; B – МРТ сердца за 2024 год, красной стрелкой указана линейная зона повышенного накопления контраста в области нижне-перегородочных сегментов по границе миокарда правого и левого желудочков; C - B-режим, апикальная четырехкамерная позиция (A4C). Отмечается дилатация всех полостей сердца; D - Парастернальная позиция короткая ось левого желудочка (PSAX level of PM). Диастола. Отмечается умеренное повышение трабекулярности левого желудочка, уплощение межжелудочковой перегородки в диастолу - признак повышения давления в правом желудочке; E - A4C. В режиме цветового допплеровского картирования регистрируется тяжелая недостаточность митрального и трикуспидального клапанов.

Мальчику была проведена коррекция терапии, однако положительного эффекта в состоянии и параметрах ЭхоКГ показателей не было отмечено. Учитывая рефрактерность к проводимой медикаментозной терапии ХСН, пациент был направлен в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И.

Шумакова. Через 1 месяц (в возрасте 14,5 лет) выполнена ортотопическая трансплантация сердца.

Помимо мажорного варианта *c.602T>C* в гене *MYH7*, у пациента выявлены ранее не описанные варианты с неопределенной клинической значимостью: *p.F1295C* в гене *MYPN* и *p.F816L* в гене *SCN5A*, которые могут вносить дополнительный вклад в тяжесть течения заболевания. Каскадный семейный скрининг проводился в отношении варианта в гене *MYH7* – мутация была унаследована от матери, отказавшейся проходить кардиологическое обследование в связи с отсутствием субъективных жалоб, сегрегационный анализ выявленных вариантов в генах *MYPN* и *SCN5A* не проводился.

4.2.3. Общие характеристики ДКМП, обусловленной вариантами в других генах толстого филамента саркомера

Помимо мутаций в гене *MYH7*, в исследуемой выборке были обнаружены нуклеотидные варианты в других генах, кодирующих белки толстого филамента: *MYH6* (n=5), *MYBPC3* (n=1), *MYL2* (n=1) и *MYLK3* (n=1) (Таблица 12). Ввиду малочисленности данных пациентов проведение статистического анализа не представлялось возможным.

4.3. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки тонкого филамента саркомера

Среди 50 различных вариантов в генах тонкого филамента саркомера наибольшее число случаев приходится на альфа-тропомиозин, кодирующий *TPM1*, составивший 42% (n=21).

Таблица 12 - Спектр и относительные частоты обнаруженных генетических вариантов генов *MYH6, MYBPC3, MYL2* и *MYLK3*

Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля, % (gnom AD v4.0.0)	Патогенность	Описание в литературе	Число наблюдение, абс. (%)	Семейный анамнез
Ген *MYH6*								
chr14-23396350 G>A	*c.2363C>T*	*p.T788M*	20	0,00335	ВНКЗ (PP3, PM2)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца
chr14-23393479 T>C	*c.2968A>G*	*p.I990V*	23	н/д	ВНКЗ (PM2)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца
chr14-23387800 C>T	*c.4483G>A*	*p.E1495K*	31	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PP3)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr14-23403769 T>C	*c.745A>G*	*p.I249V*	9	0,00099	ВНКЗ (PM2, PP1)	Нет	2 (1%)	Родные сибсы
Ген *MYBPC3*								
chr11-47350041 G>A	*c.478C>T*	*p.R160W*	4	0,039	ВД (BP6, BS1, BS2, PP1)	PubMed: 26458567, 20474083 [179, 180]	1 (05%)	От отца с ГКМП
Ген *MYL2*								
chr12-110911157 C>T	*c.421G>A*	*p.A141T*	7	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PP2)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
Ген *MYLK3*								
chr16-46710742 A>G	*c.2162T>C*	*p.M721T*	11	н/д	ВНКЗ (PM2)	Нет	1 (0,5%)	ДКМП по линии отца, молекулярно-генетическое обследование не проведено в связи с ВСС родителя

Примечание: ВД – вероятно доброкачественный; ВНКЗ – вариант с неопределенной клинической значимостью.

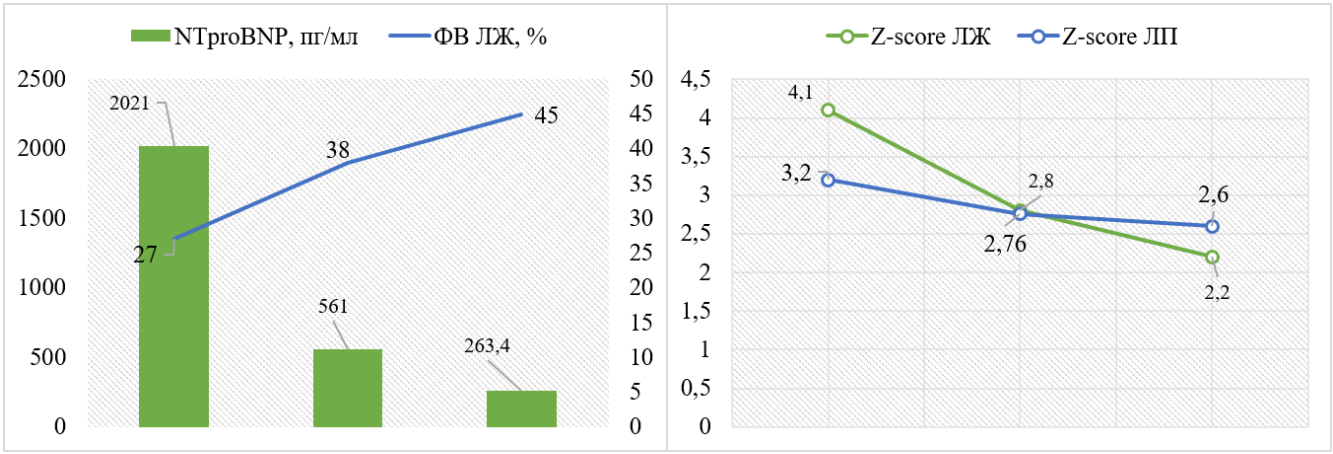
Описание критериев патогенности представлено в Разделе 2.3. Молекулярно-генетическое обследование.

4.3.1. Общие характеристики *TPM1*-обусловленной ДКМП

В исследуемую группу вошел 21 пациент с вариантами в гене *TPM1*. Медиана возраста манифестации заболевания составила 3 [1;5] месяца, медиана периода наблюдения - 5,4 [2,9;8,1] года.

У большинства детей (81%; n=17) изменения со стороны сердца были выявлены в связи с появлением клинических симптомов. Наиболее частыми жалобами являлись повышенная утомляемость (57%, n=12), одышка (52%, n=11), задержка физического развития и гастроинтестинальные симптомы (по 14%, n=3 каждого), а также учащенное сердцебиение (5%, n=1).

Обследовано 15/20 семей. Семейный характер заболевания подтвержден у 5 пациентов (33,3%) из 4 семей. В 9 (60%) случаях выявленный вариант носил характер *de novo*. У 2 (13,3%) детей вариант унаследован от одного из клинически здоровых родителей. Генетический статус родителей в 5 семьях (33,3%) остался неизвестным ввиду отказа от обследования.



1 точка – исходный уровень, 2 – через 1 год от начала наблюдения, 3 – через 5 лет

Рисунок 26 - Динамика уровня NT-proBNP и ультразвуковых параметров у пациентов с *TPM1*-ДКМП.

При первичном обследовании у подавляющего большинства пациентов диагностирована хроническая сердечная недостаточность II функционального класса (n=14, 66,7%), у 6 детей (28,6%) - III ФК, у 1 (4,8%) - IV ФК. Медиана уровня NT-proBNP исходно составляла 2021 [462,5;5362,8] пг/мл. На фоне медикаментозной терапии отмечено последовательное снижение данного

показателя: через 1 год наблюдения - до 561 [317,3;969] пг/мл, через 5 лет - до 263,4 [105,7;397,5] пг/мл (Рисунок 26).

При первичном эхокардиографическом исследовании у 80% детей (n=17) визуализировались признаки повышенной трабекулярности левого желудочка. Исходный z-score КДР ЛЖ составил 4,14±1,5. В ходе динамического наблюдения зарегистрировано умеренное улучшение показателей, однако полной нормализации не наступало: через 1 год z-score КДР ЛЖ снизился до 2,9 ± 1,8, через 5 лет - до 2,2 ± 1,7. Фракция выброса ЛЖ увеличилась с исходных 27 ± 9,2% до 38 ± 13% через 1 год и до 45 ± 14% через 5 лет. Z-score ЛП оставался стабильно увеличенным на всех этапах наблюдения: 3,2 ± 1,2 исходно, 2,7 ± 1,3 через 1 год и 2,6 ± 0,6 через 5 лет (Рисунок 26).

При первичном обследовании выраженная митральная недостаточность (III-IV степени) выявлена у 7 (33%) пациентов, признаки легочной гипертензии - у 8 (38,1%) детей. Нарушения диастолической функции (I или II типа) регистрировались у 10 пациентов (47%). ВПС у данных пациентовне обнаружено.

По данным СМ-ЭКГ при первичном обследовании наиболее часто регистрировался феномен предвозбуждения миокарда желудочков – у 7 (33%) детей. Эпизоды желудочковой тахикардии, не сопровождавшиеся ухудшением самочувствия, выявлены у 4 (19%) пациентов, атриовентрикулярная блокада 1-2 степени - также у 4 (19%).

Конечных точек достигли 5 детей: в 4 (19%) случаях наступил летальный исход (средний возраст - 7 лет), 1 пациенту (4,8%) выполнена ТС в 11 лет. Одному ребенку проведена имплантация искусственного левого желудочка; имплантаций кардиовертера-дефибриллятора не выполнялось. Хирургическое лечение митральной недостаточности (пластика с последующим протезированием) потребовалось одному пациенту.

Пятилетняя выживаемость в группе пациентов с *TPM1*-обусловленной ДКМП составила 84,3% (95% ДИ 58,7-94,7), 10-летняя - 76,7% (95% ДИ 48,1-90,8) (Рисунок 27).

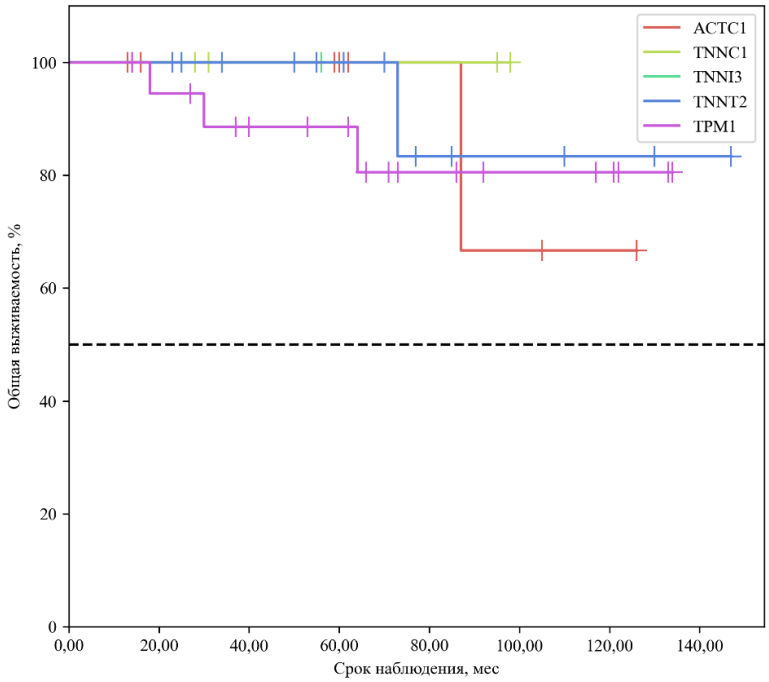


Рисунок 27 - Кривая выживаемости пациентов с ДКМП, обусловленной вариантами в генах тонкого филамента саркомера.

Среди мутаций в гене *TPM1* преобладали миссенс-варианты (n=19, 90,5%). Кроме того, выявлена 1 делеция и 1 вариант, нарушающий сайт сплайсинга. Обнаружено 7 ранее неописанных мутаций (Таблица 13).

Приведем 3 клинических примера пациентов с ДКМП, обусловленной патогенным вариантом *c.725C>T* в гене *TPM1*.

Клинический пример 5 (пациент №1, Рисунок 28А)**.**

Мальчик, 2018 г.р., заболевание у которого выявлено в 2 года в связи с явлениями декомпенсации сердечной недостаточности - снижением аппетита и двигательной активности, олигурией и гастроинтестинальными симптомами.

При обследовании по месту жительства выявлена дилатация левых камер сердца (z-score 5,6), низкая ФВ (20%, в динамике со снижением до 10%), выраженная митральная недостаточность, легочная гипертензия 46 мм рт.ст., признаки повышенной трабекулярности миокарда. По результатам СМ-ЭКГ выявлены залпы неустойчивой желудочковой тахикардии. Проводилась диуретическая терапия, кардиотоническая поддержка, начат подбор медикаментозной терапии ХСН.

Впервые госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 2,5 года. При осмотре обращала на себя внимание деформация грудной клетки по типу «сердечного горба», свидетельствующая о длительно существовавшей кардиомегалии. Эхокардиография при первичном обследовании выявила выраженное снижение ФВ ЛЖ до 23%, дилатацию ЛЖ (z-score > 5), недостаточность митрального клапана 3 степени, диастолическую дисфункцию 1 типа, легочную гипертензию. Размер левого предсердия в дебюте КМП был увеличен минимально (z-score 2).

Проводилась коррекция медикаментозного лечения ХСН (сердечный гликозид, иАПФ, бета-блокатор, АМКР, диуретики, антиаритмик амиодарон.

До 5,5 лет на фоне оптимально подобранного лечения сердечной недостаточности состояние и параметры ЭхоКГ оставались стабильными. Однако к 6 годам зарегистрировано прогрессирование диастолической дисфункции до рестриктивной с выраженной атриомегалией (z-score ЛП 5,3). Ребенок направлен в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова для решения вопроса о хирургической коррекции ХСН. К настоящему времени сохраняется выраженная дилатация ЛП (z-score 6,2) (Рисунок 28А), продолжено параллельное наблюдение в двух федеральных центрах, проводится коррекция терапии в соответствии с результатами обследования (сердечный гликозид, иНГЛТ-2, АРНИ, бета-блокатор, АМКР, диуретики, антиагрегант).

Отец пациента, считавший себя здоровым, в возрасте 32 лет перенес отрыв хорд митрального клапана, потребовавший пластики обоих атриовентрикулярных клапанов. Дальнейшее обследование не проводилось до момента верификации диагноза у сына. В 38 лет по ЭхоКГ у отца выявлены дилатация ЛЖ, признаки некомпактного миокарда, снижение ФВ до 38% при отсутствии атриомегалии и диастолической дисфункции. Генетическое тестирование подтвердило наличие аналогичного варианта *c.725C>T* в гене *TPM1*. В настоящее время отец получает базисную терапию ХСН.

Таблица 13 - Спектр и относительные частоты обнаруженных генетических вариантов гена *TPM1*

Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля (gnom AD v4.0.0), %	Патогенность	Описание в литературе	Число наблюдений, абс. (%)	Семейный анамнез
chr15-63062598 C>T	*c.725C>T*	*p.A242V*	8	0,00006	Патогенный	PubMed: 36993157, 36178741 [23, 158]	3 (1,5%)	1 – от отца с ДКМП, 1 – *de novo*, 1 – не обследованы
chr15-63062631 T>C	*c.758T>C*	*p.I253T*	8	0,00006	Вероятно патогенный (PP3, PP4, PM2, PP2, PP1, PP5)	PubMed: 38874371 [34]	1 (0,5%)	От здорового отца, по линии отца ДКМП
chr15-63059565 G>A	*c.377G>A*	*p.G126D*	4	н/д	Патогенный (PS2, PM1, PM2, PP2, PP3, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr15-63042841 C>G	*c.12C>G*	*p.I4M*	1	н/д	Патогенный (PS2, PM1, PM2, PP2, PP3, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr15-63059586 G>A	*c.398G>A*	*p.R133Q*	4	н/д	Патогенный (PS2, PS4, PM1, PP2, PM2, PP3, PP4, PP5)	PubMed: 33553264 [147]	2 (1%)	2 - *de novo*
chr15-63062263 G>A	*c.688G>A*	*p.D230N*	7	н/д	Патогенный	PubMed: 38836950, 20117437 [91, 110]	3 (1,5%)	2 – родные сибсы, 1 - *de novo*
chr15-63059598 A>G	*c.410A>G*	*p.D137G*	4	н/д	Вероятно патогенный (PM1, PM2, PM5, PP4, PP3, PP2)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
chr15-63057030 G>A	*c.286G>A*	*p.E96K*	3	н/д	Вероятно патогенный (PM1, PM2, PM5, PP1, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От матери с ДКМП

chr15-63042841 CAAG>C	*c.20_22del*	*p.K7del*	1	н/д	Патогенный (PM1, PM4, PM5, PP4, PP5)	PubMed: 37067544 [66]	1 (0,5%)	Не обследованы
chr15-63044153 G>T	*c.240+1G>T*	-	-	н/д	Патогенный (PVS1, PS2, PM2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr15-63061751 C>T	*c.602C>T*	*p.T201M*	6	0,0002	Патогенный	PubMed: 31983221, 23349452 [104, 161]	1 (0,5%)	От здоровой матери
chr15-63042866 C>G	*c.37C>G*	*p.L13V*	1	н/д	Вероятно патогенный (PM1, PM2, PP2, PP3, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
chr15-63042833 G>A	*c.4G>A*	*p.D2N*	1	н/д	Патогенный (PS2, PM1, PM2, PP2, PP3, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
chr15-63062607 C>T	*c.734C>T*	*p.S245L*	8	н/д	Патогенный (PS2, PM1, PM2, PP2, PP4, PP5)	PubMed: 27532257 [165]	1 (0,5%)	*De novo*
chr15-63057081 C>G	*c.337C>G*	*p.L113V*	3	0,00006	Вероятно патогенный	PubMed: 26899768, 24503780 [49, 133]	1 (0,5%)	Не обследованы
chr15-63064105 G>A	*c.814G>A*	*p.E272K*	9	0,0002	Патогенный	PubMed: 35029218, 39684770 [102, 176]	1 (0,5%)	Не обследованы

Примечание: ВНКЗ – вариант с неопределенной клинической значимостью. Описание критериев патогенности представлено в Разделе 2.3. Молекулярно-генетическое обследование.

Клинический пример 6 (пациент №2, Рисунок 28Б).

Девочка 2016 г.р., с *de novo* вариантом *c.725C>T* в гене *TPM1*. Заболевание манифестировало в более раннем возрасте (3,5 месяца) с аналогичной первому случаю клинико-эхокардиографической картиной.

Впервые обследована в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 5 месяцев. При обследовании – дилатация ЛЖ с z-score КДР 7,2, z-score ЛП 2,3, ФВ снижена до 24%. По СМ-ЭКГ регистрировался короткий пароксизм желудочковой тахикардии. Раннее выявление заболевания позволило своевременно инициировать терапию ХСН (сердечный гликозид, иАПФ, бета-блокатор, АМКР, диуретик, антиагрегант).

Далее девочка регулярно наблюдалась в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, на фоне подобранной терапии ХСН к 9 годам наблюдения сохраняются дилатация ЛЖ (z-score 3,5), снижение ФВ до 28%, диастолическая дисфункция 2 типа. Атриомегалия выражена умеренно (z-score ЛП 2,6) (Рисунок 28Б). Несмотря на частичный эффект медикаментозной терапии, девочка также направлена в НМИЦ трансплантологии. В настоящее время продолжено наблюдение и лечение (сердечный гликозид, АРНИ, бета-блокатор, иНГЛТ-2, АМКР, диуретик, антиагрегант) в двух учреждениях.

Клинический пример 7 (пациент №3, Рисунок 28В).

Девочка, 2015 г.р., от считающих себя здоровыми родителей, от 2 беременности (1-ая - здоровый сибс). Заболевание выявлено в 3 месяца при плановом осмотре в связи с одышкой и тахикардией. Сразу направлена в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Эхокардиография диагностировала дилатацию левых отделов сердца (z-score > 4), снижение ФВ до 32%, недостаточность митрального клапана 3 степени, легочную гипертензию. На СМ-ЭКГ регистрировались одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы, пробежек тахикардии не определялось. Данных за фиброз миокарда по МРТ не получено (Рисунок 28В). Инициирована терапия сердечной недостаточности (сердечный гликозид, иАПФ, бета-блокатор, АМКР, диуретик, антиагрегант).

Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, отмечалась отрицательная динамика: в 5 лет девочка перенесла тромбоз полости ЛЖ, в 6 лет наступил летальный исход. При генетическом обследовании у пробанда выявлены два варианта: патогенный *c.725C>T* в гене *TPM1* и ВНКЗ *c.1341C>A* в гене *ACTN2*. Сочетание двух мутаций, а также недостаточная приверженность матери лечению, вероятно, обусловили более тяжелое течение заболевания и неблагоприятный исход.

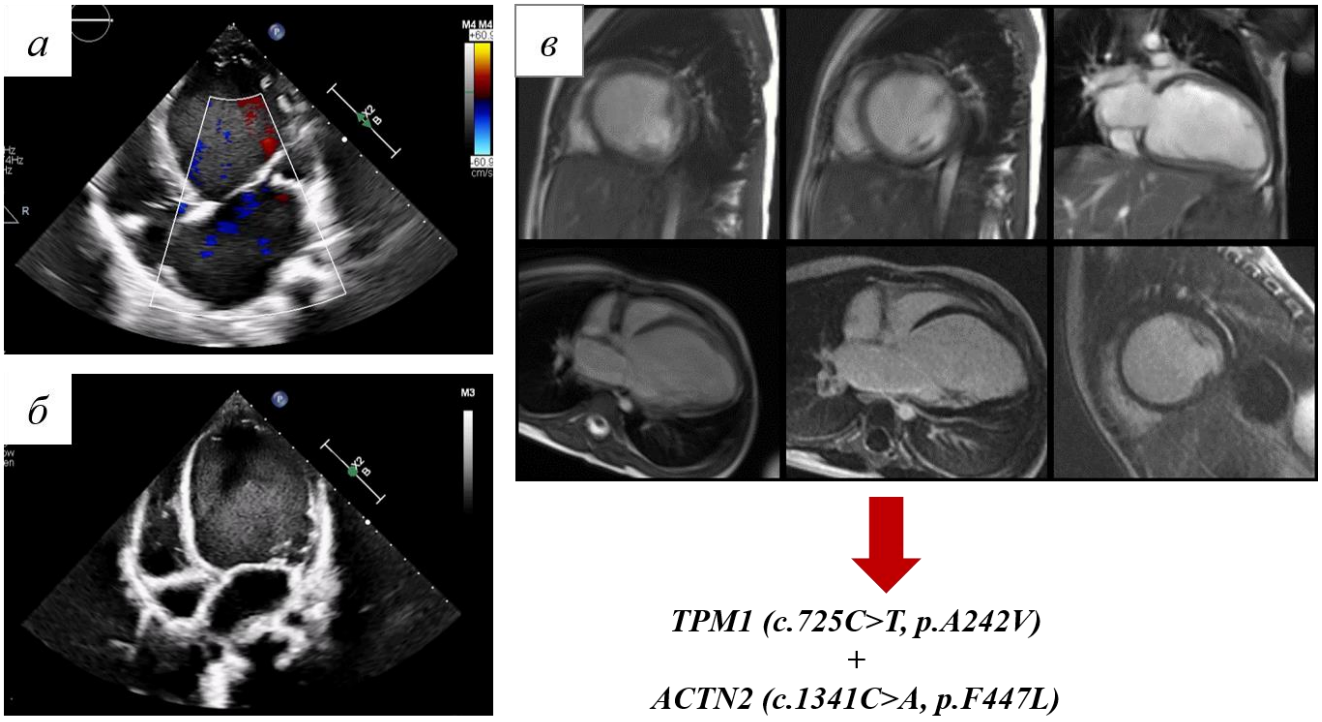


Рисунок 28 - Исследования пациентов с КМП, обусловленной вариантом *c.725C>T* в гене *TPM1*. Трансторакальная эхокардиография: А – пациент №1. Апикальная четырехкамерная позиция (А4С). Дилатация левых отделов сердца, ЛЖ с признаками ремоделирования. Отмечается значительна дилатация ЛП (ИОЛП – 118 мл/м2); Б – пациент №2. Апикальная четырехкамерная позиция (А4С). Дилатация левых отделов сердца, преобладает выраженная дилатация левого желудочка (ИОЛЖ - 185 мл/м2); В. Магнитно-резонансная томография сердца пациента №3.

Приведенные клинические примеры демонстрируют тяжесть течения ДКМП у пациентов *c.725C>T* в гене *TPM1*, важность своевременного направления на хирургическое лечение ХСН.

4.3.2. Общие характеристики ДКМП, обусловленной вариантами в других генах тонкого филамента саркомера

Помимо мутаций в гене *TPM1*, в исследуемой выборке были выявлены нуклеотидные варианты в других генах, кодирующих белки тонкого филамента: *TNNT2* (n=14), *ACTC1* (n=10), *TNNC1* (n=4) и *TNNI3* (n=1) (Таблица 14).

При анализе возраста манифестации заболевания установлены существенные различия. Наиболее ранний дебют ДКМП зарегистрирован у пациентов с вариантами в генах *TNNC1, ACTC1* и *TNNT2,* у которых первые признаки заболевания отмечены на первом году жизни: медиана возраста составила 2,5 [1,5;3] месяца, 4,5 [3;19,5] месяца и 4 [1,2;30] месяца соответственно.

При оценке лабораторных маркеров сердечной недостаточности статистически значимых различий в уровне NT-proBNP как при первичном обращении, так и в динамике наблюдения (через 1 и 5 лет) не выявлено. Отмечалась тенденция к снижению данного показателя у всех пациентов вне зависимости от генотипа. Аналогичная картина наблюдалась и при анализе эхокардиографических параметров - достоверных различий зарегистрировано не было, что может быть обусловлено малой выборкой пациентов с данными генотипами. Полного восстановления функции миокарда достигнуто не было (Рисунок 29).

Особенностью явилась высокая частота признаков повышенной трабекулярности миокарда - так, у пациентов с *TNNT2*-обусловленной ДКМП она встречалась в 64,3% (n=9) случаев.

Анализ нарушений ритма сердца показал, что желудочковые аритмии высоких градаций регистрировались преимущественно у носителей мутаций в гене *TNNT2* (14,3%, n=2). У детей с вариантами в генах *ACTC1* и *TNNC1* желудочковые нарушения ритма носили доброкачественный характер и ограничивались единичной мономорфной экстрасистолией.

Статистически значимых различий в частоте достижения пациентами конечных точек выявлено не было.

Летальный исход зарегистрирован у 2 пациентов (по одному у носителей вариантов в генах *ACTC1* и *TNNT2*). Имплантация КВД и, в последующем, LVAD потребовалась 1 ребенку с вариантом в гене *TNNT2*. Хирургическое лечение, включая протезирование митрального клапана и последующую трансплантацию сердца, проведено пациенту с вариантом в гене *ACTC1*. Еще одному ребенку с *TNNT2*-обусловленной ДКМП также выполнена трансплантация сердца.

Анализ отдаленных исходов в зависимости от генотипа выявил различия в показателях выживаемости. У пациентов с вариантами в гене *ACTC1* 5-летняя выживаемость составила 100%, однако к 10-летнему сроку наблюдения данный показатель снизился до 66,7% (95% ДИ 5,4–94,5). В группе детей с *TNNT2*-обусловленной ДКМП 5-летняя выживаемость также достигла 100%, а 10-летняя сохранялась на уровне 83,3% (95% ДИ 27,3–97,5). Широкие доверительные интервалы у пациентов с вариантами в генах *ACTC1* и *TNNT2* могут быть обусловлены относительно небольшим числом наблюдений (Рисунок 27).

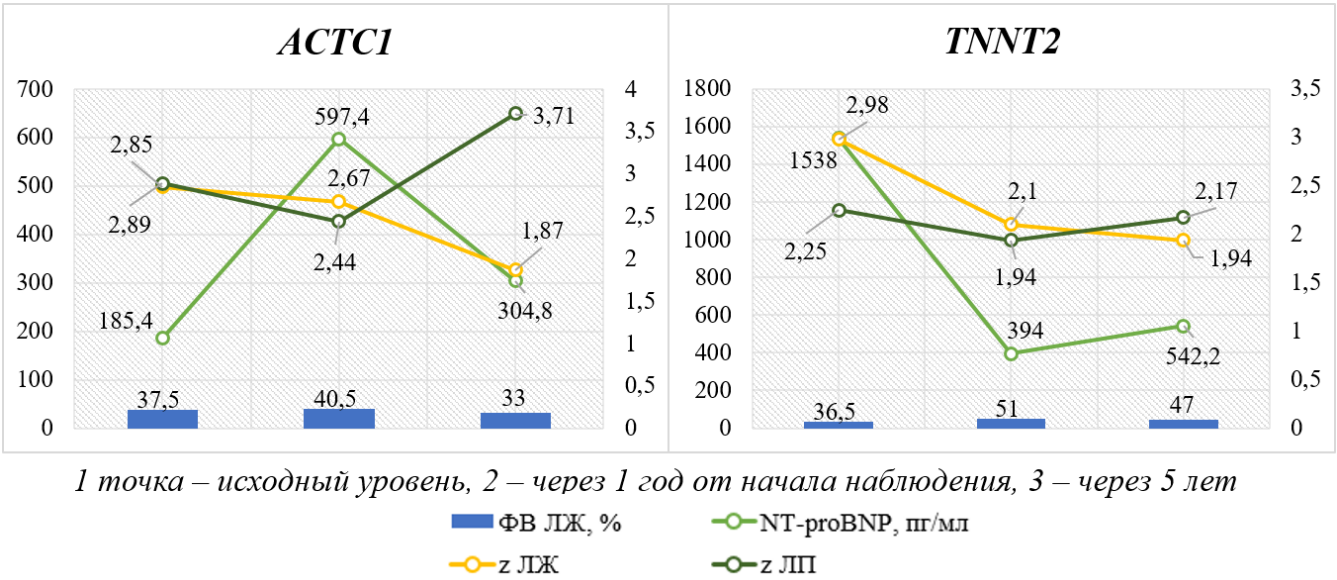


Рисунок 29 - Динамика уровня NT-proBNP и эхокардиографических параметров у пациентов с вариантами в генах *TNNT2* и *ACTC1*.

Таблица 14 - Спектр и относительные частоты других обнаруженных генетических вариантов в генах тонкого филамента

Ген	Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля (gnom AD v4.0.0), %	Патогенность	Описание в литературе	Число наблюдений, абс. (%)	Семейный анамнез
TNNI3	chr19-55156626 C>T	*c.127G>A*	*p.A43T*	4	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PP4, PP2)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
ACTC1	chr15-34790443 C>A	*c.1103G>T*	*p.G368V*	7	н/д	ВНКЗ (PP3, PM2, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
ACTC1	chr15-34792547 A>T	*c.477T>A*	*p.D159E*	4	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
ACTC1	chr15-34794798 T>A	*c.11A>T*	*p.D4V*	2	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
ACTC1	chr15-34794796 C>G	*c.13G>C*	*p.E5Q*	2	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
ACTC1	chr15-34794792 T>C	*c.17A>G*	*p.E6G*	2	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
ACTC1	chr15-34794799 C>T	*c.10G>A*	*p.D4N*	2	н/д	ВНКЗ (PM2, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери

Таблица 14 - Спектр и относительные частоты других обнаруженных генетических вариантов в генах тонкого филамента (продолжение)

ACTC1	chr15-34792173 T>C	*c.725A>G*	*p.Y242C*	5	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PP3, PM1, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца
ACTC1	chr15-34794728 G>C	*c.81C>G*	*p.D27E*	2	н/д	ВНКЗ (PM2, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
ACTC1	chr15-34794708 G>C	*c.101C>G*	*p.P34R*	2	н/д	ВНКЗ (PM2, PP2, PP3, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
ACTC1	chr15-34792092 A>G	*c.806T>C*	*p.I269T*	5	н/д	Патогенный (PS4, PP1, PM2, PM1, PP2, PP3, PP5, PP4)	PubMed: 24503780 [133]	1 (0,5%)	От матери с ДКМП
TNNC1	chr3-52452173 C>G	*c.135G>C*	*p.M45I*	3	н/д	Вероятно патогенный (PS1, PM2, PP3, PM1, PP2)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
TNNC1	chr3-52451279 T>A	*c.482A>T*	*p.E161V*	6	н/д	ВНКЗ (PM2, PP2)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
TNNC1	chr3-52452124 C>A	*c.184G>T*	*p.D62Y*	3	н/д	ВНКЗ (PM2, PM1, PP2)	Нет	1 (0,5%)	Отец с ДКМП генетически не обследован, ВСС
TNNC1	chr3-52452127 T>C	*c.181A>G*	*p.I61V*	3	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PM1, PP2)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
TNNT2	chr1-201364327 G>A	*c.460C>T*	*p.R154W*	11	0,00192	Патогенный	PubMed: 24992688, 34213952 [134, 143]	1 (0,5%)	От здорового отца
TNNT2	chr1-201364365 C>T	*c.422G>A*	*p.R141Q*	11	н/д	Патогенный	PubMed: 29367541, 24119082 [98, 108]	1 (0,5%)	*De novo*

Таблица 14 - Спектр и относительные частоты других обнаруженных генетических вариантов в генах тонкого филамента (продолжение)

TNNT2	chr1-201364366 G>A	*c.421C>T*	*p.R141W*	11	0,00012	Патогенный	PubMed: 19253838, 29367539 [44, 53]	2 (1%)	1 – от здоровой матери, 1 - *de novo*
TNNT2	chr1-201364336 G>A	*c.451C>T*	*p.R151W*	11	н/д	Патогенный	PubMed: 19253838, 26656454 [44, 99]	1 (0,5%)	У отца ДКМП, не обследован генетически в связи с ВСС
TNNT2	chr1-201363348 C>T	*c.548G>A*	*p.R183Q*	12	н/д	Патогенный	PubMed: 28669108, 24205113 [41, 55]	3 (1,5%)	2 – от матери с ДКМП, 1 – не обследованы
TNNT2	chr1-201364342 G>A	*c.445C>T*	*p.R149C*	11	0,00025	Патогенный	PubMed: 20973921, 31983221 [41, 113]	1 (0,5%)	У матери ДКМП, ВСС, не обследована генетически
TNNT2	chr1-201363333 A>G	*c.563T>C*	*p.L188S*	12	н/д	Вероятно патогенный (PS2, PM2, PM1, PP2, PP3, PP4)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
TNNT2	chr1-201361970 ATCT>A	*c.659_661del*	*p.K220del*	14	0,00025	Патогенный	PubMed: 29517769, 20031601 [71, 75]	3 (1%)	1 - *de novo*, 1 – не обследованы, 1 – у пациента с олигогенным наследованием от матери с ДКМП
TNNT2	chr1-201363315 A>G	*c.581T>C*	*p.F194S*	12	н/д	ВНКЗ (PM2, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
TNNT2	chr1-201361314 C>G	*c.775G>C*	*p.D259H*	15	н/д	ВНКЗ (PM2, PP3, PP2, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца

Примечание: ВНКЗ – вариант с неопределенной клинической значимостью. Описание критериев патогенности представлено в Разделе 2.3. Молекулярно-генетическое обследование.

4.4. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в гене *TTN*

Из всей когорты пациентов, манифестация у детей с *TTN*-обусловленной ДКМП происходила в более позднем возрасте - медиана 57 [17,2;155,5] месяцев (Таблица 15).

На момент выявления преобладала умеренно выраженная сердечная недостаточность (II ФК у 58,3% пациентов), медиана [Q25-Q75] основных параметров: уровень NT-proBNP - 770,7 [242;14603] пг/мл, z-score КДР ЛЖ 3,2 [2,4;3,8], ФВ левого желудочка 30,7±11,6%, z-score ЛП 2,6 [2,2;3,1]. Полного восстановления функции миокарда не достигнуто (Таблица 15).

Повышенная трабекулярность миокарда визуализировалась у всех пациентов с вариантами в гене *TTN*.

Анализ нарушений ритма сердца показал, что желудочковые аритмии высоких градаций регистрировались у 2 носителей мутаций в генах *TTN* (20%). Характерным признаком (p=0,005) *TTN*-обусловленной ДКМП стала синусовая тахикардия, зарегистрированная у 70% (n=7) детей, тогда как при других генотипах частота сердечных сокращений оставалась в пределах возрастной нормы.

Общая выживаемость составила 91,7% (95% ДИ 53,9-98,8) за счет единственного летального исхода в 21 год, сестре этого пациента в 17 лет имплантирован КВД, трансплантаций сердца не проводилось.

4.5. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в генах, кодирующих белки Z-диска

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) и *BAG3* (0,99%, n=2) (Таблица 16). Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости делеции *c.1949_1951del* гена *NEXN* (9/11, 39%).

Таблица 15 - Спектр и относительные частоты генетических вариантов в гене *TTN*

Пациент №	Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля, % (gnom AD v4.0.0)	Патогенность	Описание в литературе	Число наблюдений, абс. (%)
1, 2 (родные сибсы)	chr2-178739537 G>A	*c.13696C>T*	*p.Q4566**	48	0,00062	Патогенный	PubMed: 32964742, 22335739 [25, 72]	2 (1%)
3 (от матери с ДКМП)	chr2-178605635 C>T	*c.53660G>A*	*p.R17887H*	279	0,00056	ВНКЗ (PM2, PP1)	Нет	1 (0,5%)
4, 5 (родные сибсы)	chr2-178558418 C>CG	*c.87040dup*	*p.R29014Pfs*5*	327	н/д	Патогенный (PVS1, PM2, PP1)	Нет	2 (1%)
6 (от здоровой матери)	chr2-178527077 G>C	*c.107911C>G*	*p.L35971V*	363	н/д	ВНКЗ (PM2)	Нет	1 (0,5%)
7 (от здоровой матери)	chr2-178733119 G>A	*c.16057C>T*	*p.R5353**	55	н/д	Патогенный	PubMed: 27544385, 22335739 [72, 97]	1 (0,5%)
8 (не обследованы), 9 (от здорового отца)	chr2-178577597 C>G	*c.68824+5G>C*	-	-	0,000633	ВНКЗ (PM2, PP5, PP3)	PubMed: 22335739 [72]	2 (1%)
10 (от здоровой матери)	chr2-178587669 CA>C	*c.63639del*	*p.I21213Mfs*34*	306	н/д	Вероятно патогенный (PVS1, PM2)	Нет	1 (0,5%)
11 (не обследованы)	chr2-178574448 A>AT	*c.71683dup*	*p.I23895Nfs*4*	326	н/д	Вероятно патогенный (PVS1, PM2)	Нет	1 (0,5%)
	chr2-178802321 T>G	*c.112A>C*	*p.S38R*	3	н/д	ВНКЗ (PM2, PP3)	Нет	1 (0,5%)
12 (оба варианта от здоровой матери)	chr2-178741445 C>T	*c.11788G>A*	*p.E93930K*	48	0,054	ВД (PM2, BP4, BP6)	Нет	1 (0,5%)
	chr2-178536347 A>C	*c.100400T>G*	*p.V3346G*	357	0,054	ВНКЗ (PP3, PM2, BP6)	Нет	1 (0,5%)

*Примечание: * - нет названия белка; ВД – вероятно доброкачественный; ВНКЗ – вариант с неопределенной клинической значимостью. Описание критериев патогенности представлено в Разделе 2.3. Молекулярно-генетическое обследование.*

Клиническая характеристика пациентов с вариантами в генах z-диска имела ряд особенностей. Дебют заболевания приходился на ранний возраст - медиана составила 3 [1,5;12] месяца. При первичном обращении клиническая картина ХСН у подавляющего большинства (82,7%) соответствовала II функциональному классу. Исходные лабораторно-инструментальные показатели демонстрировали умеренные изменения: медиана NT-proBNP достигла 1462 [186,9;2339] пг/мл, z-score КДР ЛЖ 2,88 [2,2;4], ФВ ЛЖ составила 41,5 [33;48] %, z-score ЛП - 1,83 [1,28;2,3]. У 17,4% пациентов (n=4) визуализировались признаки некомпактного миокарда. Статически значимых различий между лабораторными и эхокардиографическими параметрами у пациентов с различными генотипами не выявлено (Рисунок 30).

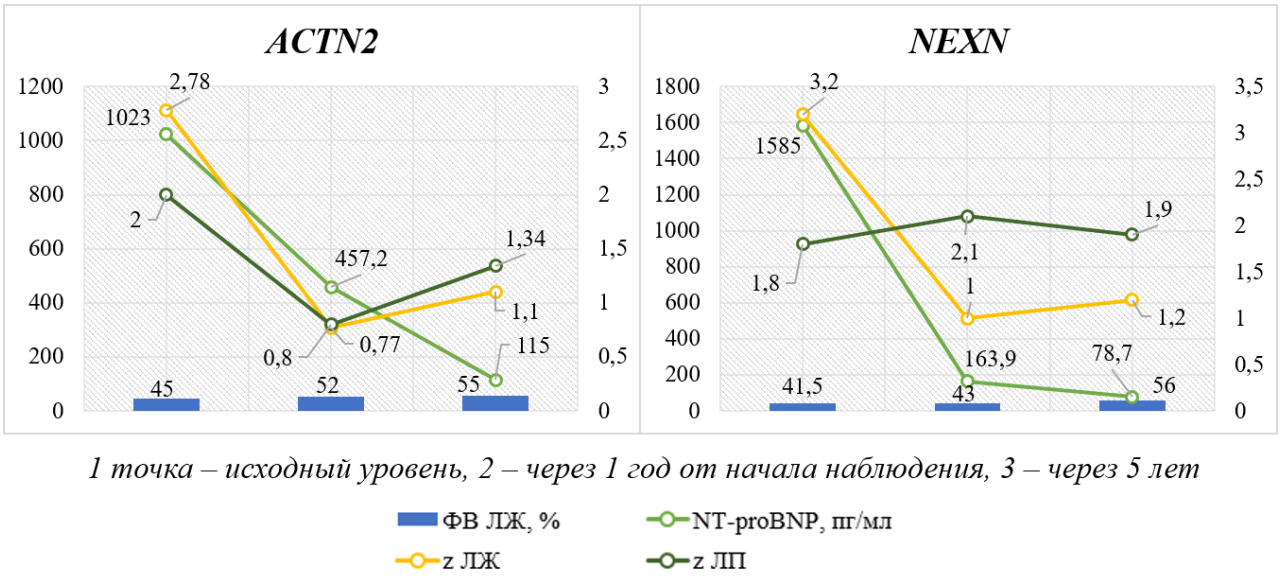


Рисунок 30 - Динамика уровня NT-proBNP и эхокардиографических параметров у пациентов с вариантами в генах *NEXN* и *ACTN2*.

В структуре НРС преобладала брадикардия, зарегистрированная почти у половины пациентов (47,8%, n=11). Желудочковые аритмии высоких градаций наблюдались у 13% (n=3). На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика: у 94% пациентов зафиксировано улучшение сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ 57,5 [51,7;61,3] %) и нормализация размеров полости левого желудочка (z-score КДР ЛЖ 0,7 [0,4;2,1]).

Таблица 16 - Спектр и относительные частоты генетических вариантов в генах z-диска

Ген	Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля, % (gnomAD v4.0.0)	Патогенность	Описание в литературе	Число наблюдений, абс. (%)	Семейный анамнез
NEXN	chr1-77942745 TGGA>T	*c.1949_1951del*	*p.G650del*	13	0,0104	ВНКЗ (PM2, PM4, PP5)	PubMed: 40161564, 33949776 [39, 117]	9 (4,4%)	4 – от здорового родителя, 3 – не обследованы, 1 – *de novo*
NEXN	chr1-77933399 C>T	*c.1171C>T*	*p.R391**	10	0,00267	Патогенный	PubMed: 33949776, 32870709 [29, 39]	1 (0,5%)	От отца с НМ
NEXN	chr1-77942557 A>T	*c.1756A>T*	*p.K586**	13	0,000124	Вероятно патогенный (PVS1, PM2)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
NEXN	chr1-77926570 C>T	*c.646C>T*	*p.R216**	7	0,0004	Вероятно патогенный (PVS1, PM2)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
ACTN2	chr1-236727710 T>G	*c.569T>G*	*p.I190S*	6	н/д	Вероятно патогенный (PP1, PP3, PM2, PP4)	Нет	2 (1%)	Двоюродные сибсы
ACTN2	chr1-236717937 GCCT>G	*c.207_209del*	*p.L70del*	2	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM4, PP1, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От отца с ДКМП
ACTN2	chr1-236727692 T>C	*c.551T>C*	*p.L184P*	6	н/д	Вероятно патогенный (PM2, PM4, PP1, PP3, PP4)	Нет	1 (0,5%)	От отца с ДКМП
ACTN2	chr1-236749146 C>A	*c.1538C>A*	*p.T513N*	14	0,00161	ВНКЗ (PM2)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца

Таблица 16 - Спектр и относительные частоты генетических вариантов в генах z-диска (продолжение)

ACTN2	chr1-236753969 G>A	*c.1862G>A*	*p.R621H*	16	0,0023	ВНКЗ (PP3, PM2, BP6, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
ACTN2	chr1-236751636 G>A	*c.1823G>A*	*p.R608Q*	15	0,00508	ВНКЗ (PM2, BP4, BP6, PP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
BAG3	chr10-119670037 C>T	*c.367C>T*	*p.R123**	2	0,000309	Патогенный	PubMed: 27391596, 25008357 [60, 151]	1 (0,5%)	От матери с ДКМП
BAG3	chr10-119672645 G>A	*c.898G>A*	*p.D300N*	3	0,07	ВД (BA1, BS2, BP4, BP6)	PubMed: 21898660 [32]	1 (0,5%)	От здоровой матери
MYPN	chr10-68201958 A>T	*c.3623A>T*	*p.D1208V*	18	н/д	ВНКЗ (PP3, PM2)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
MYPN	chr10-68122100 A>T	*c.662A>T*	*p.D221V*	2	0,012	ВНКЗ (PM2, BS2, BP4, BP6, PP5)	PubMed: 33552729, 26350513 [65, 76]	1 (0,5%)	От здоровой матери
MYPN	chr10-68121799 A>G	*c.361A>G*	*p.N121D*	2	н/д	ВНКЗ (PM2, BP4)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы

*Примечание: * - нет названия белка; ВД – вероятно доброкачественный; ВНКЗ – вариант с неопределенной клинической значимостью. Описание критериев патогенности представлено в Разделе 2.3. Молекулярно-генетическое обследование.*

При оценке семейного анамнеза наследственный характер заболевания подтвержден в 26% случаев (n=6), при этом отмечено полное совпадение фенотипа кардиомиопатии у родителей и детей.

Анализ отдаленных исходов продемонстрировал благоприятный прогноз у большинства пациентов: 5- и 10-летняя выживаемость составили 93,3%. Единственный летальный исход зарегистрирован в возрасте 50 месяцев у пациента с делецией *c.1949_1951del* в гене *NEXN*. Трансплантация сердца проведена одному пациенту (в 17 лет) с вариантом *c.367C>T* в гене *BAG3*.

4.6. Кардиомиопатия с дилатационным фенотипом, обусловленная вариантами в других генах

Значительно реже в исследуемой выборке встречались варианты в генах, кодирующих белки цитоскелета, ионных каналов, ядерные белки, а также компоненты десмосом и саркоплазматического ретикулума (Таблица 17). Кроме того, у 5 пациентов выявлены мутации одновременно в двух генах.

4.6.1. Общие характеристики ДКМП, обусловленной вариантами в генах цитоскелета и ионных каналов

Варианты в генах цитоскелета были представлены в *FLNC* (n=2, 0,98%) и *VCL* (n=3, 1,5%). У детей также отмечена ранняя манифестация заболевания: у носителей мутаций в *FLNC* медиана возраста дебюта составила 6 [3,5;8,5] месяцев, в *VCL* - 2 [1;2] месяца, причем в одном случае с вариантом в гене *VCL* ДКМП была диагностирована внутриутробно.

На фоне проводимой терапии у всех пациентов с вариантами в генах цитоскелета отмечена положительная динамика в виде полной нормализации уровня NT-proBNP, размеров камер сердца и сократительной способности миокарда.

Наиболее показательным явился случай ребенка с вариантом *c.463G>C* в гене *VCL*, у которого при дебюте в 2 месяца регистрировались крайне высокие значения NT-proBNP (25278 пг/мл), выраженная дилатация левого желудочка (z-score 7,8) и левого предсердия (z-score 4,8) с критическим снижением фракции выброса (24%) и тахикардией. Через 12 месяцев медикаментозного лечения ХСН достигнуто полное восстановление всех лабораторных и инструментальных показателей.

Помимо вариантов в генах цитоскелета, были выявлены единичные мутации в генах ядерного матрикса (*RBM20*, n=5, 2,5%), ионных каналов (*SCN5A*, n=2, 0,9%), десмосом (*CTNNA3*, n=2, 0,9%), дистрофинового комплекса (*DTNA*, n=1, 0,5%), саркоплазматического ретикулума (*PLN*, n=1, 0,5%) и сигнальных путей (*TAB2*, n=1, 0,5%).

Клинический пример 8.

Особого внимания заслуживает пациент с мутацией в гене *PLN*, у которого было отмечено резкое нарастание выраженности фиброза миокарда по данным МРТ в течение 1 года наблюдения.

Девочка 2008 г.р., от считавших себя здоровыми родителей.

Регулярно наблюдалась кардиологом в отсутствии жалоб и лабораторно-инструментальных изменений из-за отягощенной наследственности: у старшего брата в 12 лет была диагностирована ДКМП, пароксизмы желудочковой тахикардии, в связи с чем был имплантирован КВД, трансплантация сердца не состоялась в связи с летальным исходом в 13 лет, мальчик генетически обследован не был.

В 15 лет у девочки впервые появились симптомы ХСН, в связи с чем она была обследована в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При обследовании выявлено повышение NT-proBNP до 370 пг/мл; по данным эхокардиографии - дилатация левого желудочка с КДР 53 мм со снижением ФВ до 30% (Рисунок 31А).

Таблица 17 - Спектр и относительные частоты генетических вариантов в других генах

Ген	Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля, % (gnom AD v4.0.0)	Патогенность	Описание в литературе	Число наблюдений, абс. (%)	Семейный анамнез
CTNNA3	chr10-65920445 A>G	*c.2573T>C*	*p.L858S*	18	0,0536	ВНКЗ (PM2, PP1, BS2, BP6)	Нет	1 (0,5%)	От отца с НРС
CTNNA3	chr10-66379163 A>G	*c.1721T>C*	*p.L574P*	12	0,0023	ВНКЗ (PS2, PM2, PP3)	Нет	1 (0,5%)	*De novo*
DTNA	chr18-34794064 T>C	*c.176T>C*	*p.I59T*	5	0,000805	ВНКЗ (PP3, PM2, PM5)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
RBM20	chr10-110781459 G>A	*c.850G>A*	*p.G284R*	2	0,091	ВД (BS1, BS2, BP6, PP5, PP1)	PubMed: 32840935, 30847666 [62, 160]	1 (0,5%)	Не обследованы
RBM20	chr10-110821356 G>A	*c.2737G>A*	*p.E913K*	11	н/д	Патогенный	PubMed: 27496873, 30547036 [36, 170]	2 (1%)	1 – ДКМП у матери, ВСС в 24 года, генетически не обследована; 2- от матери с ДКМП
RBM20	chr10-110812768 C>T	*c.2371C>T*	*p.R791W*	9	0,0025	ВНКЗ (PM2)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
RBM20	chr10-110812382 C>T	*c.1985C>T*	*p.P662L*	9	0,00142	ВНКЗ (PM2, BP4, BP6)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
SCN5A	chr3-38620886 G>C	*c.568C>G*	*p.R190G*	5	0,0186	ВНКЗ (PP3, PM2, BP6)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
SCN5A	chr3-38620918 C>T	*c.536G>A*	*p.R179Q*	5	0,00143	ВНКЗ (PP3, PM2)	Нет	1 (0,5%)	От здорового отца

Таблица 17 - Спектр и относительные частоты генетических вариантов в других генах (продолжение)

PLN	chr6-118558959 G>T	*c.38G>T*	*p.R13I*	2	н/д	Вероятно патогенный (PP1, PM2, PM1, PP3, PP5, PP4)	PubMed: 22427649 [43]	1 (0,5%)	От здоровой матери, сибс – ДКМП, НРС, летальный исход
TAB2	chr6-149379464 AT>A	*c.1550del*	*p.I517Kfs*7*	3	н/д	Вероятно патогенный (PVS1, PM2, PP1)	Нет	1 (0,5%)	От отца с ДКМП
FLNC	chr7-128853980 G>A	*c.6491G>A*	*p.W2164**	40	н/д	Патогенный (PVS1, PM2, PP5)	PubMed: 27908349 [121]	1 (0,5%)	От здорового отца
FLNC	chr7-128858461 C>CT	*c.8117dup*	*p.I1727Hfs*6*	48	н/д	Вероятно патогенный (PVS1, PM2)	Нет	1 (0,5%)	Не обследованы
VCL	chr10-74071047 G>C	*c.463G>C*	*p.E155Q*	4	н/д	ВНКЗ (PM2)	Нет	1 (0,5%)	От здоровой матери
VCL	chr10-74095820 C>T	*c.1708C>T*	*p.R570**	12	0,000434	Патогенный (PVS1, PM2, PP1)	Нет	1 (0,5%)	От отца с НМ
VCL	chr10-74095824 CA>C	*c.1713del*	*p.A573Hfs*8*	12	0,0018	Патогенный	PubMed: 17785437, 32516855 [70, 177]	1 (0,5%)	От здоровой матери

*Примечание: * - нет названия белка; ВД – вероятно доброкачественный; ВНКЗ – вариант с неопределенной клинической значимостью. Описание критериев патогенности представлено в Разделе 2.3. Молекулярно-генетическое обследование.*

По данным СМ-ЭКГ гемодинамически значимых НРС не регистрировалось, обращал на себя внимание низкий вольтаж желудочковых комплексов и сглаженный зубец Т (Рисунок 31Б). По МРТ сердца выявлены начальные признаки фиброза миокарда (Рисунок 32А).

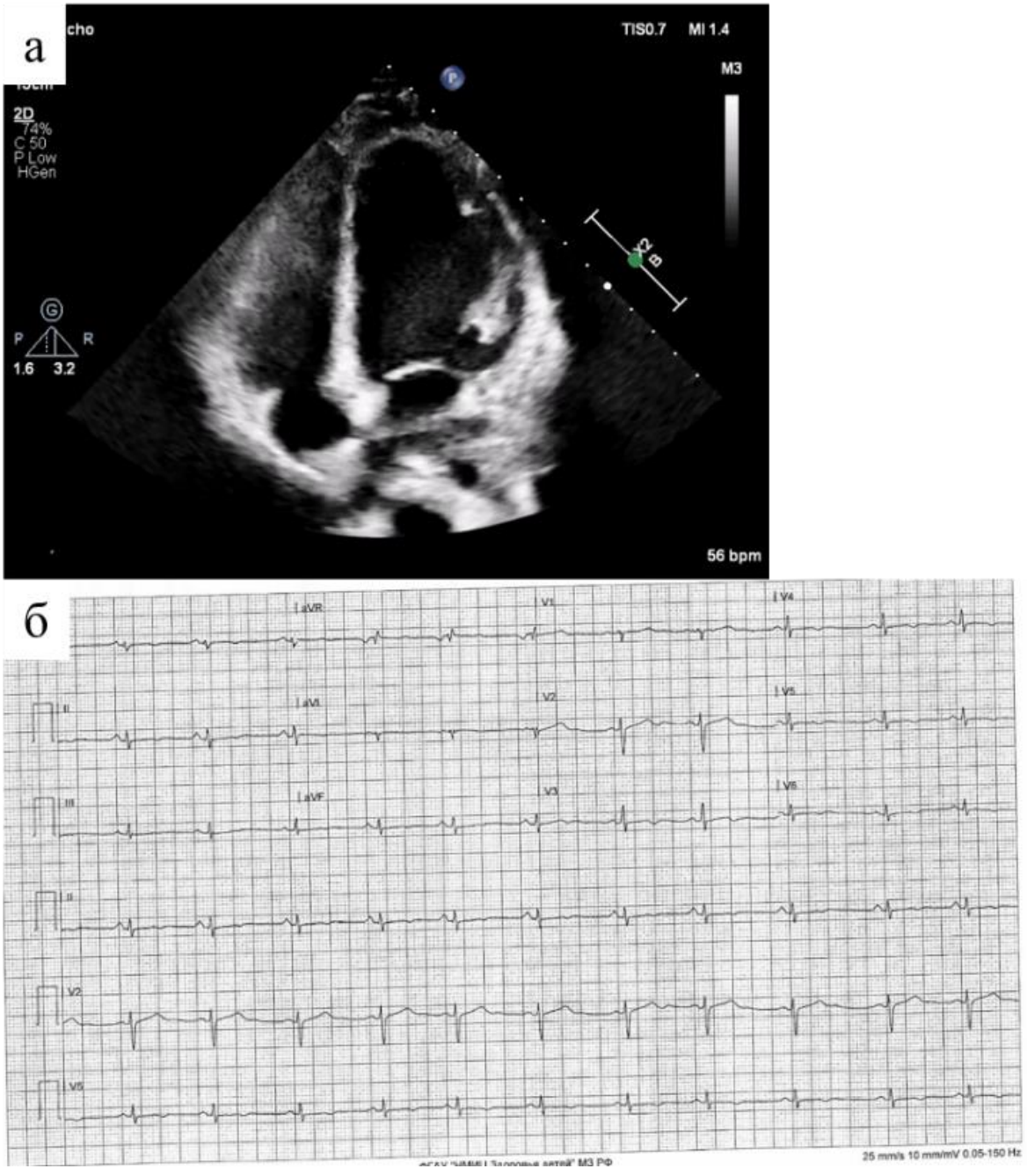


Рисунок 31 - Трансторакальная эхокардиография (а) и ЭКГ (б) пациента с вариантом в гене *PLN*. По ЭКГ обращает на себя внимание сниженный вольтаж желудочковых комплексов и сглаженный зубец Т.

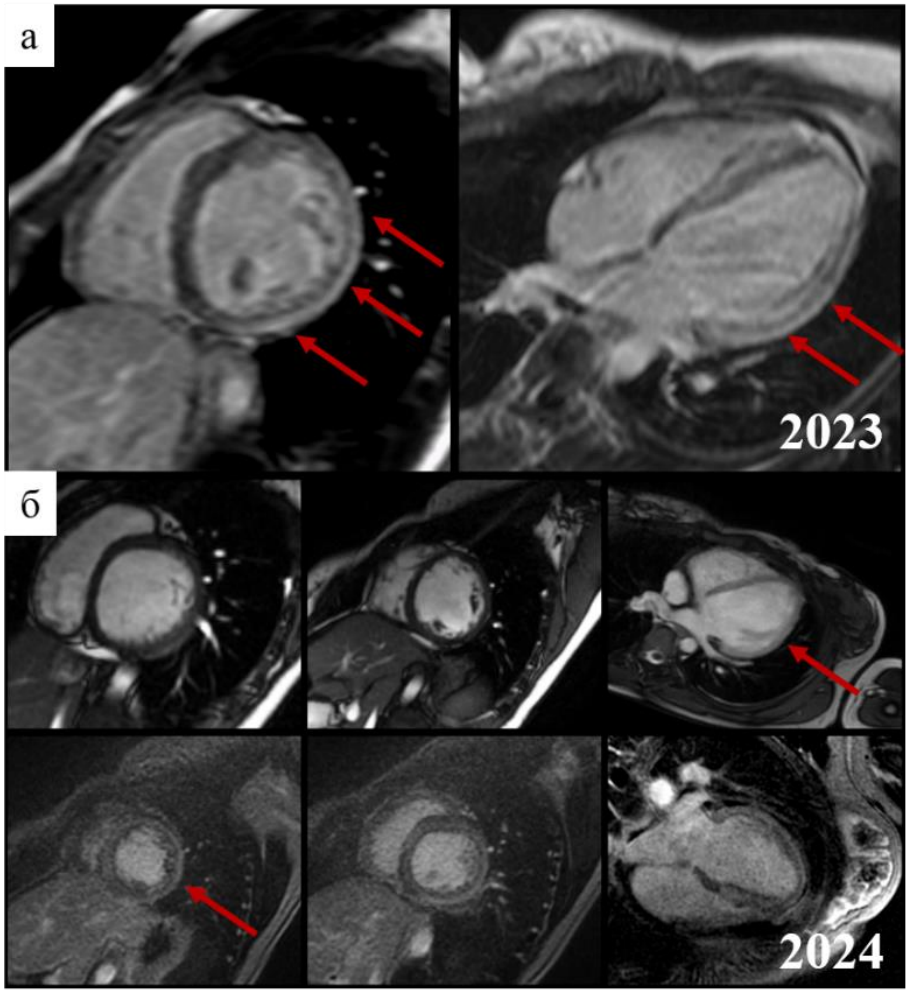


Рисунок 32 - Магнитно-резонансная томография сердца пациента с вариантом в гене *PLN*, динамика. А - умеренный гипокинез боковой стенки ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ (38%), иКДО ЛЖ на верхней границе нормы (95 мл/м2) с протяженным фиброзом всей боковой стенки ЛЖ с неишемическим паттерном поражения. Б – исследование через год. иКДО ЛЖ 107 мл/м2, диффузное изменение структуры миокарда на всем протяжении (нормально контрастирующийся миокард не более 5%).

По результатам секвенирования полного экзома выявлен гетерозиготный вероятно патогенный нуклеотидный вариант в гене *PLN (c.38G>T, p.R13I),* ранее не описанный в литературе. При семейном скрининге установлено, что вариант в гене *PLN* унаследован от матери. От проведения обследования мать отказалась. Несмотря на оптимально подобранную терапию ХСН (иНГЛТ-2, АРНИ, бета-блокатор, АМКР, диуретик, антиагрегант), у девочки в течение 1,5 лет отмечено прогрессирование заболевания: ФВ снизилась до 15%, NTproBNP нарос до 1041

пг/мл, по МРТ – сформировался тотальный фиброз миокарда (более 95%) (Рисунок 32Б), зарегистрированы одиночные желудочковые экстрасистолы.

Девочка была направлена в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова, где в 17 лет, в связи с рефрактерной к медикаментозной терапии ХСН, пациентке имплантирован LVAD в качестве «моста» к трансплантации сердца.

Представленный пример демонстрирует важность проведения кардиологического скрининга членов семьи для своевременного выявления семейной формы заболевания.

4.6.2. Общие характеристики ДКМП у пациентов с олигогенным характером наследования

У 8 пациентов исследуемой выборки выявлено носительство более чем одного генетического варианта. В 5 случаях имело место сочетание вариантов в двух различных генах (пары генов: *ACTC1* и *MYH7*, *MYH7* и *SCN5A*, *TNNT2* и *RBM20*, *NEXN* и *TNNC1*, *RBM20* и *DTNA*) (Таблица 18).

Клинический пример 9.

Особый интерес представляет пациент с двумя наследственными заболеваниями – семейной формой ДКМП и некомпактным миокардом, обусловленным вариантом в гене *MYH7*, и генерализованной артериальной кальцификацией с би-аллельным вариантом в гене *ABCC6*. Данное наблюдение демонстрирует возможность сочетания у одного пациента двух различных моногенных заболеваний, каждое из которых вносит вклад в клиническую картину и требует соответствующего подхода к лечению и наблюдению.

У мальчика в 10 месяцев при обследовании в связи с появлением симптомов сердечной недостаточности выявлена выраженная дилатация левых камер сердца (z-score КДР ЛЖ 5) со значительным снижением сократительной способности (ФВ 23%), признаки некомпактного миокарда (соотношение слоев 16:2,5 мм) и резкое повышение NT-proBNP (18495 пг/мл) (Рисунок 33).

Молекулярно-генетическое исследование методом ВПС в объеме панели генов выявило в гене *MYH7* ранее не описанный гетерозиготный вариант *c.542G>T* (chr14:23431858C>A, NM_000257.4, *p.G181V*) неопределенной клинической значимости (Рисунок 34А). Семейный скрининг и сегрегационный анализ подтвердили патогенность варианта: он был унаследован от отца, у которого в 42 года по данным ЭхоКГ диагностирован некомпактный миокард с диастолической дисфункцией (Рисунок 34Б).

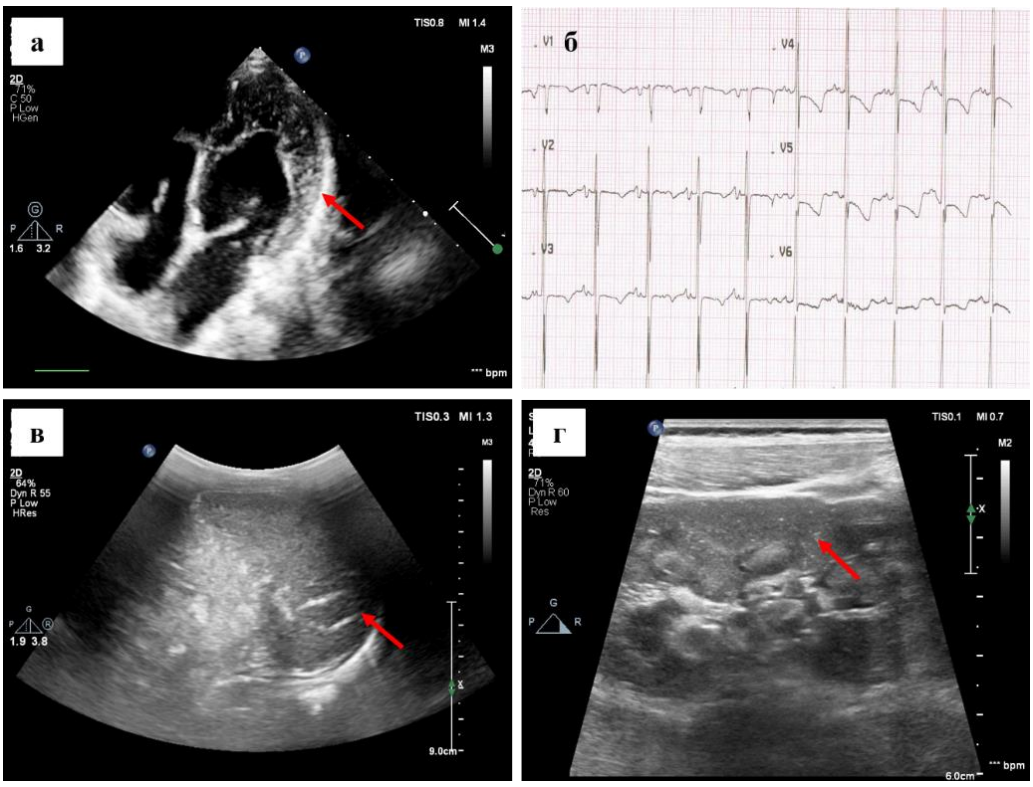


Рисунок 33 - Результаты обследования пациента в 10 месяцев. А - Трансторакальная эхокардиография: визуализируется распространенный некомпактный миокард в области апикальных и средних сегментов левого желудочка с формированием глубоких лакун. Б – ЭКГ, грудные отведения: синусовый ритм, признаки перегрузки предсердий (амплитуда зубца Р до 2,5-3 мм), замедление внутрижелудочкового проведения с QRS до 85 мс, признаки нарушения реполяризации в виде депрессии сегмента ST в отведениях V4-V6 до 2 мм при отрицательных зубцах Т. В, Г – УЗИ внутренних органов: визуализируются множественные гиперэхогенные включения в паренхимы почки, селезенки, повышена эхогенность стенок артерий.

Таблица 18 - Пациенты с ДКМП с олигогенным характером наследования

№ пациента	Ген	Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля, % (gnomAD v4.0.0)	Патогенность	Описание в литературе	Число наблюдений, абс. (%)
1	*ACTC1 (de novo)*	chr15-34792140 C>A	*c.758G>T*	*p.G253V*	5	н/д	Патогенный (PS2, PM2, PP3, PM1, PP2)	Нет	1 (0,5%)
	MYH7 (от здоровой матери)	chr14-23423939 C>G	*c.2890G>C*	*p.V964L*	23	0,0832	ВНК3 (PP2, PP5, BS1, BS2, BP6)	PubMed: 23349452, 23403236 [88, 161]	1 (0,5%)
2	*MYH7* (от отца с ДКМП)	chr14-23424119 G>A	*c.2710C>T*	*p.R904C*	23	0,000124	Патогенный	PubMed: 28606303, 23349452 [27, 161]	3 (1,5%)
	SCN5A (н/д)	chr3-38550326 C>T	*c.6046G>A*	*p.V2016M*	28	0,00519	ВНК3 (PM2, PP3, PP5)	PubMed: 28069705 [149]	1 (0,5%)
3	*TNNT2* (от матери с ДКМП)	chr1-201361970 ATCT>A	*c.659_661del*	*p.K220del*	14	0,000248	Патогенный	PubMed: 29517769, 20031601 [71, 75]	3 (1,5%)
	RBM20 (от матери с ДКМП)	chr10-110781853 G>A	*c.1244G>A*	*p.S415N*	2	0,0035	ВНК3 (PM2, BP4)	Нет	1 (0,5%)
4	*NEXN* (от здоровой матери)	chr1-77942745 TGGA>T	*c.1949_1951del*	*p.G650del*	13	0,0104	ВНК3 (PM2, PM4, PP5)	PubMed: 40161564, 33949776 [39, 117]	9 (4,4%)
	TNNC1 (от здорового отца)	chr3-52452222 A>T	*c.86T>A*	*p.L29Q*	3	0,00155	ВНК3 (PM2, PM1, PP2, PP5)	PubMed: 25202278, 18063575 [51, 109]	1 (0,5%)

Таблица 18 - Пациенты с ДКМП с олигогенным характером наследования (продолжение)

5	*RBM20* (от здорового отца)	chr10-110821885 C>A	*c.3266C>A*	*p.P1089H*	11	0,00077	ВНКЗ (PM2, BP4)	Нет	1 (0,5%)
	DTNA (от здоровой матери)	chr18-34806301 A>G	*c.445A>G*	*p.R149G*	5	н/д	ВНКЗ (PP3, PM2)	Нет	1 (0,5%)
6	*MYH7* (от отца с НМ)	chr14-23431858 C>A	*c.542G>T*	*p.G181V*	7	н/д	Патогенный (PM2, PM1, PP3, PM5, PP2, PP1, PP4)	Нет	1 (0,5%)
	ABCC6 (от отца без признаков кальцификации сосудов)	chr16-16163078 G>A	*c.3421C>T*	*p.R1141**	24	0,1613	Патогенный (PVS1, PP1, PM1)	PubMed: 21831958 [78]	1 (0,5%)
	ABCC6 (от матери без признаков кальцификации сосудов)	chr16-16154899 G>A	*c.4015C>T*	*p.R1339C*	28	0,00478	Патогенный (PS3, PS4, PP3)	PubMed: 32873932 [163]	1 (0,5%)

*Примечание: * - нет названия белка; ВД – вероятно доброкачественный; ВНКЗ – вариант с неопределенной клинической значимостью. Описание критериев патогенности представлено в Разделе 2.3. Молекулярно-генетическое обследование.*

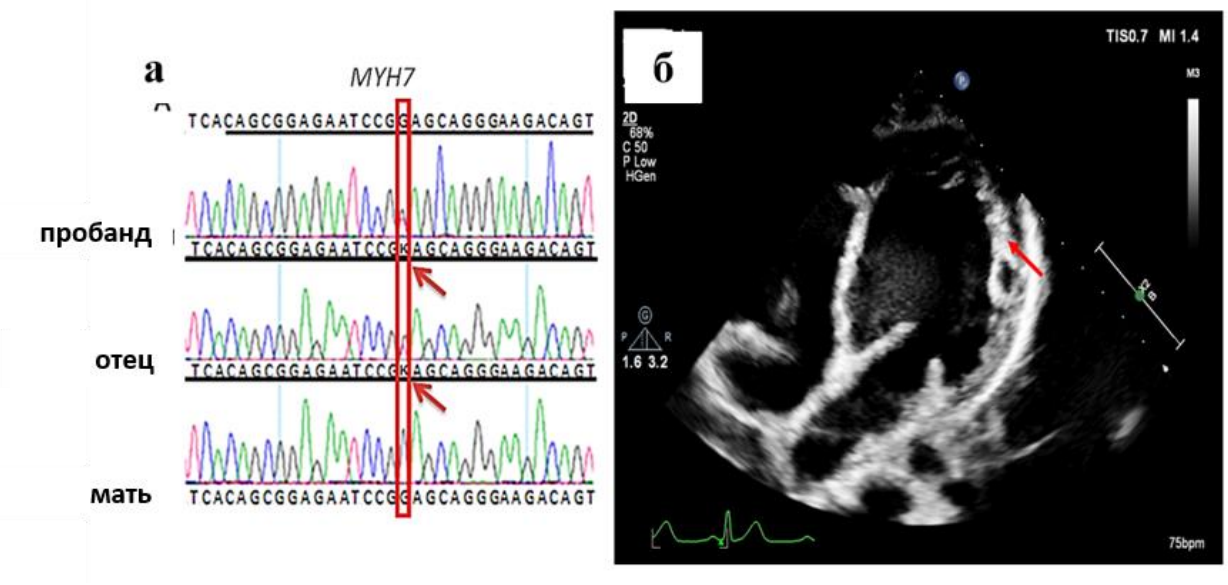


Рисунок 34 - А - Секвенограмма участка гена *MYH7*, содержащая нуклеотидный вариант у пробанда и его родителей. Б - Трансторакальная эхокардиография отца пациента в 42 года: визуализируется некомпактный миокард в области апикальных и средних сегментов левого желудочка.

На фоне подобранной терапии сердечной недостаточности к 1 году 2 месяцам отмечена положительная динамика (ФВ повысилась до 50%, NT-proBNP снизился до 499 пг/мл), однако впервые зарегистрировано повышение артериального давления. При МСКТ выявлена картина фрагментарного обызвествления ветвей печеночной, почечных, селезеночной и коронарных артерий (Рисунок 35), что послужило основанием для проведения секвенирования клинического экзома.

Обнаружены компаунд-гетерозиготные варианты в гене *ABCC6* (chr16:16163078G>A, *c.3421C>T, p.R1141** и chr16:16154899G>A, *c.4015C>T, p.R1339C*), унаследованные от родителей (отец - носитель первого варианта, мать - второго), что подтвердило диагноз генерализованной артериальной кальцификации (Рисунок 36). Оба варианта были описаны ранее в зарубежных источниках как причина эластической псевдоксантомы.

Таким образом, у пациента имеет место сочетание двух наследственных заболеваний: *MYH7*-обусловленной, семейной ДКМП с некомпактным миокардом и *ABCC6*-обусловленной генерализованной артериальной кальцификации.

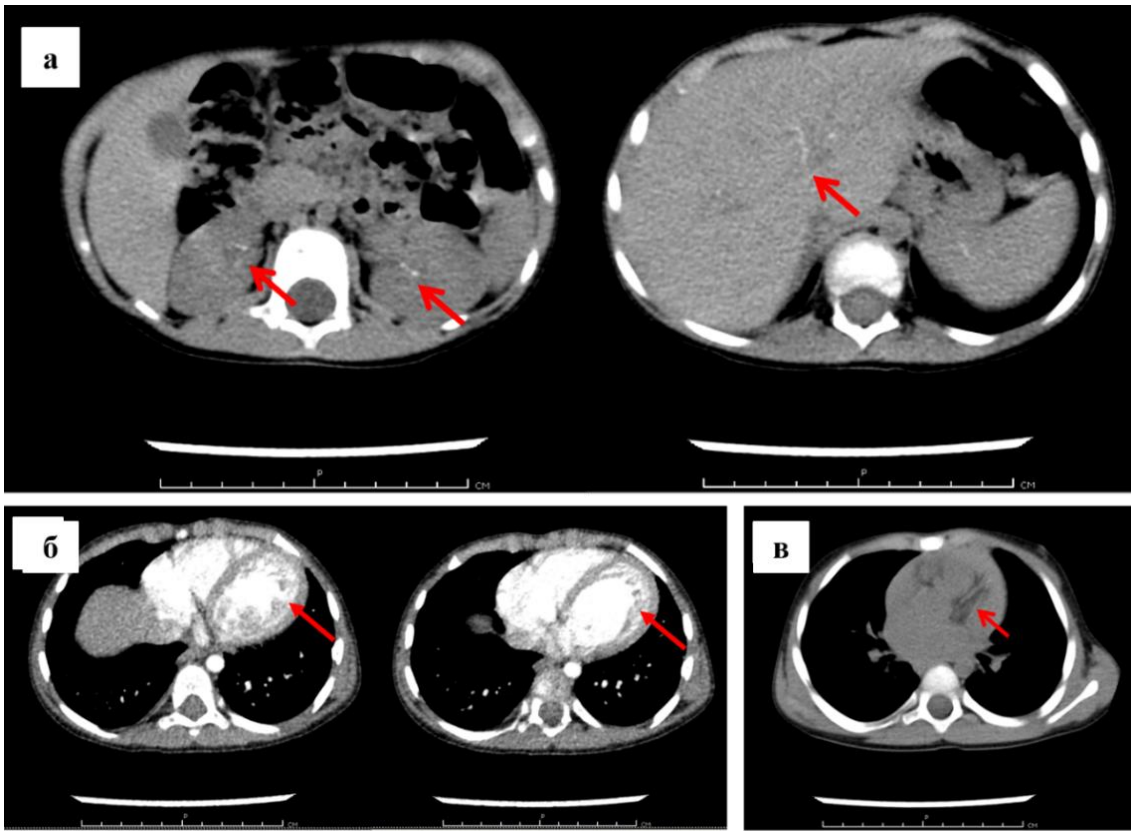


Рисунок 35 - Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием пациента. А - фрагментарное обызвествление ветвей печеночной, почечных, селезеночной артерий; Б – некомпактный миокард левого желудочка и его дилатация; В – обызвествление коронарных артерий.

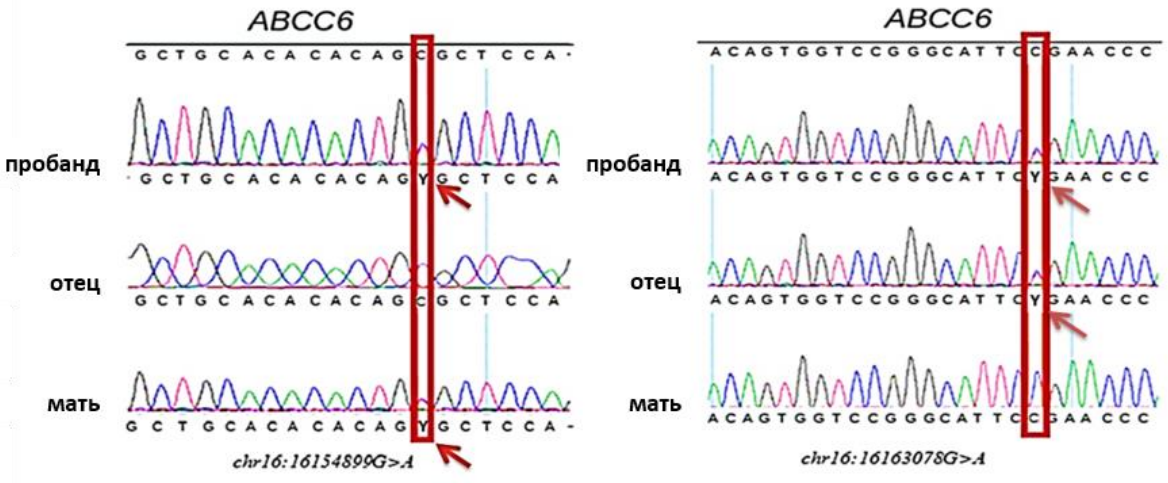


Рисунок 36 - Секвенограммы участка гена *ABCC6,* содержащие нуклеотидный варианты у пробанда и его родителей.

К 4,5 годам на фоне комплексной терапии отмечена нормализация размеров левого желудочка и сократительной способности миокарда, сохраняется

диастолическая дисфункция, небольшая левая атриомегалия, артериальная гипертензия компенсирована. При контрольной МСКТ отмечается незначительное нарастание кальцификации в сосудах поджелудочной железы при стабильной картине в коронарных артериях. Признаков ишемии в настоящее время не регистрируется, однако нельзя исключить их развитие в дальнейшем, принимая во внимание кальцификацию коронарных артерий.

Данное наблюдение демонстрирует важность расширенного диагностического поиска у пациентов с ДКМП при наличии нетипичных симптомов (в данном случае - артериальной гипертензии и кальцификации сосудов).

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА СЕМЕЙНЫХ ФОРМ КАРДИОМИОПАТИИ С ДИЛАТАЦИОННЫМ ФЕНОТИПОМ

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственных статьях:

Бурыкина Ю.С., Жарова О.П., Гандаева Л.А., Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Демьянов Д.С. и др. 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. и др. 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., Сильнова И.В., Басаргина Е.Н., Давыдова Ю.И., Пахомов А.В. и др. 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 [5].

Burykina Yu., Chudakova D., Zharova O., Basargina E., Silnova I., Sdvigova N. et al. 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 [40].

5.1. Общая характеристика семейных форм

Каскадный семейный скрининг проведен в 184 семьях пациентов с ДКМП. В результате молекулярно-генетического обследования вариант, возникший *de novo*, идентифицирован у 37 пациентов (20%).

Семейная форма ДКМП была подтверждена у 66 пациентов из 55 семей. Верификация диагноза проводилась двумя путями: на основании данных

анамнеза (26 пациентов, 40%, включая 9 случаев летальных исходов у родителей вследствие сердечно-сосудистой патологии) и по результатам проспективного кардиологического и генетического обследования родственников (40 пациентов, 60%). Также у родителей из 52 семьей выявлено носительство каузальных вариантов без клинических и ультразвуковых проявлений КМП, продолжено динамическое наблюдение. Члены 40 семей обследованы частично или отказались от проведения молекулярно-генетического обследования.

Анализ структуры семейного выявления показал, что в подавляющем большинстве семей пробандом выступал ребенок (43,9%, n=29). Вместе с тем в 16,7% наблюдений (n=11) обследование ребенка стало следствием впервые диагностированного заболевания у одного из родителей, что подчеркивает необходимость всестороннего подхода к семейному скринингу.

Установлено, что совпадение фенотипа кардиомиопатии у родителя и ребенка наблюдалось более чем в 70% случаев. У остальных родственников первой степени родства выявлялись иные варианты ремоделирования миокарда: некомпактный миокард левого желудочка без систолической дисфункции (16%, n=9) и гипертрофический фенотип (2%, n=1), что может свидетельствовать о вариабельной экспрессивности выявленных каузальных вариантов.

У пациентов с вариантами в гене *MYH7* семейный характер заболевания подтвержден в 31/74 случаях (41,9%). В 18 семьях КМП у родителей была впервые диагностирована именно в ходе каскадного скрининга после выявления патологии у ребенка, тогда как в 9 случаях обследование ребенка проводилось целенаправленно в связи с известными данными о заболеваниях сердца в семье. В 4 семьях родители, имевшие эхокардиографические признаки ремоделирования и дисфункции миокарда, отказались от молекулярно-генетического подтверждения. Характерно, что во всех наблюдаемых семьях с мутациями в гене *MYH7* фенотип ремоделирования миокарда у родителей и детей были идентичны. Варианты *de novo* в данном гене зарегистрированы в 15% случаях (n=12).

При анализе патогенного варианта *c.602T>C* гена *MYH7* семейный характер заболевания имел место у половины носителей (4 из 8 пациентов). Во всех

подтвержденных семейных случаях заболевание у родителей (две матери в возрасте 38 и 33 лет, два отца в возрасте 27 и 41 года) диагностировано при каскадном скрининге, при этом фенотип родителя и ребенка был схожим. У 2 пациентов данный вариант носил характер *de novo*, еще в двух случаях родители отказались от генетического тестирования, что не позволяет исключить большее число унаследованных вариантов.

В группе пациентов с мутациями в гене *TPM1* обследовано 15/20 семей. Семейный характер заболевания подтвержден у 5 пациентов (33,3%) из 4 семей. Наиболее высокой оказалась доля вариантов *de novo* - 60% (n=9). У 2 (9,5%) детей вариант был унаследован от одного из клинически здоровых родителей. Генетический статус родителей в 5 семьях остался неизвестным ввиду отказа от обследования.

Среди пациентов с вариантами в генах Z-диска (*NEXN*, *ACTN2*, *MYPN*, *BAG3*) наследственный характер заболевания подтвержден в 26% случаев (n=6), при этом отмечено совпадение фенотипа КМП у родителей и детей во всех этих случаях.

Таким образом, проведенный каскадный семейный скрининг позволил подтвердить наследственный характер заболевания в трети случаев, выявить ранее не диагностированные случаи кардиомиопатии у родственников и установить долю *de novo* мутаций, составившую в общей сложности 20%. Полученные данные подтверждают необходимость обязательного клинического и лабораторно-инструментального обследования всех членов семьи при верификации генетической природы ДКМП у детей независимо от результатов генетического тестирования пробанда.

5.2. Оптимизация алгоритма диагностики пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии с включением каскадного семейного скрининга

Разработанный по результатам проведенного исследования (подтверждение семейной формы у 33,7% пациентов, выявление *de novo* вариантов в 20% случаев,

наличие фенотипических различий и сходств у родственников) алгоритм генетической диагностики и семейного скрининга (Рисунок 37) при ДКМП у детей представляет собой комплексный поэтапный подход, интегрирующий клинические, инструментальные и молекулярно-генетические методы.

Отправной точкой алгоритма служит верификация клинического диагноза у пробанда - выявление дилатации ЛЖ с КДР, превышающим 2 z-score, и снижении ФВ менее 55% по Simpson после исключения всех возможных вторичных причин ремоделирования миокарда (ВПС, ишемические поражения, аритмогенную дисфункцию и метаболические нарушения). На этом этапе обязательным компонентом является проведение медико-генетического консультирования семьи с обязательной тщательной оценкой семейного анамнеза в отношении случаев внезапной смерти, КМП и ХСН у родственников.

Также разъясняются цели предстоящего исследования, возможные результаты и их последствия для всех членов семьи, варианты дальнейшей тактики ведения.

Ключевым звеном алгоритма диагностики выступает молекулярно-генетическое исследование пробанда методом высокопроизводительного секвенирования с использованием таргетной панели, включающей 40 генов, обуславливающих развитие ДКМП и некомпактного миокарда. При обнаружении патогенного или вероятно патогенного варианта этиология заболевания считается установленной, что служит основанием для инициации каскадного семейного скрининга. В случае выявления варианта с неопределенной клинической значимостью проводится анализ семейной сегрегации, углубленный поиск дополнительной информации в специализированных базах данных и научной литературе. При невыявлении патогенного, вероятно патогенного варианта или варианта с неизвестным клиническим значением рассматривается возможность полного экзомного или геномного секвенирования. Отрицательный результат первичного генетического тестирования диктует необходимость расширения диагностического поиска с применением полногеномных методов и параллельным исключением других форм наследственной патологии, включая

митохондриальные заболевания, нейромышечные синдромы и болезни накопления, а также проведением клинико-инструментального обследования родственников первой линии родства для выявления возможных семейных случаев.

Каскадный семейный скрининг охватывает всех доступных родственников первой степени родства, и предполагает проведение таргетного генетического тестирования на конкретный семейный вариант методом секвенирования по Сенгеру в сочетании с полным лабораторным-инструментальным обследованием независимо от генетического статуса. Объем обследования предусматривает ЭхоКГ с детальной оценкой размеров камер сердца, систолической и диастолической функции, электрокардиографичекие исследования, включая регистрацию ЭКГ в двенадцати отведениях и СМ-ЭКГ, также определение уровня NT-proBNP.

На основании комплексной оценки результатов генетического и клинико-инструментального обследования определяется дальнейшая тактика ведения каждого родственника. Носители патогенного варианта с наличием фенотипических проявлений КМП (возможны другие фенотипы КМП при одном и том же нуклеотидном варианте) или пограничных/минимальных изменений, подлежат диспансерному наблюдению с контролем ЭхоКГ, ЭКГ и уровня NT-proBNP не реже одного раза в 12 месяцев с назначением патогенетической терапии ХСН по показаниям.

Бессимптомные носители каузальных вариантов требуют динамического наблюдения с периодичностью 1 раз в 1-3 года для раннего выявления возможной манифестации заболевания, при этом детям рекомендуется ежегодное наблюдение, особенно в критические периоды развития.

Родственники, не являющиеся носителями варианта, но имеющие клинические проявления, нуждаются в поиске других генетических причин путем проведения полного экзомного/геномного секвенирования и дальнейшем наблюдении в зависимости от выявленной патологии.

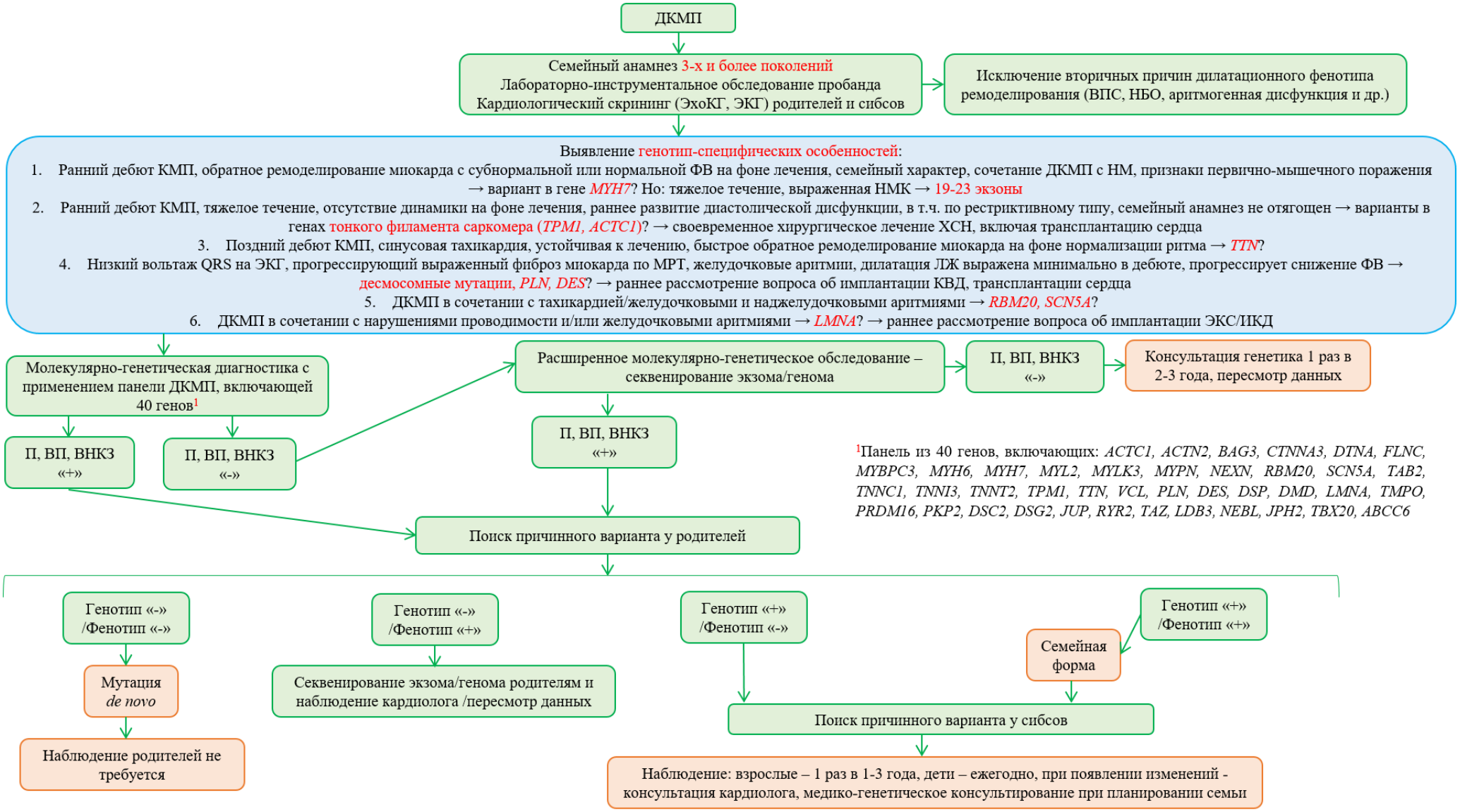


Рисунок 37 - Оптимизированный алгоритм диагностики с включением каскадного семейного скрининга.

При отказе родственников от генетического тестирования им показано обследование каждые 3-5 лет и в случае появления признаков КМП.

Важное значение в алгоритме придается генотип-специфическим особенностям. Пациенты с мутациями в генах тонкого филамента саркомера, включая *TPM1, ACTC1, TNNT2* и *TNNC1*, характеризуются более тяжелым течением с ранним дебютом, выраженной систолической дисфункцией и наиболее низкой десятилетней выживаемостью, что обуславливает необходимость более частого наблюдения, например, каждые 3 месяца, а также своевременного рассмотрения вопроса о включении в лист ожидания трансплантации сердца при отсутствии адекватного ответа на медикаментозную терапию (Таблица 19).

Таблица 19 - Генотип-специфические рекомендации по динамическому наблюдению пациентов

Гены	**Генотип-специфические рекомендации**
Тонкий филамент саркомера (*TPM1, ACTC1, TNNT2, TNNC1, TNNI3*)	- Крайне тяжелое течение, низкая выживаемость - Наблюдение: контроль ЭхоКГ, ЭКГ каждые 3 месяца. - Своевременное направление на трансплантацию сердца
TTN	- Часто синусовая тахикардия, быстрое обратное ремоделирование на фоне терапии - Наблюдение: контроль СМ-ЭКГ и ЭхоКГ 1 раз в 6 месяцев.
MYH7	- Относительно благоприятное течение, частое сочетание с некомпактным миокардом - В долгосрочном периоде – диастолическая дисфункция - Возможны миопатии - Наблюдение: ЭхоКГ с оценкой диастолической функции, ЭКГ 1 раз в 6 месяцев, неврологический осмотр
PLN	- Прогрессирующий фиброз миокарда, желудочковые аритмии, низкий вольтаж QRS на ЭКГ - Наблюдение: МРТ сердца ежегодно, ХМ-ЭКГ каждые 6 месяцев, раннее рассмотрение имплантации КВД

При вариантах в гене *TTN* часто выявляется синусовая тахикардия в дебюте КМП и в процессе динамического наблюдения, а также быстрое обратное ремоделирование миокарда на фоне лечения, акцент делается на регулярном контроле ритма сердца с проведением СМ-ЭКГ 2 раза в год в связи с сохраняющимся риском НРС даже после нормализации размеров и функции

левого желудочка. Для носителей вариантов в гене *TTN* также характерна более поздняя манифестация клинических проявлений.

Для *MYH7*-обусловленной ДКМП, имеющей относительно благоприятное течение и часто сочетающейся с некомпактным миокардом, обязательной является оценка диастолической функции в долгосрочном периоде, неврологический осмотр при наличии мышечных симптомов ввиду возможных миопатических проявлений.

Варианты в гене *PLN*, ассоциированные с прогрессирующим фиброзом миокарда, желудочковыми нарушениями ритма и характерным низким вольтажом QRS на ЭКГ, требуют ежегодного проведения МРТ сердца с оценкой фиброзных изменений и раннего решения вопроса об имплантации КВД при появлении аритмий высоких градаций или трансплантации сердца при прогрессирующем снижении фракции выброса.

Выявление *de novo* вариантов у пробанда предполагает однократное клиническое обследование родителей с проведением ЭхоКГ и ЭКГ, и при нормальных результатах дальнейшее наблюдение за родителями не требуется, тогда как сибсы пробанда подлежат клиническому скринингу с периодичностью 1 раз в 3-5 лет ввиду возможного гонадного мозаицизма у родителей. При неполной пенетрантности дети-носители причинных вариантов наблюдаются как минимум до достижения взрослого возраста, а для генов с высоким аритмическим риском (*LMNA, PLN, FLNC* и *RBM20*) частота наблюдения увеличивается с обязательным включением регулярного проведения СМ-ЭКГ. Скрининг родственников второй степени родства проводится по каскадному принципу при выявлении патогенного варианта у родственника первой линии.

Организационное обеспечение реализации алгоритма предусматривает создание регистра пациентов с ДКМП для координации долгосрочного наблюдения, обеспечение междисциплинарного взаимодействия кардиологов, генетиков, педиатров и неврологов, а также регулярное информирование семей о важности динамического контроля и своевременного обновления знаний о новых генах и методах патогенетической терапии. Предложенный персонализированный

подход, объединяющий современные молекулярно-генетические методы с детальным анализом клинических проявлений, позволяет не только повысить эффективность выявления причины заболевания у каждого конкретного пациента, но и обеспечить раннее выявление бессимптомных носителей среди родственников, своевременную стратификацию риска неблагоприятных исходов и, в конечном итоге, улучшение долгосрочного прогноза для пациентов с ДКМП и членов их семей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дилатационный фенотип кардиомиопатии у детей представляет собой гетерогенную группу заболеваний миокарда, характеризующуюся прогрессирующим течением, высокой инвалидизацией и риском летального исхода. Несмотря на значительные успехи в изучении генетических основ ДКМП у взрослых, педиатрическая выборка остается малоизученной, особенно в Российской Федерации. Настоящее исследование восполняет этот пробел и представляет результаты комплексного клинико-генетического анализа 196 детей с верифицированным диагнозом ДКМП.

Медиана возраста дебюта ДКМП составила 3 месяца, что подтверждает преимущественную манифестацию заболевания в раннем детском возрасте и определяет медико-социальную значимость проблемы. У подавляющего большинства пациентов заболевание дебютировало на первом году жизни, что полностью согласуется с данными международных регистров. Так, Towbin и соавт. (2006) [152] сообщали о наиболее высокой заболеваемости в младенческом возрасте (4,58 на 100 000), а согласно рекомендациям ESC 2023 года [31], распространенность ДКМП у детей грудного возраста достигает 38-46 на 100 000. Высокая доля пациентов, выявленных при профилактических осмотрах (более 70% у пациентов с *MYH7*-обусловленной ДКМП), и лишь 28,1% случаев на фоне интеркуррентных инфекций свидетельствуют в пользу первичной генетической природы заболевания, а не постинфекционного генеза, что ранее обсуждалось в работах Hershberger и соавт. (2013) [74] и McNally и Mestroni (2017) [107].

Важным результатом исследования стала расшифровка генетического ландшафта ДКМП в российской педиатрической когорте. Впервые показано, что при использовании современной технологии высокопроизводительного секвенирования верифицировать генетическую этиологию удается в 78% случаев, что значительно превышает ранее опубликованные данные и свидетельствует о высокой эффективности предложенного диагностического подхода. Доминирующее положение вариантов в генах саркомерных белков (73%) с абсолютным преобладанием *MYH7*. Это существенно отличает педиатрическую

когорту от взрослой выборки, где, по данным мета-анализа Kayvanpour и соавт. (2017) [82], вклад саркомерных генов не превышает 20–25%, а ведущую роль играют усекающие варианты в гене *TTN* (до 20–25% случаев) [84, 150].

Наиболее частой причиной ДКМП у российских детей оказались мутации в гене *MYH7* (40,8%), что значительно выше показателей, описанных в зарубежных педиатрических исследованиях (25% в работе Khan и соавт., 2022 [85]) и во взрослых когортах (5–7% [82]). Столь высокая представленность вариантов в гене *MYH7* может быть обусловлена несколькими факторами: этническими особенностями российской популяции, эффектом «основателя» в отношении некоторых вариантов (например, мажорного варианта *c.602T>C*, выявленного у 8 неродственных пациентов), а также возможным направлением в федеральный центр более тяжелых пациентов с ранней манифестацией, для которых саркомерные мутации более характерны. Выявленные 40 новых, ранее не описанных вариантов в гене *MYH7* (66,6% от всех мутаций в этом гене) существенно расширяют международный каталог генетических вариантов, обуславливающих развитие ДКМП, подчеркивают важность проведения популяционно-специфичных исследований.

Второй по частоте причиной стали мутации в гене *TPM1* (10,3%), что также выше, чем в исследованиях у взрослых (менее 1% [107]), но сопоставимо с данными Akinrinade и соавт. (2023) [26]. Важно отметить, что в нашем исследовании *TPM1*-обусловленная ДКМП характеризовалась крайне тяжелым течением: медиана возраста дебюта 3 месяца, исходный уровень NT-proBNP 2021 пг/мл, ФВ ЛЖ 27 ± 9,2%, а 10-летняя выживаемость составила всего 76,7%. Эти данные подтверждают представленные в рекомендациях ESC 2023 сведения [31], о неблагоприятном прогнозе при мутациях в гене *TPM1*.

В отличие от взрослых когорт, где доминируют усекающие варианты *TTN* [84, 150], в нашей педиатрической выборке частота *TTN*-мутаций составила лишь 6,9%, что, вероятно, подтверждает возраст-специфичность генетического ландшафта ДКМП. Более поздняя манифестация *TTN*-обусловленной ДКМП (медиана 57 месяцев против 2–3 месяцев при саркомерных мутациях) и высокая

частота синусовой тахикардии (75%) являются важными клиническими маркерами, позволяющими заподозрить данный генотип. При этом, несмотря на более поздний дебют, течение заболевания также может быть тяжелым. Исследование Franaszczyk M. с соавт. (2017) [61] также показало, что мутации, приводящие к укорочению *TTN,* с большей вероятностью вызывают заболевание, если они встречаются в экзонах, которые обильно транскрибируются и расположены ближе к карбоксильному концу белка, и при этом характеризуются неполной и зависящей от пола пенетрантностью. В нашем исследовании подобных закономерностей отмечено не было.

Впервые в педиатрической когорте проведен детальный анализ взаимосвязи между локализацией мутации в гене *MYH7* и тяжестью течения. Пациенты с вариантами в экзонах 5, 19–23 (домен головки миозина и участок взаимодействия с миозин-связывающим белком C) имели наиболее резистентное к терапии течение, что согласуется с данными de Frutos и соавт. (2022) [50] о неблагоприятных исходах при мутациях в функционально значимых доменах. Высокая частота сочетания *MYH7*-обусловленной ДКМП с некомпактным миокардом (47,5%) и повышенной трабекулярностью (42,5%) подтверждает фенотипическую непрерывность между этими состояниями, что ранее обсуждалось во множестве зарубежных работ [50, 107, 168].

Особого внимания заслуживает выявленная ассоциация *MYH7*-мутаций с миопатическими проявлениями у 3 пациентов (3,8%). В двух случаях (варианты *c.1180G>A* и *c.3359_3370dup*) клиническая картина соответствовала дистальной миопатии Лэинга (OMIM 160500), что расширяет представления о фенотипическом спектре мутаций в гене *MYH7* и диктует необходимость неврологического скрининга у всех детей с *MYH7*-обусловленной ДКМП. Подобные наблюдения ранее были описаны Fiorillo и соавт. (2016) [58] и Naddaf и Waclawik (2015) [114], но в педиатрической когорте такие случаи единичны.

Пациенты с мутациями в генах тонкого филамента саркомера (*TPM1, ACTC1, TNNT2, TNNC1*) составили группу наиболее высокого риска. У них зарегистрированы самые низкие исходные показатели ФВ (32,5 ± 11,6%, p=0,012),

максимальные уровни NT-proBNP (1721,5 пг/мл, p=0,002), выраженная дилатация левого желудочка (Z-score 3,6, p=0,04) и левого предсердия (Z-score 2,6, p=0,001) по сравнению с носителями мутаций в других генах. Эти данные впервые количественно подтверждают клинические наблюдения о крайне неблагоприятном прогнозе при данной группе генотипов [31, 107]. 10-летняя выживаемость в этой группе составила всего 80% (95% ДИ 56,2–91,7), при этом 12% пациентов умерли и 6% потребовалась трансплантация сердца. Эти данные имеют прямое клиническое значение, позволяя уже на этапе генетической диагностики идентифицировать пациентов, требующих наиболее интенсивного наблюдения и своевременного решения вопроса о хирургическом лечении ХСН, в том числе, проведения трансплантации сердца.

Впервые у детей выявлены генотип-специфические «красные флаги»: синусовая тахикардия и повышенная трабекулярность миокарда при *TTN*-вариантах, брадикардия при вариантах в гене *NEXN*, низкий вольтаж ЭКГ, желудочковые НРС и быстрое прогрессирование фиброза при *PLN*-обусловленной ДКМП. Эти наблюдения не только углубляют понимание патофизиологических механизмов заболевания, но и предоставляют практические инструменты для дифференциальной диагностики и прогнозирования течения.

Разработанная нами многофакторная логистическая регрессионная модель, включившая исходные уровни NT-proBNP, Z-score КДР ЛЖ, ФВ и Z-score ЛП, продемонстрировала хорошую дискриминационную способность (AUC=0,832, 95% ДИ 0,740–0,924, p < 0,001) в прогнозировании летального исхода. Уровень NT-proBNP ≥ 1453 пг/мл оказался независимым предиктором неблагоприятного исхода (AOR 1,000; 95% ДИ 1,000–1,000; p=0,026), что соответствует данным зарубежных исследований у взрослых [86, 116, 135], но впервые валидировано на педиатрической когорте Предложенные пороговые значения для стратификации риска (зеленая зона: P < 0,375; желтая зона: 0,375 ≤ P < 0,466; красная зона: P ≥ 0,466) могут быть использованы в клинической практике для своевременного направления пациентов на трансплантацию сердца. Следует отметить, что в нашем исследовании возраст манифестации не являлся значимым

прогностическим фактором, что расходится с данными некоторых авторов [152, 154], но это может объясняться высокой долей пациентов с ранним дебютом в нашей когорте. К основным ограничениям применения данной модели можно отнести отсутствие ее внешней валидации на независимой, более крупной выборке, что требует дальнейшего изучения. Кроме того, относительно небольшая продолжительность наблюдения (медиана 52,5 месяца) могла не полностью отразить отдаленные исходы, особенно для пациентов с более поздней манифестацией.

Каскадный семейный скрининг проведен в 184 семьях. Подтверждение семейного характера ДКМП у 33,7% пациентов и выявление *de novo* вариантов у 20% подчеркивают необходимость обязательного семейного обследования, что полностью соответствует международным рекомендациям ESC 2023 [31] и алгоритму Mestroni и соавт. (2017) [107]. В 60% семейных случаев заболевание у родителей диагностировано впервые при обследовании после выявления патологии у ребенка, что обосновывает проведение скрининга даже при отсутствии отягощенного семейного анамнеза.

Интересным наблюдением стало выявление у 16% родственников первой линии иных фенотипов КМП (некомпактный миокард без дисфункции, гипертрофический фенотип) при том же генетическом варианте, что иллюстрирует феномен вариабельной экспрессивности, описанный ранее McNally и Mestroni (2017) [107] и Verdonschot и соавт. (2020) [162]. Это диктует необходимость проведения полноценного эхокардиографического скрининга всем родственникам-носителям независимо от наличия симптомов.

У 8 пациентов выявлено носительство более чем одного генетического варианта (олигогенное наследование). Описание пациента с сочетанием двух наследственных заболеваний (*MYH7*-обусловленная ДКМП и *ABCC6*-обусловленная генерализованная артериальная кальцификация) демонстрирует важность расширенного диагностического поиска при нетипичных клинических проявлениях. Этот случай, опубликованный нами ранее [40], является первым в мировой литературе описанием такой коморбидности и подчеркивает, что

выявление одного генетического варианта не должно прекращать диагностический поиск при наличии дополнительных необъяснимых симптомов.

В настоящем исследовании *de novo* варианты выявлены у 37 из 184 обследованных семей (20,1%). Анализ показал, что наличие *de novo* варианта ассоциировано с более высокой летальностью. Наиболее ярко эта взаимосвязь прослеживалась среди пациентов с мутациями в генах тонкого филамента саркомера (*TPM1, ACTC1, TNNT2, TNNC1*), где доля *de novo* вариантов была максимальной (60%, 9/15 обследованных семей), а летальность достигла 19% (4/21) - самого высокого показателя среди всех генетических групп. В то же время при *MYH7*-обусловленной ДКМП, характеризующейся относительно благоприятным течением, доля *de novo* вариантов составила лишь 15% (12/80), а летальность - 2,5% (n=2). Полученные данные позволяют предположить, что *de novo* варианты, особенно в генах тонкого филамента, нередко затрагивают функционально значимые домены белков, нарушая их структуру и функцию более грубо, чем унаследованные варианты, которые могут передаваться в семьях с вариабельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью. Это согласуется с наблюдениями Franaszczyk и соавт. (2020) [59], которые также отмечали более тяжелое течение спорадических случаев ДКМП с *de novo* мутациями. Таким образом, выявление *de novo* варианта у ребенка с ДКМП следует рассматривать как дополнительный фактор риска неблагоприятного исхода, что диктует необходимость более интенсивного динамического наблюдения и раннего решения вопроса о хирургических методах лечения ХСН.

В ходе настоящего исследования методом ВПС идентифицировано 60 уникальных нуклеотидных вариантов в гене *MYH7*, из которых 40 (66,6%) ранее не были описаны в научной литературе и специализированных базах данных (HGMD, ClinVar) как причина развития ДКМП. Среди впервые описанных вариантов - миссенс-замены *c.1105C>G (p.R369G), c.1253A>G (p.Q418R), c.1561A>C (p.I521L), c.1628C>T (p.A543V), c.1640C>A (p.T547N), c.1934A>G (p.Q645R),* делеция *c.3359_3370dup (p.E1120_E1123dup)*. Кроме того, в генах тонкого филамента саркомера (*TPM1, ACTC1, TNNT2, TNNC1*) обнаружено 7

новых вариантов, включая *c.12C>G (p.I4M), c.37C>G (p.L13V), c.4G>A (p.D2N), c.377G>A (p.G126D)* в гене *TPM1*, а также *c.1103G>T (p.G368V), c.477T>A (p.D159E), c.11A>T (p.D4V), c.13G>C (p.E5Q)* в гене *ACTC1*. В генах Z-диска (*NEXN, ACTN2, MYPN, BAG3*) впервые описаны варианты *c.1756A>T (p.K586X), c.207_209del (p.L70del), c.551T>C (p.L184P), c.569T>G (p.I190S)*, а в гене *PLN* - ранее не известный вариант *c.38G>T (p.R13I),* обуславливающий ДКМП с быстро прогрессирующим фиброзом миокарда и НРС. Выявление значительного числа новых вариантов подчеркивает высокую генетическую гетерогенность ДКМП у детей и демонстрирует ограниченность экстраполяции данных, полученных на взрослых или зарубежных популяциях. Эти результаты существенно расширяют международный спектр генетических причин ДКМП, создают основу для последующих функциональных исследований патогенности и могут быть использованы при разработке диагностических панелей следующего поколения, адаптированных для российских детей.

Разработанные в результате исследования алгоритмы молекулярно-генетической диагностики и каскадного семейного скрининга интегрируют современные международные рекомендации (ESC 2023) с выявленными особенностями российской педиатрической когорты. Предложенный подход позволяет не только повысить эффективность выявления генетической причины заболевания, но и обеспечить раннюю диагностику бессимптомных носителей среди родственников, своевременное начало терапии и профилактику жизнеугрожающих осложнений.

Дальнейшие перспективы исследования связаны с созданием федерального регистра пациентов с наследственными кардиомиопатиями, изучением молекулярных механизмов, определяющих вариабельную экспрессивность и неполную пенетрантность, а также разработкой патогенетически ориентированных методов терапии, направленных на коррекцию конкретных генетических дефектов.

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 конечно-диастолического размера левого желудочка 3,58) и низкой фракцией выброса (30,5%); 5-летней выживаемостью - 95,1%, 10-летней - 80%. Для пациентов с вариантами в генах толстого филамента (*MYH7* и других) характерно более благоприятное течение заболевания с 10-летней выживаемостью 97,6% и частым сочетанием дилатационного фенотипа кардиомиопатии с некомпактным миокардом (47,5%).
2. Установлены независимые предикторы неблагоприятного исхода (летального исхода или трансплантации сердца) у детей с дилатационным фенотипом кардиомиопатии: уровень NT-proBNP при первичном обследовании ≥ 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) 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*-обусловленного дилатационного фенотипа кардиомиопатии - 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 в ранние сроки от дебюта заболевания.
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 дилатационного фенотипа кардиомиопатии 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 мутация не обнаружена 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акберов Р.Ф., и соавт. Рентгено-эхокардиографическая анатомия сердца у детей раннего возраста. Казанский медицинский журнал. 2002;(5):368-370.
2. Басаргина Е.Н. Течение и исходы дилатационной кардиомиопатии у детей. Детские болезни сердца и сосудов. 2005;5:39-42.
3. Бурыкина Ю.С., и соавт. Клинико-генетические характеристики кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у 196 российских детей. Одноцентровое исследование. Медицинская генетика. 2025;24(12):16-27.
4. Бурыкина Ю.С., и соавт. 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.
5. Бурыкина Ю.С., и соавт. 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.
6. Вайханская Т.Г., и соавт. Генетический спектр семейной и спорадической дилатационной кардиомиопатии: аритмические фенотипы, ассоциированные с мутациями в гене ламина A/C (LMNA). Евразийский Кардиологический Журнал. 2023;(2):26-37.
7. Вайханская Т.Г., и соавт. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):35-47.
8. Дилатационная кардиомиопатия: клинические рекомендации. Возрастная группа: взрослые. 2025.
9. Заклязьминская Е.В., и соавт. Дилатационная кардиомиопатия: разнообразие генетических причин и стратегия ДНК-диагностики. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2019;(3):44-53.

10. Киселев А.М., и соавт. Варианты в гене RBM20 у пациентов детского возраста с дилатационной кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал. 2019;(10):92-99.
11. Кручина Т.К., и соавт. ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ У ДЕТЕЙ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ПРИНЦИПЫ НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ. Лечащий врач. 2018;(1):35-37.
12. Кучер А.Н., и соавт. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ. Генетика. 2022;58(4):371-387.
13. Леонтьева И.В. Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей. Российский вестник перинатолологии и педиатрии. 2018;63(2):7-15.
14. Мельник О.В., и соавт. Синдром Барта в практике кардиолога. Российский кардиологический журнал. 2018;(3):54-59.
15. Рыжкова О.П., и соавт. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23.
16. Савостьянов К.В. Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов. М.; 2022. – 452 с. – ISBN 978-5-6047928-7-2. – EDN RDUZGH
17. Савостьянов К.В., и соавт. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017;72(4):242-253.
18. Саидова В.Т. Диагностическое значение натрийуретических пептидов в педиатрии. Казанский медицинский журнал. 2013;94(3):350-354.
19. Саперова Е.В., и соавт. Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(1):117-127.

20. Сдвигова Н.А., и соавт. Результаты динамического наблюдения девяти детей с синдромом Барта. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(1):158-166.
21. Хроническая сердечная недостаточность у детей: клинические рекомендации. Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. 2025.
22. Школьникова М.А., и соавт. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. 2011:242-274.
23. Abul-Husn N.S., et al. Molecular diagnostic yield of genome sequencing versus targeted gene panel testing in racially and ethnically diverse pediatric patients. Genet Med. 2023;25(9):100880.
24. Ader F., et al. Clinical impact of genetic testing in a large cohort of pediatric cardiomyopathies. Int J Cardiol. 2025;419:132729.
25. Akhtar M.M., et al. Clinical Phenotypes and Prognosis of Dilated Cardiomyopathy Caused by Truncating Variants in the TTN Gene. Circ Heart Fail. 2020;13(10):e006832.
26. Akinrinade O., et al. Age and Sex Differences in the Genetics of Cardiomyopathy. J Cardiovasc Transl Res. 2023;16(6):1287-1302.
27. Alamo L., et al. Effects of myosin variants on interacting-heads motif explain distinct hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. Elife. 2017;6:e24634.
28. Alexander P.M., et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. Circulation. 2013;128(18):2039-2046.
29. Al-Hassnan Z.N., et al. Categorized Genetic Analysis in Childhood-Onset Cardiomyopathy. Circ Genom Precis Med. 2020;13(5):504-514.
30. Antonarakis S.E., et al. The Nature and Mechanisms of Human Gene Mutation. In: Valle D.L., et al., editors. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill Education; 2019.
31. Arbelo E., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023;44(37):3503-3626.

32. Arimura T., et al. Dilated cardiomyopathy-associated BAG3 mutations impair Z-disc assembly and enhance sensitivity to apoptosis in cardiomyocytes. Hum Mutat. 2011;32(12):1481-1491.
33. Arola A., et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. Am J Epidemiol. 1997;146(5):385-393.
34. Azimi A., et al. Identification of a novel likely pathogenic TPM1 variant linked to hypertrophic cardiomyopathy in a family with sudden cardiac death. ESC Heart Fail. 2024;11(5):3180-3190.
35. Barkats M. Amyotrophie spinale infantile - De la découverte du gène à la thérapie génique [SMA: from gene discovery to gene therapy]. Med Sci (Paris). 2020;36(2):137-140.
36. Beqqali A., et al. A mutation in the glutamate-rich region of RNA-binding motif protein 20 causes dilated cardiomyopathy through missplicing of titin and impaired Frank-Starling mechanism. Cardiovasc Res. 2016;112(1):452-463.
37. Bogle C., et al. Treatment strategies for cardiomyopathy in children: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2023;148(2):174-195.
38. Braunwald E., et al. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2023;44(44):4622-4633.
39. Bruyndonckx L., et al. Childhood onset nexilin dilated cardiomyopathy: A heterozygous and a homozygous case. Am J Med Genet A. 2021;185(8):2464-2470.
40. Burykina Yu., et al. 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.
41. Campbell N., et al. Whole exome sequencing identifies a troponin T mutation hot spot in familial dilated cardiomyopathy. PLoS One. 2013;8(10):e78104.
42. Captur G., et al. Lamin and the heart. Heart. 2018;104(6):468-479.
43. Ceholski D.K., et al. Hydrophobic imbalance in the cytoplasmic domain of phospholamban is a determinant for lethal dilated cardiomyopathy. J Biol Chem. 2012;287(20):16521-16529.

44. Chen B., et al. [Association of TNNT2 gene mutations with idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chengdu population]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2008;39(6):969-972. (Chinese)
45. Chen S.N., et al. Genetics of dilated cardiomyopathy. Curr Opin Cardiol. 2021;36(3):288-294.
46. Choudhry S., et al. An Update on Pediatric Cardiomyopathy. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2019;21(8):36.
47. Collyer J., et al. Combining whole exome sequencing with in silico analysis and clinical data to identify candidate variants in pediatric left ventricular noncompaction. Int J Cardiol. 2022;347:29-37.
48. Cox G.F., et al. Genetic and clinical features of pediatric cardiomyopathy. Circulation. 2006;113(15):1807-1816.
49. Cuenca S., et al. Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016;35(5):625-635.
50. de Frutos F., et al. Natural History of MYH7-Related Dilated Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2022;80(15):1447-1461.
51. Dong W.J., et al. Structural kinetics of cardiac troponin C mutants linked to familial hypertrophic and dilated cardiomyopathy in troponin complexes. J Biol Chem. 2008;283(6):3424-3432.
52. Eldemire R., et al. Genetics of Dilated Cardiomyopathy. Annu Rev Med. 2024;75:417-426.
53. England J., et al. Multiple Species Comparison of Cardiac Troponin T and Dystrophin: Unravelling the DNA behind Dilated Cardiomyopathy. J Cardiovasc Dev Dis. 2017;4(3):8.
54. Everitt M.D., et al. Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. J Am Coll Cardiol. 2014;63(14):1405-1413.
55. Fernlund E., et al. Novel Genetic Variants in BAG3 and TNNT2 in a Swedish Family with a History of Dilated Cardiomyopathy and Sudden Cardiac Death. Pediatr Cardiol. 2017;38(6):1262-1268.

56. Ferreira C., et al. Barth Syndrome. 2014 Oct 9 [updated 2020 Jul 9]. In: Adam M.P., et al., editors. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 1993–2024.
57. Finocchiaro G., et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2020;22(7):1097-1107.
58. Fiorillo C., et al. MYH7-related myopathies: clinical, histopathological and imaging findings in a cohort of Italian patients. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):91.
59. Franaszczyk M., et al. Analysis of de novo mutations in sporadic cardiomyopathies emphasizes their clinical relevance and points to novel candidate genes. J Clin Med. 2020;9(2):370.
60. Franaszczyk M., et al. The BAG3 gene variants in Polish patients with dilated cardiomyopathy: four novel mutations and a genotype-phenotype correlation. J Transl Med. 2014;12:192.
61. Franaszczyk M., et al. Titin Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy - Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations. PLoS One. 2017;12(1):e0169007.
62. Gaertner A., et al. Cardiomyopathy-associated mutations in the RS domain affect nuclear localization of RBM20. Hum Mutat. 2020;41(11):1931-1943.
63. Grimes K.M., et al. Supporting the heart: Functions of the cardiomyocyte's non-sarcomeric cytoskeleton. J Mol Cell Cardiol. 2019;131:187-196.
64. Grube P.M., et al. Clinical studies of dapagliflozin in pediatric patients: a rapid review. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2022;27(4):265-272.
65. Guelly C., et al. Patients with coronary heart disease, dilated cardiomyopathy and idiopathic ventricular tachycardia share overlapping patterns of pathogenic variation in cardiac risk genes. PeerJ. 2021;9:e10711.
66. Hanel Y., et al. Case report: cosegregation of a TPM1 in-frame deletion (p.Lys7del) with familial non-compaction cardiomyopathy (NCCM). Clin Res Cardiol. 2024;113(5):656-660.
67. Happi Mbakam C., et al. CRISPR-Cas9 Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. Neurotherapeutics. 2022;19(3):931-941.

68. Hasselberg N.E., et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. Eur Heart J. 2018;39(10):853-860.
69. Hassoun R., et al. Cardiomyocyte Dysfunction in Inherited Cardiomyopathies. Int J Mol Sci. 2021;22(20):11154.
70. Hawley M.H., et al. An assessment of the role of vinculin loss of function variants in inherited cardiomyopathy. Hum Mutat. 2020;41(9):1577-1587.
71. Herkert J.C., et al. Toward an effective exome-based genetic testing strategy in pediatric dilated cardiomyopathy. Genet Med. 2018;20(11):1374-1386.
72. Herman D.S., et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 2012;366(7):619-628.
73. Hershberger R.E., et al. Coding sequence mutations identified in MYH7, TNNT2, SCN5A, CSRP3, LBD3, and TCAP from 313 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. Clin Transl Sci. 2008;1(1):21-26.
74. Hershberger R.E., et al. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. Nat Rev Cardiol. 2013;10(9):531-547.
75. Hershberger R.E., et al. Clinical and functional characterization of TNNT2 mutations identified in patients with dilated cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2(4):306-313.
76. Hertz C.L., et al. Genetic investigations of sudden unexpected deaths in infancy using next-generation sequencing of 100 genes associated with cardiac diseases. Eur J Hum Genet. 2016;24(6):817-822.
77. Hoedemaekers Y.M., et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2010;3(3):232-239.
78. Hornstrup L.S., et al. Heterozygosity for R1141X in ABCC6 and risk of ischemic vascular disease. Circ Cardiovasc Genet. 2011;4(5):534-541.
79. Horvat C., et al. A gene-centric strategy for identifying disease-causing rare variants in dilated cardiomyopathy. Genet Med. 2019;21(1):133-143.

80. Hsu D.T., Canter C.E. Dilated cardiomyopathy and heart failure in children. Heart Fail Clin. 2010;6(4):415-432.
81. Human Gene Mutation Database (HGMD). http://www.hgmd.cf.ac.uk.
82. Kayvanpour E., et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. Clin Res Cardiol. 2017;106(2):127-139.
83. Keam S.J. Mavacamten: First Approval. Drugs. 2022;82(10):1127-1135.
84. Kellermayer D., et al. Titin mutations and muscle disease. Pflugers Arch. 2019;471(5):673-682.
85. Khan R.S., et al. Genotype and Cardiac Outcomes in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2022;11(1):e022854.
86. Kim H.S., Choi H.J. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in children: comparison in cardiac and non-cardiac diseases. Cardiol Young. 2020;30(4):500-504.
87. Kim K.H., Pereira N.L. Genetics of Cardiomyopathy: Clinical and Mechanistic Implications for Heart Failure. Korean Circ J. 2021;51(10):797-836.
88. Kumar A., et al. Roadmap to determine the point mutations involved in cardiomyopathy disorder: a Bayesian approach. Gene. 2013;519(1):34-40.
89. Kumar S., et al. Long-term arrhythmic and non arrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. J Am Coll Cardiol. 2016;68(21):2299-2307.
90. Lakdawala N.K., et al. Dilated cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013;6(1):228-237.
91. Lakdawala N.K., et al. Familial dilated cardiomyopathy caused by an alpha-tropomyosin mutation: the distinctive natural history of sarcomeric dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2010;55(4):320-329.
92. Lakdawala N.K., et al. Genetic testing for dilated cardiomyopathy in clinical practice. J Card Fail. 2012;18(4):296-303.
93. Lamounier Júnior A., et al. Importance of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy: Applications and Challenges in Clinical Practice. Arq Bras Cardiol. 2019;113(2):274-281.

94. Lander E.S., et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature. 2001;409(6822):860-921.
95. Lejman J., et al. Gene Therapy in ALS and SMA: Advances, Challenges and Perspectives. Int J Mol Sci. 2023;24(2):1130.
96. Lipshultz S.E., et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. N Engl J Med. 2003;348(17):1647-1655.
97. Liu J.S., et al. Whole-Exome Sequencing Identifies Two Novel TTN Mutations in Chinese Families with Dilated Cardiomyopathy. Cardiology. 2017;136(1):10-14. Erratum in: Cardiology. 2022;147(2):233.
98. Long P.A., et al. Diagnostic Yield of Whole Exome Sequencing in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. J Cardiovasc Dev Dis. 2017;4(3):11.
99. Long P.A., et al. Exome Sequencing Identifies Pathogenic and Modifier Mutations in a Child With Sporadic Dilated Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2015;4(12):e002443.
100. Lu J.T., et al. Genotype-phenotype correlation--promiscuity in the era of next-generation sequencing. N Engl J Med. 2014;371(7):593-596.
101. Mages C., et al. Electrical Ventricular Remodeling in Dilated Cardiomyopathy. Cells. 2021;10(10):2767.
102. Man Y., et al. Identification of a novel missense mutation in the TPM1 gene via exome sequencing in a Chinese family with dilated cardiomyopathy: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2022;101(2):e28551.
103. Maron B.J., et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement. Circulation. 2006;113(14):1807-1816.
104. Mazzarotto F., et al. Reevaluating the Genetic Contribution of Monogenic Dilated Cardiomyopathy. Circulation. 2020;141(5):387-398.
105. Mazzarotto F., et al. Systematic large-scale assessment of the genetic architecture of left ventricular noncompaction reveals diverse etiologies. Genet Med. 2021;23(5):856-864.

106. McCombie W.R., et al. Next-Generation Sequencing Technologies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019;9(11):a036798.
107. McNally E.M., Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. Circ Res. 2017;121(7):731-748.
108. Merlo M., et al. Poor prognosis of rare sarcomeric gene variants in patients with dilated cardiomyopathy. Clin Transl Sci. 2013;6(6):424-428.
109. Messer A.E., Marston S.B. Investigating the role of uncoupling of troponin I phosphorylation from changes in myofibrillar Ca(2+)-sensitivity in the pathogenesis of cardiomyopathy. Front Physiol. 2014;5:315.
110. Miletić A.I., et al. Dilatative fetal cardiomyopathy followed by a mirror syndrome. Wien Med Wochenschr. 2024;174(11-12):213-216.
111. Miller E.M., et al. Uptake of cardiac screening and genetic testing among hypertrophic and dilated cardiomyopathy families. J Genet Couns. 2013;22(2):258-267.
112. Miranda J.O., et al. Paediatric dilated cardiomyopathy: clinical profile and outcome. The experience of a tertiary centre for paediatric cardiology. Cardiol Young. 2015;25(2):333-337.
113. Morales A., et al. Late onset sporadic dilated cardiomyopathy caused by a cardiac troponin T mutation. Clin Transl Sci. 2010;3(5):219-226.
114. Naddaf E., Waclawik A.J. Two families with MYH7 distal myopathy associated with cardiomyopathy and core formations. J Clin Neuromuscul Dis. 2015;16(3):164-169.
115. Naderi N., et al. A novel heterozygous missense MYH7 mutation potentially causes an autosomal dominant form of myosin storage myopathy with dilated cardiomyopathy. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):487.
116. Nakagawa Y., et al. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. Peptides. 2019;111:18-25.
117. Năstasie O.C., et al. Nexilin mutations, a cause of chronic heart failure: A state-of-the-art review starting from a clinical case. World J Cardiol. 2025;17(3):100290.
118. Newland D.M., et al. Early Clinical Experience with Dapagliflozin in Children with Heart Failure. Pediatr Cardiol. 2023;44(1):146-152.

119. Nugent A.W., et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. N Engl J Med. 2003;348(17):1639-1646.
120. O'Connor M., et al. The pediatric electrocardiogram part III: Congenital heart disease and other cardiac syndromes. Am J Emerg Med. 2008;26(4):497-503.
121. Ortiz-Genga M.F., et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2016;68(22):2440-2451.
122. Pang J., et al. Barth Syndrome Cardiomyopathy: An Update. Genes (Basel). 2022;13(4):656.
123. Patel A.R., Kramer C.M. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(10 Pt A):1180-1193.
124. Peikert A., et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. Circ Heart Fail. 2022;15(10):e010080.
125. Peretto G., et al. Updated clinical overview on cardiac laminopathies: an electrical and mechanical disease. Nucleus. 2018;9(1):380-391.
126. Perone F., et al. Current Insights and Novel Cardiovascular Magnetic Resonance-Based Techniques in the Prognosis of Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. J Clin Med. 2024;13(4):1017.
127. Peters S., et al. Familial Dilated Cardiomyopathy. Heart Lung Circ. 2020;29(4):566-574.
128. Petropoulou E., et al. Digenic inheritance of mutations in the cardiac troponin (TNNT2) and cardiac beta myosin heavy chain (MYH7) as the cause of severe dilated cardiomyopathy. Eur J Med Genet. 2017;60(9):485-488.
129. Pettinato A.M., et al. The Cardiac Sarcomere and Cell Cycle. Curr Cardiol Rep. 2022;24(6):623-630.
130. Porcari A., et al. Current diagnostic strategies for dilated cardiomyopathy: a comparison of imaging techniques. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2019;17(1):53-63.

131. Price J.F., et al. Clinical Characteristics and Treatment of Cardiomyopathies in Children. Curr Cardiol Rev. 2016;12(2):85-98.
132. Puggia I., et al. Natural History of Dilated Cardiomyopathy in Children. J Am Heart Assoc. 2016;5(7):e003450.
133. Pugh T.J., et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. Genet Med. 2014;16(8):601-608.
134. Rani D.S., et al. A novel arginine to tryptophan (R144W) mutation in troponin T (cTnT) gene in an indian multigenerational family with dilated cardiomyopathy (FDCM). PLoS One. 2014;9(7):e101451.
135. Richards A.M. N-Terminal B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure. Heart Fail Clin. 2018;14(1):27-39.
136. Rickers C., et al. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. AWMF online.
137. Romer A.J., et al. Initial presentation and management of pediatric heart failure. Curr Opin Pediatr. 2018;30(3):319-325.
138. Rosenbaum A.N., et al. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management. Nat Rev Cardiol. 2020;17(5):286-297.
139. Rothenburger M.T., et al. Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure. J Heart Lung Transplant. 2004;23(10):1189-1197.
140. Sanger F., et al. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA. 1977;74(12):5463-5467.
141. Sayer G., Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. Cardiol Clin. 2014;32(1):21-32.
142. Schultheiss H.P., et al. Dilated cardiomyopathy. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):32.
143. Seidel F., et al. Pathogenic Variants Associated With Dilated Cardiomyopathy Predict Outcome in Pediatric Myocarditis. Circ Genom Precis Med. 2021;14(4):e003250.

144. Shen C., et al. Genetic variants in Chinese patients with sporadic dilated cardiomyopathy: a cross-sectional study. Ann Transl Med. 2022;10(3):129.
145. Solomon S.D., et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-1098.
146. Stroeks S.L.V.M., et al. Prevalence and Clinical Consequences of Multiple Pathogenic Variants in Dilated Cardiomyopathy. Circ Genom Precis Med. 2023;16(2):e003788.
147. Sun H., et al. Genetics and Clinical Features of Noncompaction Cardiomyopathy in the Fetal Population. Front Cardiovasc Med. 2021;7:617561.
148. Takasaki A., et al. Sarcomere gene variants act as a genetic trigger underlying the development of left ventricular noncompaction. Pediatr Res. 2018;84(5):733-742.
149. Te Riele A.S., et al. Multilevel analyses of SCN5A mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. Cardiovasc Res. 2017;113(1):102-111. Erratum in: Cardiovasc Res. 2017;113(6):691.
150. Tharp C.A., et al. The Giant Protein Titin's Role in Cardiomyopathy: Genetic, Transcriptional, and Post-translational Modifications of TTN and Their Contribution to Cardiac Disease. Front Physiol. 2019;10:1436.
151. Toro R., et al. Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by a Novel Frameshift in the BAG3 Gene. PLoS One. 2016;11(7):e0158730.
152. Towbin J.A., et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA. 2006;296(15):1867-1876.
153. Tran D.D., et al. Three Novel Pathogenic Variants in Unrelated Vietnamese Patients with Cardiomyopathy. Diagnostics (Basel). 2024;14(23):2709.
154. Tsatsopoulou A., et al. Cardiomyopathies in children: An overview. Hellenic J Cardiol. 2023;72:43-56.
155. Tsoutsman T., et al. Impact of multiple gene mutations in determining the severity of cardiomyopathy and heart failure. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008;35(11):1349-1357.

156. Tudurachi B.S., et al. An Update on MYBPC3 Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy. Int J Mol Sci. 2023;24(13):10510.
157. Ujfalusi Z., et al. Dilated cardiomyopathy myosin mutants have reduced force-generating capacity. J Biol Chem. 2018;293(23):9017-9029.
158. van der Meulen M.H., et al. Genetic Evaluation of A Nation-Wide Dutch Pediatric DCM Cohort: The Use of Genetic Testing in Risk Stratification. Circ Genom Precis Med. 2022;15(5):e002981.
159. van der Zwaag P.A., et al. Haplotype sharing test maps genes for familial cardiomyopathies. Clin Genet. 2011;79(5):459-467.
160. van Lint F.H.M., et al. Large next-generation sequencing gene panels in genetic heart disease: yield of pathogenic variants and variants of unknown significance. Neth Heart J. 2019;27(6):304-309.
161. van Spaendonck-Zwarts K.Y., et al. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. Eur J Heart Fail. 2013;15(6):628-636.
162. Verdonschot J.A.J., et al. Implications of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy. Circ Genom Precis Med. 2020;13(5):476-487.
163. Verschuere S., et al. Reassessment of causality of ABCC6 missense variants associated with pseudoxanthoma elasticum based on Sherloc. Genet Med. 2021;23(1):131-139.
164. Waldmüller S., et al. Novel correlations between the genotype and the phenotype of hypertrophic and dilated cardiomyopathy: results from the German Competence Network Heart Failure. Eur J Heart Fail. 2011;13(11):1185-1192.
165. Walsh R., et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. Genet Med. 2017;19(2):192-203.
166. Wang X., et al. Simple screening model based on electrocardiogram for patients with dilated cardiomyopathy. Medicine (Baltimore). 2023;102(6):e32910.
167. Ware J.S., Cook S.A. Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification. Nat Rev Cardiol. 2018;15(4):241-252.

168. Ware S.M., et al. Genetic Causes of Cardiomyopathy in Children: First Results From the Pediatric Cardiomyopathy Genes Study. J Am Heart Assoc. 2021;10(9):e017731.
169. Wasielewski M., et al. Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. Open Heart. 2014;1(1):e000116.
170. Watanabe T., et al. Alternative Splicing Regulator RBM20 and Cardiomyopathy. Front Mol Biosci. 2018;5:105.
171. Weintraub R.G., et al. Dilated cardiomyopathy. Lancet. 2017;390(10092):400-414.
172. Wilkinson J.D., et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. Heart Fail Clin. 2010;6(4):401-413.
173. Woodcock E.A., Matkovich S.J. Cardiomyocytes structure, function and associated pathologies. Int J Biochem Cell Biol. 2005;37(9):1746-1751.
174. Yamada T., Nomura S. Recent Findings Related to Cardiomyopathy and Genetics. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12522.
175. Zaklyazminskaya E., et al. Low mutation rate in the TTN gene in paediatric patients with dilated cardiomyopathy - a pilot study. Sci Rep. 2019;9(1):16409.
176. Zaklyazminskaya E.V., et al. Novel Mutation Lys30Glu in the TPM1 Gene Leads to Pediatric Left Ventricular Non-Compaction and Dilated Cardiomyopathy via Impairment of Structural and Functional Properties of Cardiac Tropomyosin. Int J Mol Sci. 2024;25(23):13059.
177. Zemljic-Harpf A.E., et al. Cardiac-myocyte-specific excision of the vinculin gene disrupts cellular junctions, causing sudden death or dilated cardiomyopathy. Mol Cell Biol. 2007;27(21):7522-7537.
178. Zhao Y., et al. A study of the clinical application value of ultrasound and electrocardiogram in the differential diagnosis of cardiomyopathy. Am J Transl Res. 2021;13(5):5200-5207.

179. Zhao Y., et al. Targeted next-generation sequencing of candidate genes reveals novel mutations in patients with dilated cardiomyopathy. Int J Mol Med. 2015;36(6):1479-1486.
180. Zimmerman R.S., et al. A novel custom resequencing array for dilated cardiomyopathy. Genet Med. 2010;12(5):268-278.