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

На правах рукописи

Каверина Валентина Геннадьевна

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДИОМИОПАТИЙ В СТРУКТУРЕ RAS-ПАТИЙ У ДЕТЕЙ

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 5

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОРАЖЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ RAS-ПАТИЯХ У ДЕТЕЙ 15

1.1 Определение, классификация и эпидемиология кардиомиопатий у детей15

1.2. Определение, классификация и эпидемиология RAS-патий..... 18

1.3 Путь передачи сигнала RAS/MAPK..... 19

1.4 Гены пути RAS/MAPK и их функции..... 21

1.5 Патогенез поражения миокарда при RAS-патиях..... 25

1.6 Клинические характеристики RAS-патий 27

1.7 Клинические варианты карлиомиопатий при RAS-патиях 33

1.7.1 Гипертрофический тип 33

1.7.2 Дилатационный тип 35

1.7.3 Некомпактный миокард левого желудочка 37

1.8 Ведение пациентов при RAS-патиях..... 38

1.8.1 Генетическое консультирование..... 38

1.8.2 Терапевтическая тактика..... 39

1.8.3 Основные принципы терапии кардиомиопатий при RAS-патиях 39

1.8.4 Разрабатываемые новые направления терапии 42

Глава 2 ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 45

2.1 Объем исследования 45

2.2 Дизайн исследования 45

2.3 Методы исследования..... 46

Глава 3 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАРДИОМИОПАТИЙ ПРИ RAS-ПАТИЯХ У ДЕТЕЙ..... 56

3.1 Характеристика выборки 56

3.2 Результаты молекулярно-генетического анализа и клиническая характеристика пациентов 63

3.2.1 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена *PTPN11* *63*

3.2.2 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена *RAF1* *68*

3.2.3 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена *RIT1* *73*

3.2.4 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена *BRAF* *77*

3.2.5 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена *SOS1* *81*

3.2.6 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена *LZTR1* *85*

3.2.7 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена *HRAS* *89*

3.2.8 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена *SHOC2* *92*

3.2.9 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациента с вариантом гена *CBL*. Клинический случай № 1 ..... *95*

3.2.10 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациента с вариантом гена *KRAS*. Клинический случай № 2 ..... *98*

3.2.11 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациента с вариантом гена *SOS2*. Клинический случай № 3 ..... *100*

3.2.12 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациента с вариантом гена *PTPN11*. Клинический случай № 4 ..... *103*

3.2.13 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациента с вариантом гена *RAF1*. Клинический случай № 5 ..... *106*

3.2.14 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациента с биалельными вариантами в гене *LZTR1*. Клинический случай № 6 ..... *110*

Глава 4 ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ГЕНОТИПА И ФЕНОТИПА У РОССИЙСКИХ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ RAS-ПАТИЯМИ 114

4.1 Анализ клинических особенностей кардиомиопатий между различными генетическими группами пациентов с RAS-патиями 114

4.2 Сравнительная характеристика клинической и инструментальной динамики у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах 120

4.3 Анализ событий и исходов у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах 123

4.4 Анализ связи экстракардиальных клинических проявлений у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах..... 129

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 135

ВЫВОДЫ 151

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 151

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 155

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 157

Приложение А. Сердечно-сосудистый тип ремоделирования, некоторые экстракардиальные признаки и генетические особенности обследованных пациентов 181

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Кардиомиопатии (КМП) занимают особое место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости по причине тяжелого инвалидизирующего течения и неблагоприятного для жизни прогноза [184]. Повышенный интерес к проблеме болезней миокарда объясняется не только их тяжестью, но и необходимостью дальнейшего уточнения этиологии и патогенеза, а также многообразием и неспецифичностью их клинических проявлений [117, 119]. Популяционные исследования разных стран оценивают частоту КМП у детей около 1 случая на 100 000 человек [119].

В сравнении с взрослой популяцией, детские КМП крайне гетерогенны по этиологии. Около 30% от педиатрической когорты пациентов приходятся на КМП в структуре различных метаболических или полиорганных синдромов, болезней накопления и нервно-мышечных заболеваний [119, 132, 142, 193]. В консенсусных заявлениях от 2006 и 2007 годов Американская ассоциация сердца и американская коллегия кардиологов (AHA/ACC) и Европейского общества кардиологов (ESC) потенциальными этиологическими агентами КМП у детей признаются мутации в генах сигнального пути RAS/миоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [72, 143]. Нарушения регуляции в этом каскаде передачи сигналов приводят к обширной группе врожденных мультисистемных нарушений развития – RAS-патий [5, 6, 74, 155].

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) является неотъемлемым компонентом RAS-патий, встречаясь у 60–90% пациентов [22, 37, 119, 137].

Гипертрофическая КМП (ГКМП) является наиболее частым типом КМП, встречающимся примерно у 20% пациентов. Именно с наличием гипертрофии миокарда связывают худшие клинические прогнозы для пациентов, как в раннем, так и позднем периоде заболеваемости [37, 117, 117, 195]. Согласно опубликованным в 2019 г. данным большого клинического регистра [38], около 20% ГКМП в детской популяции приходится на RAS-патии, а среди детей младше

1 года – около 42% случаев [117, 195]. В ряде клинических отчетов имеется информация о формировании дилатационной КМП (ДКМП) [65, 79, 172, 179], рестриктивной КМП (РКМП) [184], повышенной трабекулярности миокарда (ПТ) [11, 77], обусловленных мутациями в генах пути RAS/MAPK. Кроме того, для большинства пациентов характерны частые сочетания КМП с врожденными пороками сердца (ВПС) и злокачественные нарушения сердечного ритма (НРС) [21, 37, 38, 87, 197].

Внедрение в рутинную клиническую практику технологий высокопроизводительного секвенирования, привело к увеличению случаев выявления каузальных вариантов [43, 178] в генах пути RAS/MAPK и прогрессу в установлении генотип-фенотипических корреляций. Уточнение молекулярно-генетических причин, патогенеза и естественного клинического течения различных вариантов RAS-патий будет способствовать оптимизации тактики ведения пациентов и разработки более эффективных и персонализированных методов лечения КМП при RAS-патиях [22, 38, 117, 119, 155].

Таким образом, актуальным вопросом в изучении КМП с дебютом в детском возрасте остается установление закономерностей формирования поражения сердца при различных генетических вариантах RAS-патий, что поможет в оптимизации диагностических и терапевтических подходов.

Степень разработанности темы исследования

Первое упоминание в научной литературе о случае RAS-патии (нейрофиброматоз 1 типа) датируется 1882 г., затем в 1962 г., доктор Жаклин Нунан описала расстройство, характеризующееся стенозом клапана легочной артерии (ЛА), низким ростом, гипертелоризмом глаз и умственной отсталостью, которое в последующем было названо «синдромом Нунан» [17]. В 1994 г. после выявления семьи, состоящей из нескольких поколений, с синдромом Нунан, van der Burgt и соавторы стали первыми, кто сопоставил местонахождение причинной мутации с локусом 12q24 [187].

В 2001 г., после успешного секвенирования хромосомы 12 в рамках проекта Human Genome Project, Tartaglia и соавторы идентифицировали *PTPN11* как ген-кандидат, связанный с синдромом Нунан [140, 175, 178]

Последующие работы по идентификации генетических дефектов пути RAS/MAPK привели к определению группы RAS-патий [155, 175].

Последние годы зарубежные исследователи проводят активную работу для уточнения молекулярно-генетических причин, их патогенетических эффектов, а также естественного клинического течения RAS-патий. В период с 1999 по 2023 гг. опубликован ряд исследований, касающихся патологии ССС в структуре RAS-патий [31, 37, 61, 126, 131, 142, 158, 180]. В указанных исследованиях применялся ретроспективный наблюдательный дизайн. При этом часть работ сосредоточена исключительно на генетических причинах, в то время как другие – на оценке распространенности и типах КМП и других сердечных проявлений.

В Российской Федерации в настоящее время нет данных относительно частоты различных синдромов RAS-патий, спектра характерных для российской популяции мутаций и их корреляции с клиническими проявлениями, не разработан алгоритм диагностики и мониторинга заболеваний. Отечественные работы преимущественно представлены отчетами о клинических случаях [2, 10, 11, 13]. Самое крупное исследование, опубликованное в 2009 г. Михайловой А. А., включало в себя 37 пациентов с синдромом Нунан без описания молекулярно-генетических причин развития и касалось тактики ведения пациентов при хирургической коррекции ВПС [12]. В 2015 г. в научно-исследовательскую работу о гипертрофии миокарда, проведенную на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, было включено 12 пациентов с синдромом Нунан, 5 пациентов с синдромом Нунан и множественными лентиго и 2 пациента с Кардио-фацио-кожным синдромом [1]. Однако и в данной работе информация о генетических причинах RAS-патий освещена не была.

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

Задачи исследования

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

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

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

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

Научная новизна

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

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

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

Впервые установлены мажорные нуклеотидные варианты – *c.770C>T, p.S257L* в гене *RAF1* и *c.1403C>T, p.T468M* в гене *PTPN11*, обусловливающие

RAS-патии, сопровождающиеся патологией сердечно-сосудистой системы у российских детей.

Впервые в Российской Федерации проведено изучение взаимосвязи клинической картины кардиомиопатий с различными генетическими вариантами в генах RAS/MAPK пути. Описана достоверная связь различных экстракардиальных фенотипических проявлений при различных дефектах генов сигнального пути RAS/MAPK.

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

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

Теоретическая и практическая значимость

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

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в клиническую практику кардиологического отделения, а также в работу

лаборатории медицинской геномики и отделения медицинской генетики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в работу кардиологического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой».

Методология и методы исследования

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

Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование. После чего из выборки были исключены пациенты без подтверждающих признаков поражения ССС по данным углубленного обследования, пациенты, у которых не были выявлены варианты, или были выявлены с вероятно доброкачественные или доброкачественные варианты в генах, кодирующих компоненты сигнального пути RAS/MAPK.

Окончательную выборку составили 98 детей с RAS-патиями, сопрождающимися патологией ССС.

При выполнении работы был осуществлен анализ литературы и современных методов и критериев диагностики кардиомиопатий и RAS-патий, а также современные методы лечения.

В ходе работы был проведен анализ данных клинических историй болезни с оценкой анамнеза, данных физикального обследования с акцентом на выявление характерных экстракардиальных фенотипических признаков RAS-патий и наличия сопутствующей патологии. Лабораторно оценивался уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида. Эхокардиография и электрокардиографические исследования проводились у всех детей по стандартным протоколам.

Всем пациентам выполнено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования в объеме: в 37 случаях с

применением панели генов, разработанной в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России [15], в 61 случаях – путем секвенирования клинического экзома, в 3 –путем секвенирования полного экзома, и 9 детям исследование было выполнено методом секвенирования по Сэнгеру путем кодирующих и прилегающих интронных областей генов *PTPN11* или *HRAS*. Все описанные генетические варианты были подтверждены с помощью секвенирования по Сэнгеру. Патогенность вариантов, не описанных ранее, определяли при помощи программы Alamut Visual, а также интерпретировали с помощью руководства по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека. Оценку клинической значимости ранее описанных генетических вариантов давали на основании описания в базе данных HGMD Professional.

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

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

Положения, выносимые на защиту

1. Патология миокарда у пациентов с RAS-патиями представлена преимущественно гипертрофическим типом ремоделирования, характеризующимся ранней манифистацией (медиана 0,1 месяц), частым

развитием сердечной недостаточности и высокой частотой сочетания с врожденными сердечными структурными аномалиями, среди которых доминируют аномалии строения атриовентрикулярных клапанов и стеноз клапана легочной артерии. Также характерно сочетание с эктракардиальными признаками: деформацией грудной клетки, антимонголоидным разрезом глаз, низкопосаженными диспластичными ушными раковинами, короткой шеей, низким ростом, гепато/спленомегалией, макроцефалией, когнитивными нарушениями, выступающими лобными буграми

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

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

4. Общая десятилетняя выживаемость составила 96,3%, однако бессобытийная выживаемость значительно ниже (58,5%), что отражает высокую

потребность в кардиохирургическом лечении. Наиболее низкие значения бессобытийной выживаемости выявлены у пациентов с вариантами генов *BRAF* (48,6%), *LZTR1* (50%), *PTPN11* (синдром Нунан (58,4%) и синдром Нунан с множественными лентиго (62,4%) и *RAF1* (32,8%).

Степень достоверности результатов

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

Апробация результатов

Материалы и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены:

– на XIX Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе (23.11.2022);

– на XII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2022» (08.12.2022);

– на III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ORPHA-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам (15.11.2023);

– на Научно-практической конференции «ГЕНЕТИКА ОТ А ДО Я» (15.11.2023);

– на Российском национальном конгрессе кардиологов (28.11.2024);

– на XI Московском городском съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (21.10.2025 и 22.10.2025).

Публикации

По результатам диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, из них 4 полнотекстовые статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России. Получено свидетельство о государственной регистрации Базы данных RU 2023624593 от 13.12.2023 г. «Электронный ресурс. Пополняемая база данных для изучения кардиомиопатий у детей с RAS-патией».

Личный вклад автора

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

Объем и структура диссертации

Общий объем работы составляет 189 страниц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 2 главы собственных наблюдений с клиническими примерами, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 61 рисунком и включает описание 6 клинических примеров. Список использованной литературы состоит из 210 источников, из них 15 отечественных и 195 зарубежных.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОРАЖЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ RAS-ПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

1.1 Определение, классификация и эпидемиология кардиомиопатий у детей

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), КМП – это гетерогенная группа заболеваний миокарда, характеризующаяся структурной перестройкой сердечной мышцы, приводящей к ее дисфункции, с неуклонно прогрессирующим течением [3]. Однако определение и классификация КМП всегда представляла собой тему для дискуссий.

Первоначальная классификация ВОЗ, опубликованная в 1980 году, включала 3 категории: дилатационные, гипертрофические и рестриктивные. В последние годы значительные достижения в области молекулярной биологии и генетики, а также усовершенствование методов диагностики позволили существенно расширить понимание этиологических факторов и выделить новые типы ремоделирования миокарда [119]. Наиболее точно современные данные в понимании этиологии и патогенеза КМП стремятся отразить две классификации, предложенные AHA/ACC и ESC [71, 72, 128]. Однако данные руководства имеют между собой ряд принципиальных отличий.

В основу Европейской классификации заложен морфологический принцип, в соответствии с которым, определяющим является тип ремоделирования миокарда. При всех морфологических вариантах различают генетически обусловленные и генетически необусловленные формы заболевания. Генетически обусловленные формы делятся на семейные или спорадические случаи с известным или не идентифицированным генетическим дефектом [71, 72, 119].

Главным принципом, заложенным в основу Американской классификации, является этиологический. Американская классификация до настоящего времени сохранила понятие «вторичных» КМП – возникающих в рамках системных заболеваний или мультиорганных синдромов и нарушений метаболизма [126,

128]. В Европейской классификации данные формы КМП относятся к наследственным.

В этих классификациях различно трактуются и случаи ГКМП при RAS-патиях. ESC одобряет использование термина «ГКМП» для данной группы заболеваний [71, 72, 119]. На наш взгляд, подобный подход является универсальным для детской кардиологии и в дальнейшем будет применяться в данной работе. В рекомендациях AHA/ACC утверждается: «использование термина ГКМП не подходит для описания этих и других пациентов с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), которая возникает в контексте мультисистемного расстройства», предпочтительнее использовать термины «синдром Нунан с гипертрофией ЛЖ» или «синдром Нунан с КМП» [119, 126, 128]. AHA/ACC не объясняется причина исключения заболевания, соответствующего критериям ГКМП, и отличия его от классификаций других КМП, которые основываются на морфофункциональных характеристиках независимо от этиологической причины. Кроме того, практически во всех литературных источниках и реестрах при гипертрофии миокарда, связанной с RAS-патиями, используется термин ГКМП. Альтернативная терминология может привести к путанице как в клинической практике, так и в литературных базах данных, и, как следствие, к преуменьшению вклада вторичных форм в общую структуру ГКМП [119].

В конце 2013 г. Всемирной федерацией сердца была предложена классификация КМП, получившая название MOGE(S) по аббревиатуре основных составляющих: (M) – морфофункциональный фенотип; (O) – органы и системы, вовлеченные в процесс; (G) – генетическая природа (семейные/несемейные); (E) – этиология; (S) – стадия сердечной недостаточности на основе системы ACC/AHA стадия A – D или Нью-Йоркской кардиологической ассоциации по функциональным классам (I– IV) [3, 119], призванная убрать все противоречия и отразить новый накопленный объем знаний о различных патофизиологических и генетических механизмах развития КМП.

Данная классификация охватывает все типы КМП, а также категорию бессимптомных носителей, ранних форм и перекрывающихся типов ремоделирования, однако, до настоящего времени она не получила широкого распространения в практике.

Несмотря на отличия в классификации, все консенсусные заявления единогласны касательно определения типов ремоделирования миокарда [71, 119, 128]:

Гипертрофический тип ремоделирования (ГКМП) – характеризуется утолщением стенок желудочков (преимущественно ЛЖ) более 2 стандартных отклонений от предполагаемого среднего по возрасту и полу (> 2 z-score) у детей, или более 15 см у взрослых, с нормальным или уменьшенным объемом ЛЖ и диастолической дисфункцией, что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением (артериальная гипертензия, пороки сердца и т. д.). На практике важно выделять обструктивные (градиент давления в выводном отделе левого желудочка более 30 мм рт. ст.) и необструктивные формы (градиент давления менее 30 мм рт. ст.).

Дилатационный тип ремоделирования миокарда (ДКМП) – определяется наличием левожелудочковой или бивентрикулярной дилатации полостей и снижением глобальной сократительной способности сердца при отсутствии аномальных условий нагрузки (артериальной гипертензии, заболеваний клапанного аппарата или ишемической болезни сердца), приводящих к хронической сердечной недостаточности.

Рестриктивный тип ремоделирования миокарда (РКМП) определяется нарушением диастолической функции в сочетании с повышением конечно-диастолического давления ЛЖ, при нормальных или близких к нормальным размерам и сократительной способности и отсутствием значимого увеличения толщины миокарда.

Некомпактный миокард левого желудочка (НМ/ПТ ЛЖ) – характеризуется двухслойной структурой миокарда, состоящего из тонкого компактизированного

эпикардиального слоя и утолщенного эндокардиального слоя с выраженными трабекулами и полостями, сообщающимися с полостью ЛЖ.

1.2. Определение, классификация и эпидемиология RAS-патий

Классификация RAS-патий тоже является предметом споров среди экспертов [85, 155]. Традиционно к «классическим» представителям данной группы относят синдром Нунан (OMIM 163950), синдром Нунан с множественными лентиго, ранее известный как синдром LEOPARD (OMIM 151100), Нунан-подобный синдром с потерей анагена волос (Нунан-подобный синдром с измененной структурой волос или синдром Мазанти OMIM 607721), Нунан-подобный синдром с миеломоноцитарным лейкозом или без него (OMIM 613563), кардио-фацио-кожный синдром (OMIM 115150), синдром Костелло (OMIM 218040), нейрофиброматоз 1-го типа (OMIM 162200) и синдром Легиуса (OMIM 611431) [155, 183].

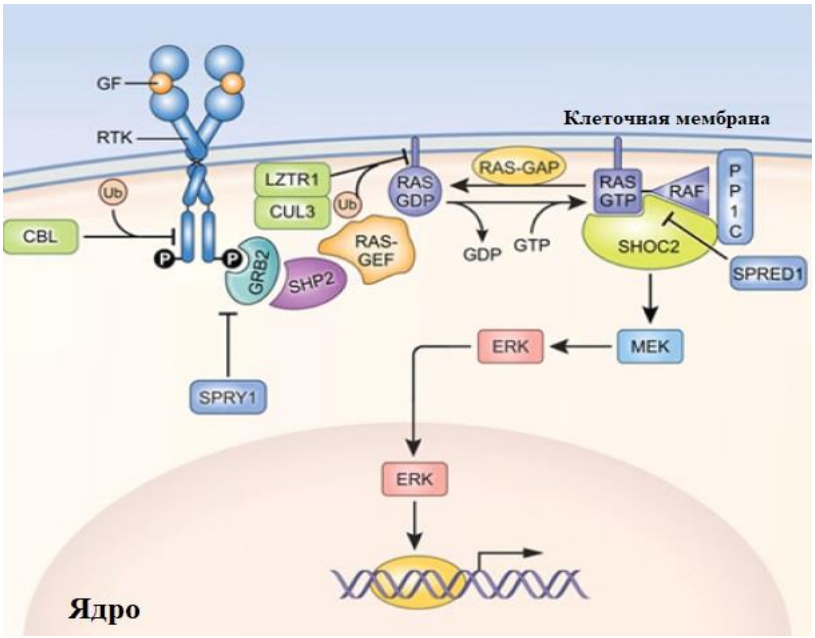
Выделяют и другие «неклассические» более редкие RAS-патии: интеллектуальную инвалидность, связанную с SYNGAP1 (OMIM 603384), синдром капиллярной мальформации-артериовенозной мальформации (OMIM 608354) [155]. До конца неясно связаны ли они с патологией миокарда из-за скромных литературных данных, но осведомленность о редких вариантах RAS-патий важна для создания целостного понимания данной группы синдромов.

В совокупности частота RAS-патий в популяции оценивается от 1:1000 до 1:2500 живых новорожденных, что связано с распространенностью синдрома Нунан и нейрофиброматоза 1-го типа (самого частого их представителя) [155, 156], другие патологии крайне редки. Так, частота кардио-фацио-кожного синдрома оценивается 1:810 000 живорожденных, синдрома Костелло – от 1:1 290 000 [16] до 1:300 000 [82] человек. Однако истинная распространенность остается неизвестной ввиду отсутствия учета мягких фенотипов [156].

Уникальность данной группы заболеваний заключается в едином патогенетическом механизме – нарушении регуляции сигнального пути RAS/MAPK.

1.3 Путь передачи сигнала RAS/MAPK

Путь RAS/MAPK – это каскад последовательно взаимодействующих белков, передающих сигнал от рецептора с поверхности клетки внутрь ядра (Рисунок 1) [59, 106, 132, 150, 150, 176, 178]. Его роль заключается в обеспечении адаптации клеток к меняющимся модификациям окружающей среды посредством модуляции процессов метаболизма, пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток [37, 163, 175, 176].



Примечание – Сигнальный путь RAS/MEK/ERK; GF – фактор роста; RTK – рецептор тирозин киназы; CBL – Casitas лимфома B-линии; Ub – убиквитин; LZTR1 – Лейциноподобный регулятор транскрипции 1; CUL3 – Белок, кодируемый у человека геном CUL3; GRB2 – белок, связанный с рецептором фактора роста 2; SHP2 – нерецепторная протеинтирозинфосфатаза 11-го типа; RAS-GEF – фактор обмена гуаниновых нуклеотидов Ras2; GDP – гуанозиндифосфат; RAS-GAP – белок, активирующий Ras GTPазу1; GTP – гуанозинтрифосфат; RAF – онкоген Raf; PP1C каталитическая протеинфосфатаза 1; SPRED1– связанный с ростками, содержащий домен EVH1 белок 1; MEK – активированный митогеном белок; ERK – внеклеточная сигнально-регулируемая киназа; SPRY1 – антагонист передачи сигналов RTK1

Рисунок 1 – Сигнальный путь RAS/MAPK. Адаптировано и переведено Gross A. M. и соавторы (2020 г.) [85]

К компонентам подгруппы RAS относятся связанные с цитоплазматической мембраной белки HRAS, NRAS, KRAS-A и KRAS-B, причем 2 последних – продукты альтернативного сплайсинга. Белки RAS принадлежат к суперсемейству малых G-белков (ГТФаз) [173], существующих в двух структурно-

функциональных конформациях: активной, при соединении с гуанозинтрифосфатом (ГТФ), и неактивной, при соединении с гуанозиндифосфатом (ГДФ) [56, 85].

При связывании лиганда с рецептором тирозинкиназы (RTK) на клеточной поверхности формируются внутриклеточные сайты для адаптерных молекул и сигнальных белков, например, для комплекса Shc (Src-гомологичные коллагеновые белки) и Grb2 (рецептор фактора роста, связанный с протеином-2), которые рекрутируют и активируют гуанин-нуклеотид-обменные факторы (GEF). Белки GEF, наиболее важным из которых является son of sevenless (SOS), осуществляют замену ГДФ на ГТФ в функциональном центре белка RAS, в результате чего RAS переходит в активное состояние. Белки-активаторы ГТФазной активности (GAP), такие как нейрофибромин, RASA1/p120RASGAP, RASA2, SYNGAP1, при образовании временного стехиометрического комплекса с Ras, увеличивают скорость гидролиза RAS [85, 102].

Фактически регулятором RAS является содержащая SH2-домен протеинтирозинфосфатаза (SHP2); она взаимодействует с RTK и адапторными белками GRB2 и GRB2-associated-binding protein (GAB), индуцируя передачу сигналов RAS. Кроме того, активацию RAS могут негативно регулировать убиквитинлигаза E или белки SPROUTY [182].

RAS, в свою очередь, активирует последовательный трехступенчатый каскад фосфорилирования нижестоящих киназ: RAF> MEK> ERK. Помимо RAF, белки RAS взаимодействуют с другими путями, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (киназу PI-3), RalGDS, p120GAP, MEKK1, RIN1, AF-6, фосфолипазу C-эпсилон и комплекс Nore-MST1, и активируют множественные нисходящие пути [167].

Белки каркаса, такие как SHOC2, связывают RAS с семейством RAF. А полная активация MAPK возможна при дефосфорилировании ингибирующего остатка протеинфосфатазой 1 (PP1C), зависимой от белка SHOC2 [176].

Киназы RAF (ARAF, BRAF и/или CRAF) фосфорилируют и активируют киназы MAPK: митоген-активированную протеинкиназу киназы 1 (MEK1) и / или

митоген-активированную протеинкиназу киназы 2 (MEK2), что в конечном итоге активирует терминальные MAPK – ERK1 и/или ERK2. Молекулярные эффекты ERK1/ERK2 затрагивают большое количество нижестоящих молекул, как ядерных (например, факторы транскрипции, интегратор, комплекс, связанный с РНК-полимеразой II), так и цитозольных (например, MAPK-взаимодействующую киназу, регулятор трансляции) [105, 108, 167, 204].

1.4 Гены пути RAS/MAPK и их функции

Имеются данные более чем о 20 генах, кодирующих различные компоненты и регуляторы сигнального пути RAS/MAPK [40, 81, 138, 155].

Однако, в ~20% случаев не удается установить патогенный вариант ни в одном из известных генов. Это может свидетельствовать как о наличии вариантов в некодирующих областях известных генов, так и о дополнительных неуточненных генетических причинах [155].

Путь RAS/MAPK изначально изучался в контексте онкогенеза, так как около 30% случаев злокачественных опухолей человека связаны с соматическими мутациями в генах данного сигнального пути [90, 108, 140, 156]. Распространённость этих мутаций варьируется в зависимости от типа опухоли: 90% при аденокарциноме поджелудочной железы, 50% при раке толстой кишки и щитовидной железы, 30% при раке лёгких и 25% при меланоме. Мутации чаще всего обнаруживаются в генах *KRAS* (около 85% всех случаев) и *NRAS* (около 15%), реже в *HRAS* (менее 1% от общего числа) [90, 140]. В отличие от соматических мутаций, мутации зародышевой линии приводят к RAS-патиям. Генетические варианты, связанные с синдромом Нунан и Нунан-подобными синдромами, преимущественно представлены миссенс-вариантами, реже упоминаются небольшие делеции и инсерции без сдвига рамки считывания [108, 134, 208].

В отличие от них варианты связанные с Нейрофиброматозом 1 типа и синдромом Легиуса чаще включают нонсен-мутации, мутации сайта сплайсинга, делеции и инсерции со сдвигом рамки считывания или протяженные делеции. В

литературе описано немного случаев дупликаций, охватывающих гены пути RAS [47, 120, 122]. Каузальные варианты почти всегда расположены в «горячих точках» генов [73, 75, 78, 81, 159].

Отмечена тенденция, согласно которой мутации, затрагивающие центральную или нижнюю часть каскада, приводят к более тяжелым органическим последствиям. Например, полная инактивация генов, кодирующих белки KRAS, BRAF, MEK1, приводит к аномальной плацентации и нарушениям формирования зародышевых листков, тяжелым порокам развития и высокой эмбриональной летальности [171, 202]. Это может быть обусловлено тем, что нижестоящие эффекторы пути труднее компенсировать, чем проксимальные белки, которые имеют несколько вариантов модуляции. Краткая функциональная характеристика генов, связанных с RAS-патиями, представлена в Таблице 1.

RAS-патии относятся к аллельным заболеваниям. Например, мутации в гене *PTPN11* считаются наиболее частой причиной с синдрома Нунан (около 50%) и синдрома Нунан с множественными лентиго (около 85%) [85, 175]. Имеется информация о 153 различных патогенных вариантах гена *PTPN11* [96], большинство из них находятся в экзонах 3, 8, 12 и 13 [27, 208] и меняют остатки внутри или вблизи доменов SH2 и белковой тирозинфосфатазы (PTP), что приводит к повышенной активности фосфатазы.

Установлены некоторые генотип-фенотипические корреляции; например, варианты аминокислотных остатков *Asp61* или *Thr71* преимущественно обуславливают миелопролиферативные расстройства или ювенильный миеломоноцитарный лейкозом, в то время как варианты аминокислотных остатков *Leu261*, *Leu262* и *Arg265* обуславливают более мягкий фенотип синдрома Нунан [85]. Мутации, вызывающие синдром Нунан с множественными лентиго, ограничены консервативными остатками в домене PTP, которые необходимы для его активации (*Ala461, Arg498, Tyr279, Thr468, Glu464, Gln506 и Gln510*) [130]. Они приводят к снижению фосфатазной активности SHP2 как в неактивном, так и в активированном состояниях [175, 175, 182].

Таблица 1 – Функциональная характеристика генов, связанных с RAS-патиями

Класс	*Ген*	*Локус*	*Белок*	*Функция белка*	*Патогенетический механизм*
ГТФазы	*HRAS*	11p15.5	HRAS: гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Harvey (V-Ha-ras)	Активирует Raf, рекрутируя на клеточную мембрану	«Активирующая мутация»
	KRAS	12p12.1	KRAS: гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Kirsten (V-Ki-Ras2)		«Активирующая мутация»
	NRAS	1p13.2	NRAS: гомолог вирусного онкогена RAS нейробластомы		«Активирующая мутация»
	RRAS	19q13.33	RRAS: гомолог родственного вирусного онкогенна (r-ras), Ras-связанный белок R-Ras		«Активирующая мутация»
	RIT1	1q22	RIT1: Ras-подобный белок, экспрессируемый в тканях	Активирует пути RAS/MAPK и p38 MAPK	«Активирующая мутация»
Ras GAP	*NF1*	17q11.2	NF1: Нейрофибромин	Катализует гидролиз ГТФ-связанных белков	Потеря функции
	RASA1	5q14.3	RASA1: p120-RasGTPase-активирующий белок		Потеря функции
	RASA2	3q23	RASA2: Активатор белка Ras p21 2		Потеря функции
	SYNGAP1	6p21.3	SynGAP: Синаптический Ras GAP 1	Катализует гидролиз ГТФ-связанных белков [нейронспецифический]	Потеря функции
Ras GEF	*SOS1*	2p22.1	SOS1 (son of sevenless 1)	Активируют RAS, путем замены ГДФ на ГТФ	«Активирующая мутация»
	SOS2	14q21.3	SOS2 (son of sevenless 2)		«Активирующая мутация»
Каркасный белок	*SHOC2*	10q25.2	SHOC2: каркасный белок с высоким содержанием лейцина SHOC2	Связывает ГТФазы и RAF1, запуская его каталитической активность	«Активирующая мутация»
Фосфатаза	*PPP1CB*	2p23.2	PPP1CB: белковая фосфатаза 1-бета		«Активирующая мутация»
Убиквитинлигаза	*CBL*	11q23.3	CBL (Casitas B-lineage lymphoma): белок передачи сигнала CBL, E3 убиквитинлигаза	способствует присоединению убиквитина к RTK, что приводит к его интернализации и деградации	Потеря функции
Фосфатаза	*PTPN11*	12q24.1	SHP2 (Src homology 2): тирозин-протеинфосфатаза нерецепторного типа 11	Активаторует RAS-каскад	«Активирующая мутация»
Киназа	*BRAF*	7q34	BRAF: Серин/треониновая протеинкиназа B-raf	Активирует MEK1 и/или MEK2	«Активирующая мутация»
	RAF1	3p25.1	CRAF: RAF прото-онкогенная серин/треониновая протеинкиназа		«Активирующая мутация»
	MAP2K1	15q22.31	MEK1: митоген-активированная протеинкиназа 1	Активирует ERK1 и/или ERK2	«Активирующая мутация»
	MAP2K2	19p13.3	MEK2: митоген-активированная протеинкиназа киназы 2		«Активирующая мутация»
	MAP3K8	10p11.23	MAP3K8: митоген-активированная протеинкиназа киназы киназы 8	Активирует Ras/MAPK и JNK-пути	«Активаирующая мутация»
Sprouty-связанный белок	*SPRED1*	15q14	SPRED1 (Связанный с Sprouty домен EVH1, содержащий 1)	Фосфорилирует Raf и активирует Ras GAP (нейрофибромин и RASA1)	Потеря функции
	SPRY1	4q28.1	SPRY1 (Sprouty гомолог 1)	Отрицательный регулятор сигнализации пути Ras/MAPK	Потеря функции
Ацетилтрансфераза	*MYST4*	10q22.2	MYST4: Гистонацетилтрансфераза (моноцитарный лейкоз-4)	Эпигенетическая модификация ДНК путем переноса ацетильной группы из ацетил-КоА в белки гистонов.	Потеря функции
Адаптерный белок	*LZTR1*	22q11.21	LZTR1: лейцин-«молния-подобный» транскрипционный регулятор 1; белок "лейциновой застежки"1	Снижает сродство Ras к мембране и ингибирует передачу сигналов Ras	Потеря функции
Ингибитор протеазы	*A2ML1*	12p13.31	A2ML1: Альфа-2-макроглобулин-подобный белок 1	Ингибитор активиркющей протеазы	Потеря функции

Варианты генов *SOS1* и *KRAS* вызывают фенотип синдрома Нунан и кардио-фацио-кожного синдрома, мутации гена *BRAF* – синдрома Нунан, синдрома Нунан с множественными лентиго и кардио-фацио-кожного синдрома, мутации гена *RAF1* – синдрома Нунан и синдрома Нунан с множественными лентиго, мутации в гене *MEK1* – синдрома Нунан, синдрома Нунан с множественными лентиго и кардио-фацио-кожного синдрома [85].

Другие RAS-патии более генетически однородны: мутации в гене *HRAS* обуславливают почти все случаи синдрома Костелло, единственная мутация в гене *SHOC2* и недавно выявленные мутации в гене *PPP1CB* – синдром Нунан с потерей анагена волос [48, 155, 175], мутации в гене *CBL* – синдром Нунан с ювенильным миелоцитарным лейкозом или без него [155].

Большинство каузальных генетических вариантов, связанных с RAS-патиями, представляют собой «активирующие мутации» и приводят к неконтролируемой гиперактивации пути RAS/MAPK. Однако, следует упомянуть ряд модулирующих событий, определяющих специфические эффекты сигналов. Во-первых, большинство мутаций имеют сложные последствия, которые приводят скорее к качественной, чем количественной дисфункции пути RAS/MAPK, и вариации числа копий, охватывающие гены данного сигнального пути, не всегда формируют идентичные фенокопийные синдромы [155]. Во-вторых, пространственно-временной уровень гиперактивации RAS/MAPK может сильно отличаться в зависимости от мутировавшего фактора (активатора, ингибитора или центрального компонента пути). В-третьих, большая вариация внешних событий может усиливать или уменьшать эффект одного и того же каузального варианта (уровень экспрессии или клеточная/тканевая специфичность мутировавшего белка и его кофакторов, специфичность стимула и мобилизация дополнительных сигнальных путей). Это определяет неполную пенетрантность и вариабельную экспрессивность мутаций и объясняет нормальное функционирование некоторых толерантных клеток и тканей, тогда как в других происходит изменение функции [172].

1.5 Патогенез поражения миокарда при RAS-патиях

Гиперактивация пути RAS/MAPK приводит к нарушению морфогенеза различных тканей и органов [172]. Значительная работа была проделана для понимания механизмов, лежащих в основе патологии ССС при RAS-патиях. Установлена фундаментальная роль нескольких лигандов RTK (рецептор эпидермального фактор роста, также известный как ErbB, фактор роста фибробластов и фактора роста эндотелия сосудов) в формировании сердечной мышцы [160]. Доказано, что нарушение регуляции RAS/MAPK приводит к повторной экспрессии генов, отвечающих за формирование сердца плода и дисбалансу между пролиферацией и терминальной дифференцировкой кардиомиоцитов на ранних этапах развития. Следствием этого является персистенция незрелого фенотипа кардиомиоцитов, сохраняющих способность к пролиферации. В итоге абсолютное число незрелых кардиомиоцитов увеличивается в десятки раз, в сравнении со здоровым органом, тогда как размер отдельных клеток оказывается относительно меньшим [139]. Таким образом, механизм формирования гипертрофии миокарда при RAS-патиях заключается преимущественно не в увеличении размеров кардиомиоцитов, а в их гиперплазии – избыточной пролиферации с увеличением абсолютного количества клеток.

Имеются доказательства критических функций пути RAS/MAPK и в постнатальной регуляции реакций миокарда на различные стимулы. Например, рецепторы, сопряжённые с G-белком, включая α-адренорецепторы [200], рецепторы ангиотензина и рецепторы эндотелина [57], передают сигнал через каскад RAS>MAPK>ERK, а активация β-адренорецепторов влияет на активность малых ГТФаз [135]. В свою очередь, путь RAS/MAPK модулирует активность и других кардиоспецифических транскрипционных факторов (GATA-связывающий белок 4, ядерный фактор активированных Т-клеток и фактор энхансера миоцитов 2).

Самые ранние доказательства взаимодействия между белками RAS и гипертрофией были получены в экспериментах на культивируемых миоцитах [75]. Однако, подлинное подтверждение его роли в развитии гипертрофии

получены in vivo на трансгенных мышах [97]. Leo C. и соавторы [111] создали мышиную модель синдрома Костелло путем гомологичной рекомбинации в эмбриональных стволовых клетках мутантного *HRAS*. У этих моделей в возрасте четырех месяцев сформировались ГКМП, артериальная гипертензия, сосудистые мальформации и фиброз, как в сердечной, так и в почечной ткани.

Участие аберрантной передачи сигналов RTK в патогенезе гипертрофии миокарда было продемонстрировано группой ученых с использованием животной модели мутаций *PTPN11*, обуславливающих синдром Нунан с множественными лентиго [126]. В дополнение к гиперактивации RAS/MAPK, несколько моделей мышей с синдромом Нунан с множественными лентиго показали гиперактивацию передачи сигналов по пути AKT/mTOR [57].

Были выявлены специфические мутации в домене CR1 гена *BRAF* и мутации гена *RAF1*, кластеризирующиеся в CR2 [93, 103]. Мышиная модель синдрома Нунан, несущая мутацию в гене *RAF1*, повторила характерные клинические признаки, включая эксцентрическую ГКМП. Данная модель продемонстрировала повышенную передачу сигналов через каскад RAS/MAPK и гиперпролиферацию нескольких типов клеток, включая сердечные фибробласты и неонатальные кардиомиоциты. В мышиной модели гена *BRAF* у мутантных мышей также наблюдалось увеличение общего количества кардиомиоцитов [18, 185].

Терминальная активация MAPK была зарегистрирована при различных кардиологических заболеваниях [26]. Сообщалось об ингибирующем действии ERK1 на гипертрофию сердечной мышцы in vitro и in vivo [34]. Позднее был описан механизм регуляции ERK2 при гипертрофии миокарда [121]. Также при изучении функциональных эффектов генов, кодирующих белки ядерной мембраны, включая *LMNA* и *SYNE1*, было доказано участие сигнального пути ERK в развитии ДКМП [151].

Клинические случаи формирования ДКМП при RAS-патиях способствовали началу более углубленного изучения данных патогенетических механизмов [63]. На животной модели синдрома Нунан с мутацией в гене *PTPN11* было продемонстрировано формирование ремоделирования миокарда, схожего с

ДКМП, в условиях сниженной сигнализации ERK и гиперактивации пути AKT [17].

В работе Dhandapany P.S. и соавторов была установлена взаимосвязь между миссенс-мутациями в гене *RAF1* (*p.Ala237Thr, p.Thr310Ala, p.Pro332Ala, p.His626Arg* и *p.Thr641Met*) и ДКМП [63]. Сверхэкспрессия мутаций *RAF1* приводит к последовательной активацией связанного сигнального пути AKT и нижестоящего туберина-мишени и обуславливает формирование ДКМП.

Cowan J.R. и его коллеги [59] пришли к выводу, что варианты усиления функции гена *SOS1* относятся к факторам, способствующим формированию несиндромальной ДКМП. Причем 5 из 6 обнаруженных нуклеотидных вариантов в гене *SOS1* затрагивали С-концевые остатки: 3 в домене REM (*p.Ile607Thr, p.Gly719Ala, p.Arg744Gly*), 1 в домене CDC25 (*p.Asp910His*) и 1 в хвосте PR (*p.Arg1201Trp*) и приводили к эффектам усиления функции на сигнальных путях ERK, аналогично известным профилям передачи сигналов SOS1, вызывающих синдромом Нунан.

1.6 Клинические характеристики RAS-патий

Термин RAS-патия был создан для объединения группы синдромов со схожими клиническими проявлениями [155, 183, 207]. При диагностике RAS-патий ориентируются преимущественно на наличии характерного лицевого дисморфизма (ярко-голубой или сине-зеленый цвет радужки, гипертелоризм и антимонголоидный разрез глаз, эпикант, птоз, низко расположенные и ротированные ушные раковины с мясистыми мочками, короткая шея) (Рисунок 2) [155, 183]. Наиболее ярко внешние особенности выражены в младенчестве и школьном возрасте, ослабевая с годами [155, 207]. Важно отметить, что заболевание из группы RAS-патий возможно и при отсутствии классического фенотипа [155, 156]. Кроме того, выделена подгруппа «неклассических» синдромов RAS-патии (SYNGAP1-связанная умственная отсталость, капиллярная мильформация-артериовенозная мальформация, наследственный фиброматоз

десен, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром), при которых типичные фенотипические признаки полностью отсутствуют [155].



Примечание – **a** – пациент с Нейрофиброматозом I типа, **b** – пациент с синдромом Нунан, **c** – пациент с синдромом Костелло, **d** – пациент с кардио-фасцио кожным синдромом

Рисунок 2 – Лицевой дизморфизм при RAS-патиях [150]

Кожные аномалии (Рисунок 3) также являются объединяющей чертой RAS-патий [32, 148, 166, 207]. Наиболее распространенные дерматологические проявления включают нарушения пигментации (пятна цветы «кофе с молоком», лентиго и меланоцитарные поражения), аномалии эктодермы (ихтиозиформные проявления, фолликулярный гиперкератоз или короткие, вьющиеся, тонкие волосы) и гиперплазию (кожные нейрофибромы и папиломы) [207]. Клинический диагноз нейрофиброматоза 1-го типа преимущественно основывается на кожных критериях и имеет наиболее специфические проявления: множественные кожные нейрофибромы, пятна цвета «кофе с молоком» и «веснушечные гроздья» в подмышечной и паховой областях, узелками радужной оболочки Лиша [109]. Также частые эктодермальные проявления характерны для синдрома Нунан с множественными лентиго, кардио-фацио-кожного синдрома и синдрома Костелло [155, 156].



Рисунок 3 – Аномалии эктодермы при RAS-патиях [26]

Скелетные аномалии (Рисунок 4), такие как деформация грудной клетки, сколиоз, аномалии рук и позвоночного столба, снижение минеральной плотности костной ткани часто встречаются при RAS-патиях. Низкий рост наблюдается у 50–80% пациентов [155, 207]. Вес и рост при рождении обычно находятся в нормальном диапазоне, однако, в первые 2–4 года жизни отмечается значительное замедление темпов роста, с задержкой костного возраста более чем на 2 года по сравнению с хронологическим возрастом. Окончательный рост у пациентов с синдромом Нунан достигает нижнего предела нормы к концу второго десятилетия жизни, составляя 160–162 см у мужчин и 150–152 см у женщин (для неазиатского населения) [64, 156, 169].

Для синдрома Костелло, кардио-фацио-кожного синдрома и Нунан-подобного синдрома с потерей анагена волос характерна задержка физического развития, связанная с проблемами желудочно-кишечного тракта (трудности при кормлении, пилоростеноз, гастроэзофагиальный рефлюкс, запоры) [66, 145, 207].



Рисунок 4 – Аномалии опорно-двигательного аппарата при RAS-патиях [64]

Пороки развития лимфатической системы относятся к объединяющим фенотипическим признакам. Данная патология также связана с значительной заболеваемостью и ранней смертностью, но в настоящее время информация ограничена [115].

Антенатальные признаки, связанные со спектром лимфатической дисплазии плода, включают расширение толщины воротникового пространства (ТВП), кистозную гигрому шеи, хилоторакс, асцит и неиммунную водянку плода [78, 125, 164, 207]. Характерной антенатальной особенностью является многоводие [78, 125]. Иногда визуализируются относительная макроцефалия, сердечные или почечные аномалии плода. Эти находки имеют низкую специфичность, но в сочетании с другими аномалиями плода могут свидетельствовать в пользу RAS-патии.

Характерные сосудистые мальформации, включая стеноз почечных артерий, были впервые выявлены при нейрофиброматозе 1-го типа, при дальнейшем тщательном изучении было подтверждено наличие сосудистых мальформаций и при других RAS-патиях [68, 155, 192].

Описаны множественные пороки мочеполовой системы (подковообразная почка, мультикистозные и единичные кисты почек, односторонняя агенезия почек) [155]. Около 80% пациентов мужского пола с синдромом Нунан страдают односторонним или двусторонним крипторхизмом [174].

Характерна высокая распространенность геморрагических диатезов. В качестве возможных причин рассматриваются как дефекты факторов свертывания крови, так и нарушения функции тромбоцитов [155].

Описаны различные неврологические нарушения (структурные аномалии головного мозга, эпилепсия, мышечная гипотония). Также характерны нарушения нейрокогнитивных функций вплоть до серьезной задержки развития [183, 207]. Поведенческие проблемы, такие как гиперактивность, дефицит внимания, вызывающее поведение, депрессия, беспокойство, нарушения сна и расстройства аутического спектра (РАС), широко распространены при RAS-патиях [13, 78, 155, 208].

Также пациенты с RAS-патиями подвержены высокому риску развития как доброкачественных, так и злокачественных новообразований [90, 108, 140, 155, 156, 207]. Например, при нейрофиброматозе типа 1 риск развития злокачественных опухолей более чем в два раза превышает общепопуляционный. Злокачественные опухоли оболочки периферического нерва встречаются редко в популяции, но являются одной из наиболее распространённых причин ранней смерти у пациентов с нейрофиброматозом типа 1.

К другим частым формам относят ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, нейробластому, эмбриональную рабдомиосаркому, глиому, феохромоцитому, гастроинтестинальные стромальные опухоли, соматостатиномы, аденокарциному молочной железы и меланому [108, 140, 141, 207].

Аналогично, при синдроме Костелло примерно у 17% пациентов на протяжении своей жизни может сформироваться онкологическое заболевание, наиболее часто – эмбриональная рабдомиосаркома. За ней следуют переходноклеточная карцинома мочевого пузыря и нейробластома.

Среди доброкачественных образований, часто наблюдаемых при данном синдроме, выделяются кожные папилломы, которые формируются примерно у 72% пациентов.

Синдром Нунан связан с высоким риском развития различных новообразований, включая ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, острый лимфобластический лейкоз, нейробластому, эмбриональную рабдомиосаркому, глиому и острый миелоидный лейкоз.

В отличие от вариантов гена *PTPN11*, который функционирует как онкоген, мутации генов *RAF1* и *SOS1* не приводят к развитию онкологических заболеваний, и поэтому некоторые авторы предполагают, что случаи RAS-патий, обусловленные каузальными вариантами в данных генах, не коррелируют с повышенным риском развития злокачественных опухолей [108, 140].

Для постановки клинического диагноза исторически используется диагностическая шкала 1993 г., модифицированная van der Burgt в 2007 г. [188], включающая большие и малые признаки (Таблица 2).

Таблица 2 – Система оценки клинического диагноза синдром Нунан (адаптировано из van der Burgt и соавт., 2007 [188])

Признак	*Большие*	*Малые*
1. Лицо	Типичные стигмы (низко посаженные уши с развернутыми вперед мочками, светлые глаза, гипертелоризм и антимонголоидный разрез глаз, птоз, эпикант, брови «домиком», широкая уплощенная переносица, широкий фильтр, готическое небо, короткая шея	Отдельные стигмы
2. Сердце	Стеноз клапана ЛА, обструктивная ГКМП и/или характерные изменения на ЭКГ	Другой дефект
3. Рост	< 3 процентиля для пола и возраста	< 10 процентиля для пола и возраста
4. Грудная клетка	Килевидная/воронкообразная грудная клетка	Широкая грудная клетка
5. Семейный анамнез	Родственники I степени с установленным синдромом Нунан	Родственники I степени с предполагаемым синдромом Нунан
6. Другие	Умственная отсталость + крипторхизм + лимфатическая дисплазия	Умственная отсталость + крипторхизм + лимфатическая дисплазия
Примечание – синдром Нунан выставляется: стигмы лица + 1 большой / 2 малых признака; отдельные стигмы лица + 2 больших/3 малых признака		

Кроме уже перечисленных симптомов, у пациентов с RAS-патиями часто встречаются и другие, менее специфические отклонения. К ним относятся частые инфекционные заболевания в раннем возрасте, хронические отиты, косоглазие, аномалии рефракции, синдромы мальобсорбции [155, 172]. Эти дополнительные симптомы не являются уникальными для RAS-патий, но их более высокая частота у данной группы пациентов может быть дополнительным диагностическим фактором [207].

Современные консенсусные критерии для клинической диагностики RAS-патий опубликованы не были. В 2022 г. Lioncino M. и соавторы [117] предложили ряд диагностических ориентиров, так называемых «красных флагов» для упрощения выявления пациентов из группы RAS-патий (Таблица 3).

Таблица 3 – Красные флаги» для RAS-патий. Адаптировано и переведено Lioncino M и соавторы (2022 г.) [117]

Лицевые дисморфии	Синдром Нунан: широкий лоб, косые глазные щели, гипертелоризм, низкопосаженные ушные раковины, перепончатая шея, эпикант, короткая и вдавленная переносица
	Синдром Костелло: гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, грубые черты лица, часто распространены трудности с кормлением и всасыванием
	Кардио-фацио-кожный синдром: макроцефалия, нарушение зрения, короткие, курчавые рыхлые волосы с редкими бровями, гиперкератозом, широкое переносье, широкий губной желобок, грубые черты лица (более грубый, чем синдром Нунан)
Сердечно-сосудистые аномалии	Стеноз клапана ЛА, ГКМП, дисплазия МК, ДМПП, ДМЖП, атриовентрикулярный дефект перегородки, коарктация аорты, аномалии коронарных артерий
Электрокардиографические критерии	Отклонение электрической оси сердца вправо, блокада левой или правой ножек пучка Гиса (синдром Нунан с множественными лентиго), удлинение интервала QT (синдром Нунан с множественными лентиго), нарушения реполяризации, мультифокальная предсердная тахиаритмия (синдром Костелло)
Опорно-двигательные аномалии	Низкий рост, гипотония (кардио-фацио-кожный синдром), плоскостопие (кардио-фацио-кожный синдром), сколиоз, деформация грудной клетки, дисплазия тазобедренных суставов, остеопения/остеопороз
Эктодермальные изменения	Пятна «кофе с молоком», папилломы (синдром Костелло), ладонная кератодермия, черный акантоз, фолликулярный кератоз (кардио-фацио-кожный синдром), надбровная ульэритема (кардио-фацио-кожный синдром), лентиго (синдром Нунан с множественными лентиго), множественные пигментные невусы
Мочеполовые аномалии	Крипторхизм, переходно-клеточный рак мочевого пузыря
Изменения кровеносной системы	Геморрагический диатез, болезнь фон Виллебранда, нарушения коагуляции, тромбоцитопения, миелопролиферативное заболевание
Желудочно-кишечные нарушения	Гастроэзофагеальный рефлюкс, мальротация кишечника, пилорический стеноз
Неврологические и нейросенсорные изменения	Судороги, инфантильные спазмы, гидроцефалия, мальформация Киари I, интеллектуальная недостаточность и нейросенсорная тугоухость, ларингомаляция, катаракта, косоглазие
Эндокринные изменения	Недостаточность гормона роста, гипогликемия, задержка полового созревания
Онкология	Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, лимфедема
Примечание – ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ЛА – легочная артерия, МК – митральный клапан	

1.7 Клинические варианты кардиомиопатий при RAS-патиях

1.7.1 Гипертрофический тип

Гипертрофия миокарда при RAS-патиях манифестирует рано, средний возраст диагностики составляет около 6 месяцев жизни [46, 117-119]. На момент постановки диагноза у пациентов часто присутствуют признаки терминальной ХСН (24% против 9% при саркомерной ГКМП). Это обусловливает значительную раннюю смертность (около 70%) среди детей первого года [46, 117]. В других

возрастных когортах только 5-10% случаев ГКМП демонстрируют тяжелую клиническую симптоматику, чаще описано улучшение клинического состояния по мере дальнейшего роста ребенка [197].

Проводятся исследования для уточнения взаимосвязей между генетической причиной и сердечно-сосудистыми проявлениями RAS-патий [39, 46, 61, 112, 117, 117, 158], их краткая характеристика представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Спектр и относительные частоты кардиоваскулярной патологии у пациентов с различными RAS-патиями в зависимости от пораженного гена

Ген	*ГКМП*	*ВПС*
Синдром Нунан		
PTPN11	ГКМП (20%)	Стеноз клапана ЛА (65%), дефекты атриовентрикулярной перегородки (18%), ДМПП (10%), ДМЖП (9%), ОАП (6%), аномалии МК (2,5%), тетрада Фалло (< 1%), коарктация аорты (< 1%)
SOS1	ГКМП (18–20%)	Стеноз клапана ЛА (70%), ДМПП (14,5%), аномалии МК (4%)
RAF1	ГКМП (65–80%)	Стеноз клапана ЛА (21%), ДМПП (20%), аномалии МК (15-100%), Тетрада Фалло (2,8%), коарктация аорты (1,8%)
RIT1	ГКМП (36–50%), бивентрикулярная обструкция (< 1%)	Стеноз клапана ЛА (74%), ДМПП (30%), ОАП (7%), аномалии МК (13%)
SHOC2	ГКМП (30%)	Стеноз клапана ЛА (32%), ДМПП (32%), аномалии МК (27%), ДМЖП (13%)
NRAS	ГКМП (39%)	Стеноз клапан ЛА (14%)
CBL	ГКМП (10%)	Стеноз клапана ЛА (50%), дефекты атриовентрикулярной перегородки (10%), аномалии МК (10%)
Синдром Нунан с множественными лентиго		
PTPN11	ГКМП (85%), бивентрикулярная гипертрофия (46%), обструкция ВОЛЖ (40%)	Желудочковая тахикардия, нарушения проводимости, аномалии МК (42%), стеноз клапана ЛА (21%), ДМПП (6%), дефекты атриовентрикулярной перегородки, аномалии коронарных артерий
BRAF1	ГКМП (60–80%)	
RAF1	ГКМП (100%)	Аномалии МК (15-100%), стеноз клапана ЛА (40%), высокий риск ВСС
Синдром Костелло		
HRAS	ГКМП (65-75%)	Предсердная тахикардия (56%), стеноз клапана ЛА
Кардио-фасцио-кожный синдром		
BRAF1	ГКМП (40–45%)	Стеноз клапана ЛА (45%), ДМПП (30%), ДМЖП (8%), тетрада Фалло (7%)
MAP2K1/ MAP2K2	ГКМП (40%)	Стеноз клапана ЛА (65–100%), септальные дефекты (15%)
KRAS	ГКМП (20–30%)	Стеноз клапана ЛА (40%), аномалии МК (26%), ДМПП (20%), высокий риск ВСС (13%)

Примечание – ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ВСС – внезапная сердечная смерть, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ЛА – легочная артерия, МК – митральный клапан

Потенциальная обратимость гипертрофии миокарда у части пациентов является отличительным фактором. В работе Prendiville T.W. и соавторов примерно у 17% пациентов встречалась спонтанная регрессия гипертрофии миокарда с течением времени и полной нормализацией параметров в среднем к 3 годам жизни без последующего рецидива в течение 7 лет наблюдения [117, 152]. По данным европейского кросс-секционного опроса, проведенного в 2020 году среди детских кардиологов в Западной Европе, около 39% респондентов хотя бы изредка сталкивались со спонтанным уменьшением тяжести гипертрофии миокарда при синдроме Нунан [197].

Бивентрикулярная гипертрофия является клиническим маркером для RAS-патии [117] и может быть следствием обструкции выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ) при сопутствующем стенозе клапана ЛА.

Стеноз клапана ЛА встречается у 65–85% пациентов и является наиболее частым вариантом ВПС [38]. Тяжелая дисплазия клапана является отличительной чертой при RAS-патиях и редко встречается у несиндромальных пациентов [137]. В некоторых случаях (25–35%) стеноз обусловлен комиссуральным сращением створок со стенкой ЛА. По данным работы Wolf C.M. и соавторов [197] спонтанная регрессия стеноза или уменьшение градиента наблюдались в 26–50% или 6–25% случаев, соответственно.

Другими, встречающимися у меньшего числа пациентов, характерными пороками являются дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), дефекты атриовентрикулярного канала (обычно частичные), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), коарктация аорты, открытый артериальный проток (ОАП) и тетрада Фалло [37, 38].

В целом, ВПС формируются примерно у 80% пациентов, как в сочетании с КМП, так и изолированно [22, 38, 117, 152].

Примерно у 30% пациентов с RAS-патиями встречаются аномалии коронарных артерий, что может быть, как следствием тяжести ГКМП, так и специфическим маркером независимым от выраженности гипертрофии. Аномалии коронарных артерий связаны с большим риском тромботических

событий. По данным клинического регистра, примерно у 15% пациентов встречаются аневризмы левой коронарной артерии [38, 100].

Удлинение створок с короткими тяжами, узловатой миксоматозной тканью и с аномальным креплением хорд, приводящее к пролапсу митрального клапана (МК) и регургитации, аномальное смещение папиллярных мышц также относят к специфическим признакам RAS-патий. В частности, по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола, длина передней створки МК значительно увеличена при с RAS-патиях [37, 39, 129].

Высокая частота сопутствующих ВПС и сердечно-сосудистых аномалий (добавочная соединительно-тканная мембрана, смещение папиллярных мышц или аномальное крепление хорд МК) обусловливает частое формирование обструктивных форм ГКМП [46, 117].

Еще одной характерной особенностью является краниальное смещение кольца аортального клапана относительно желудочковой верхушки, что может усугубить тяжесть обструкции выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) [194].

1.7.2 Дилатационный тип

В работе Dhandapany P.S. и соавторов [63] миссенс-мутации в гене *RAF1* (*p.A237T, p.T310A, p.P332A, p.H626A* и *p.T641M*) были выявлены у 9 из 453 пациентов с ДКМП. В целом, распространенность мутаций в гене *RAF1* при педиатрической ДКМП оценивалась около 9%. Во всех случаях присутствовали симптомы ХСН и функциональный класс III или IV по NYHA. Средний возраст на момент презентации клинических симптомов составляет 12,6 года. По данным инструментального обследования средние значения конечного диастолического размера ЛЖ (КДР ЛЖ) 55–85 мм, ФВ 12–31%. Имеется упоминание о наличии значительной недостаточности МК у 3 пациентов. Характерные для RAS-патий особенности фенотипа у пациентов отсутствовали.

В 2019 г. Baban A. [29] и соавторы опубликовали сообщение о клиническом случае ДКМП с дебютом в раннем детском возрасте вследствие миссенс-мутации *p.M269T* в гене *SOS1*. Последующее применение скринингового NGS-

тестирования у пациентов с ДКМП выявило ряд потенциально патогенных вариантов в гене *SOS1* при отсутствии типичных фенотипических критериев синдрома Нунан (*p.G191L; p.I607T; p.G719Al; p.A744G; p.A910H; p.A1201T*) [55].

Средний возраст на момент дебюта заболевания составил 42,07 (от 14 до 69) лет. По данным инструментального обследования КДР ЛЖ составил 54-75 мм, z-score 2,3–7,5, ФВ 17–51%. Классические внешние признаки RAS-патий отсутствовали, однако по сообщению авторов, при презентации фотографий семей на научной конференции у нескольких медицинских генетиков сформировалось мнение, о том, что в одной семье на момент создания фотографии, черты лиц соответствовали синдрому Нунан.

1.7.3 Некомпактный миокард левого желудочка

Некомпактный миокард ЛЖ – редкая форма КМП при RAS-патиях – может встречаться изолированно или в сочетании с другими типами КМП, ВПС и нарушениями сердечного ритма [52].

В группе из 27 пациентов с синдромом Нунан с множественными лентиго был выявлен один случай некомпактного миокарда у больного с мутацией в гене *PTPN11* (*p.T279C*) и типичными фенотипическими признаками [116].

Xiao-Lin Sun и коллеги описали случай некомпактного миокарда при синдроме Нунан у ребенка с классическим хабитусом и отягощенным семейным анамнезом, однако уточнение генетической этиологии заболевания не было проведено [200].

Отчет Hinton иллюстрирует различные вариации некомпактного миокарда у 6 пациентов с синдромом Нунан. В данной группе в 1 случае признаки некомпактного миокарда встречались изолированно, в 1 случае отмечалось сочетание некомпактного миокарда со снижением сократительной способности без признаков ремоделирования, двое также имели гипертрофию миокарда в сочетании с ВПС (поликлапанной аномалией, стенозом клапана легочной артерии), и еще двое – ВПС (ДМПП и аномалия коронарной артерии).

Молекулярно-генетическое тестирование было проведено с использованием панели из 10 генов (*BRAF, HRAS, KRAS, MEK1, MEK2, NRAS, PTPN11, RAF1, SHOC2, SOS1, SPRED1*), при этом в двух случаях были идентифицированы патогенные варианты в гене *PTPN11* (*p.A461T* и *p.A58L*) [94].

1.8 Ведение пациентов при RAS-патиях

1.8.1 Генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование показано всем пациентам как при наличии ремоделирования миокарда, так и при подозрении на заболевания из группы RAS-патий.

Из-за вариабельности клинической картины, сходства фенотипических проявлений между синдромами, изменчивости признаков в процессе роста ребенка, постановка клинического диагноза часто вызывает трудности даже у опытных экспертов [155]. Стоит отметить, что общий фенотипический подход, хотя и важен, становится потенциально устаревшим. Применение генетического тестирования улучшает качество диагностических возможностей.

Методом выбора для генетической верификации диагноза является технология секвенирования нового поколения (NGS) с применением панелей, включающих в себя десятки генов [115]. Согласно руководящим принципам интерпретации вариантов Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG), «патогенный вариант» и «вероятно патогенный вариант» могут быть использованы для принятия положительных клинических решений. Выявление гетерозиготного варианта неопределенного клинического значения в одном из генов, перечисленных в таблице №1, не подтверждает и не исключает RAS-патию.

У 10-20% пациентов не удается установить молекулярно-генетическую этиологию заболевания, что также не исключает диагноз [155, 175].

Как и аналогичные расстройства, значительный процент случаев является результатом мутаций de novo. Однако примерно в 30–70% случаев RAS-патии носят семейный характер [155]. Нередко диагноз у родителя устанавливается

только после рождения ребенка с более тяжелыми фенотипическими проявлениями.

Наследование при RAS-патиях осуществляется преимущественно по аутосомно-доминантному типу, но для патологии, обусловленной патогенными вариантами гена *LZTR1*, доказан как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный характер наследования [104, 175]. Также описано наследование патогенного варианта гена *PTPN11* от родителя по механизму развития зародышевого мозаицизма [204]. В таком случае, при анализе ДНК родителей, выделенной из крови, мутации не обнаруживаются

1.8.2 Терапевтическая тактика

Учитывая полиорганный характер заболевания, пациенты с RAS-патиями на протяжении всей жизни нуждаются в наблюдении со стороны различных медицинских специалистов и имеют более высокий процент случаев оперативных вмешательств и госпитализаций в стационары [77].

Каждый ребенок из группы RAS-патий нуждается в динамическом комплексном междисциплинарном медицинском обследовании, включающим оценку антропометрических параметров и состояния питания ежемесячно, оценку коагуляционной системы, ультразвуковое исследование почек, мониторинг процессов психоречевого развития, поведенческих проблем, скрининговые аудиологические и офтальмологические обследования [155].

Поскольку пациенты с RAS-патиями имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, необходимо проведение регулярных онкологических скринингов.

1.8.3 Основные принципы терапии кардиомиопатий при RAS-патиях

Ведение пациентов с кардиоваскулярной патологией при RAS-патиях на сегодняшний день основано на текущих клинических рекомендациях и аналогично методам, используемым в целом в популяции [117, 137, 197]. Медикаментозная терапия направлена на блокаду всех звеньев патогенеза, что

способствует уменьшению выраженности симптомов, увеличению продолжительности жизни пациентов и улучшению ее качества.

В случае наиболее изученного гипертрофического типа КМП бета-блокаторы рекомендуются в качестве препаратов первой линии с использованием неселективных форм в максимально переносимых дозах [137]. По данным исследований Östman-Smith I. пациентам с RAS-патиями, в связи с ускоренным метаболизмом лекарственных средств, требуются более высокие дозы препаратов (превышающими или равными 6 мг/кг/д в эквиваленте пропранолола) [146]. Применение бета-блокаторов направлено на улучшение диастолической функции, уменьшение степени обструкции и индукции полезного ремоделирования в виде увеличения полости левого желудочка и ударного объема.

При неэффективности монотерапии для уменьшения степени обструкции ряд авторов рекомендует добавление к бета-блокаторам антиаритмикам IA класса дизопирамида [116, 197]. Блокаторы кальциевых каналов считаются препаратами второй линии при ГКМП у взрослых. Но имеются сообщения об опасной для жизни брадикардии и гипотензии у новорожденных в возрасте до 6 недель с градиентом обструкции более 100 мм рт. ст. [116], что позволяет предположить ограничения его применения в педиатрической когорте.

Касаясь медикаментозной терапии при RAS-патиях, невозможно не упомянуть лечение задержки роста рекомбинантным гормоном роста человека (рГРЧ), так как это является спорным вопросом как в отношении эффективности, так и в отношении влияния на сердечную функцию. В большинстве исследований сообщается об ускорении роста в течение первых лет, но польза от долгосрочного применения остается неустановленной. У пациентов с КМП использование рГРЧ потенциально может увеличивать гипертрофию миокарда [59, 78, 95, 169].

В случае обструктивной формы ГКМП, резистентной к медикаментозной терапии, «золотым стандартом» хирургической коррекции является трансаортальная септальная расширенная миоэктомия (ТРСМЭ).

Ряд работ [49, 90, 100] подтверждают, что ТРСМЭ – это безопасная и эффективная процедура для пациентов с RAS-патиями, однако, должна

выполняться в специализированных центрах с большим опытом работы. В работе Chen S. и соавт. [49] сообщается о ранних результатах ТРСМЭ у 10 (18,8% от общего числа пациентов) пациентов с синдромом Нунан. Средний возраст на момент выполнения процедуры составил 5±7,8 месяцев. При проведении молекулярно-генетического исследования были выявлены варианты в генах *PTPN11*, *RAF1*, *LZTR1*. 7 пациентам было проведено оперативное лечение с устранением бивентрикулярной обструкции, дополнительная пластика МК была проведена 2 пациентам, а 3 – пластика ДМПП. В раннем послеоперационном периоде 5 из них развили желудочковую тахикардию высокой градации, что потребовало дополнительного вмешательства – имплантации кардиовертера-дефибрилятора. Высокий процент НРС авторы связывают с несколькими причинами: малые размеры фиброзного кольца аортального клапана, более выраженная толщина гипертрофии, и, как следствие, больший объем резекции и повреждение проводящей системы, кроме того, при проведении гистологического исследования был выявлен интерстициальный фиброз у 8 пациентов. По данным эхокардиографии зафиксировано значительное уменьшение градиента давления, атриомегалии и разрешение SAM-феномена в послеоперационном периоде. Летальный исход через 14 месяцев после выписки из стационара был зарегистрирован у 1 пациента.

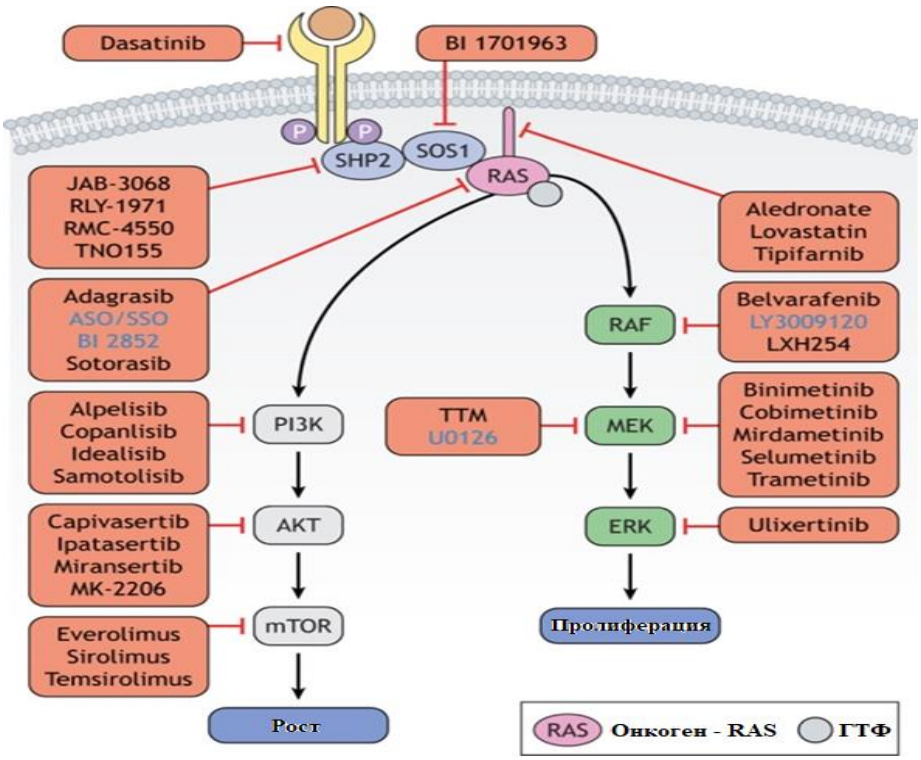
В сообщении Kaltenecker E. и соавторов [100] оценивались отдаленные результаты ТРСМЭ самой большой группы из 29 пациентов (38,6% от общего числа педиатрической когорты) с диагнозом RAS-патии в период с 1978 по 2018 гг., из них у 11 были выявлены мутации в гене *PTPN11*, у 8 в гене *RAF1* и у 2 в гене *RIT1*. Пациенты с RAS-патиями чаще имели сопутствующие аномалии МК и клапана ЛА. В целом, несмотря на ранний возраст, после проведенного лечения за средний период наблюдения около 10 лет отмечались положительные результаты в виде уменьшения клинической симптоматики и уменьшения градиента обструкции. В данной подгруппе было зарегистрировано 2 летальных исхода (6,7%). Один пациент с синдромом Нунан с множественными лентиго, обусловленным мутацией в гене *PTPN11*, умер в раннем послеоперационном

периоде в возрасте 4,3 месяцев от полиорганной недостаточности. Второму пациенту молекулярно-генетическое исследование проведено не было, летальный исход был зафиксирован возрасте 11,3 года по причине устойчивой суправентрикулярной тахикардии.

Ортотропная трансплантация сердца (ТС) рассматривается как терапия последней линии при развитии терминальной стадии ХСН [116]. Некоторые клинические учреждения выступают за раннюю ТС для пациентов с ГКМП, не подходящих под критерии ТРСМЭ [58]. Однако стоит отметить, что в опытных центрах успешная ТРСМЭ при обструктивной форме может служить эффективной альтернативой ТС [49, 117]. Согласно данным ретроспективного обзора, доля пациентов, которым потребовалась ТС при ГКМП, в группе RAS-патий существенно выше в сравнении с группой других этиологий. При этом, десятилетняя выживаемость после ТС сопоставима с общепопуляционной выживаемостью [23]. Предоперационное обследование должно быть особенно тщательным из-за системного характера заболевания.Thrush PT и соавторы отметили, что одним из наиболее распространенных осложнений, по оценкам, происходящим примерно у 22% детей в первый год после ТС, являлось отторжение трансплантата [6]. Указанная частота находит подтверждение в современных данных [23, 133] и является типичной для общей популяции пациентов после ТС. Все авторы согласны с тем, что ТС является высокоэффективным методом лечения для данной группы, обеспечивая хорошую долгосрочную выживаемость.

1.8.4 Разрабатываемые новые направления терапии

Выявление конкретных мутаций в генах пути RAS/MAPK и установление их патологических эффектов дало толчок к разработке специфических молекулярных методов лечения. Одной потенциально возможной группой препаратов для терапии ГКМП являются низкомолекулярные ингибиторы пути – ингибиторы МЕК (Рисунок 5).



Примечание – Лекарственные препараты для терапии кардиомиопатий и их молекулярные точки приложения. RAS – онкоген RAS; GTP – гуанозинтрифосфат; SOS1 ((Son of sevenless homolog 1); SHP2 – нерецепторная протеинтирозинфосфатаза 11-го типа; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; AKT – протеинкиназа B; mTOR – механическая мишень рапамицина; RAF – онкоген RAF; MEK – активированный митогеном белок; ERK – внеклеточная сигнально-регулируемая киназа

Рисунок 5 – Переведено и адаптировано Hebron K. E. и соавт. (2022 г.) [89]

В 2010 году [29] на животной модели синдрома Нунан, ассоциированной с $SOS1^{E846K}$, продемонстрирована успешность применения ингибитора MEK в устранении эмбриональной летальности, низкого роста и сердечных дефектов. Последующие доклиническкие исследования на модели синдрома Нунан $RAF1^{L613V/+}$ и $KRAS^{V14I}$ подтвердили способность МЕК-ингибирования предотвращать развитие КМП и ВПС [91, 198].

Клинический отчет о случаях применения высокоселективного обратимого аллостерического ингибитора активности MEK1/2 траметиниба, при ГКМП у пациентов с мутациями $RIT1^{S35T}$ и $RIT1^{F82L}$ поддержал концепцию использования МЕК-ингибиторов при RAS-патиях. У обоих пациентов применение препарата привело к частичному устранению гипертрофии миокарда через 4 месяца после начала лечения [20] и послужило началом его клинического применения. В 2024 г. Wolf C. M. и соавторы опубликовали ретроспективный обзор, обобщающий опыт применения траметиниба в терапии пациентов с ГКМП. Отмечено снижение

смертности и улучшение сердечной функции у пациентов получивших траметиниб, по сравнению со стандартным лечением. Первичная конечная точка (ТРСМЭ, ТС или летальный исход) была достигнута у 17% (n = 5) в группе МЕК-ингибитора против 87% (n = 27) в контрольной группе (p < 0,001). После начала применения траметиниба зафиксировано значительное уменьшение уровня NT-proBNP и улучшение эхокардиографических параметров. Побочные эффекты не являлись жизнеугрожающими и были управляемыми [197].

Второй потенциальной терапевтической мишенью при ГКМП является сигнальный путь AKT/mTOR. Доклинические данные, полученные на мышиной модели *PTPN11*^{Y279C} синдрома Нунан с множественными лентиго, продемонстрировали, что постнатальное введение эверолимуса привело к регрессу гипертрофии миокарда [191]. В отличие от мышиной модели, клиническое применение эверолимуса не способствовало регрессу ГКМП у пациента с мутацией *PTPN11*^{Q510E}, хотя было зафиксировано улучшение клинических проявлений ХСН и снижение уровня NT-proBNP [88].

Таким образом, использование прямых ингибиторов пути RAS/MAPK может быть эффективным для пациентов с RAS-патиями [203], однако существуют опасения по поводу безопасности долгосрочного применения терапии (по сравнению с продолжительностью типичных курсов химиотерапии злокачественных новообразований).

Другим перспективным подходом являются препараты низкомолекулярных ингибиторов пути RAS/MAPK [89, 203], которые включают статины, ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы ERK, ингибиторы SHP2, ингибиторы RAS: взаимодействующие с SOS, и хелаторы меди. Данные группы препаратов оказывают более узкое влияние на сигнализацию пути и рассматриваются в качестве эффективных и более безопасных средств купирования различных проявлений RAS-патий. Например, ингибитор пути тирозинкиназы семейства Src, препарат дазатиниб, даже в очень низких дозах улучшил сердечную функцию [89] на животной модели *PTPN11*^{D61G}, а на животной модели и *PTPN11*^{Y279C} способствовал полному регрессу гипертрофии миокарда [85].

Глава 2 ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объем исследования

Исследование было проведено на базе кардиологического отделения (руководитель – к. м. н., Н.А. Сдвигова) и лаборатории геномики Медико-генетического центра (рук. – д. б. н., доцент К. В. Савостьянов) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор А. П. Фисенко).

Лабораторные и инструментальные методы исследования выполнялись на базе лабораторного отдела (рук. – д. м. н. Е. Л. Семикина), отделения ультразвуковой диагностики (рук. – Д. В. Хазыкова), инструментальной диагностики (рук. – д. м. н. О. В. Кожевникова).

2.2 Дизайн исследования

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

За период с 2012 по 2022 гг. проводился ретроспективный анализ результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования детей, с 2022 г. исследование носит проспективный характер.

Пациенты были отобраны путем сплошной выборки с использованием медицинской документации и клинических данных.

Критерии включения:

1) пациенты в возрасте от 1 месяца жизни до 17 лет 11 месяцев, при наличии информированного согласия на участие в исследовании;

2) пациенты с фенотипическими признаками RAS-патии, включая синдром Костелло, кардио-фацио-кожный синдром, синдром Нунан, синдром Нунан с множественными лентиго, Нунан-подобный синдром с потерей анагена волос,

Нунан-подобный синдром с наличием иди без миеломоноцитарного лейкоза, нейрофиброматоз 1-го типа, Нейрофиброматоз-Нунан синдром и синдром Легиуса;

3) пациенты с направляющим диагнозом «Кардиомиопатия».

Критерий невключения: отказ от участия в данном исследовании.

Критерии исключения:

1) отказ от проведения/невозможность проведения молекулярно-генетического исследования;

2) отсутствие признаков патологии сердечно-сосудистой системы.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 6.

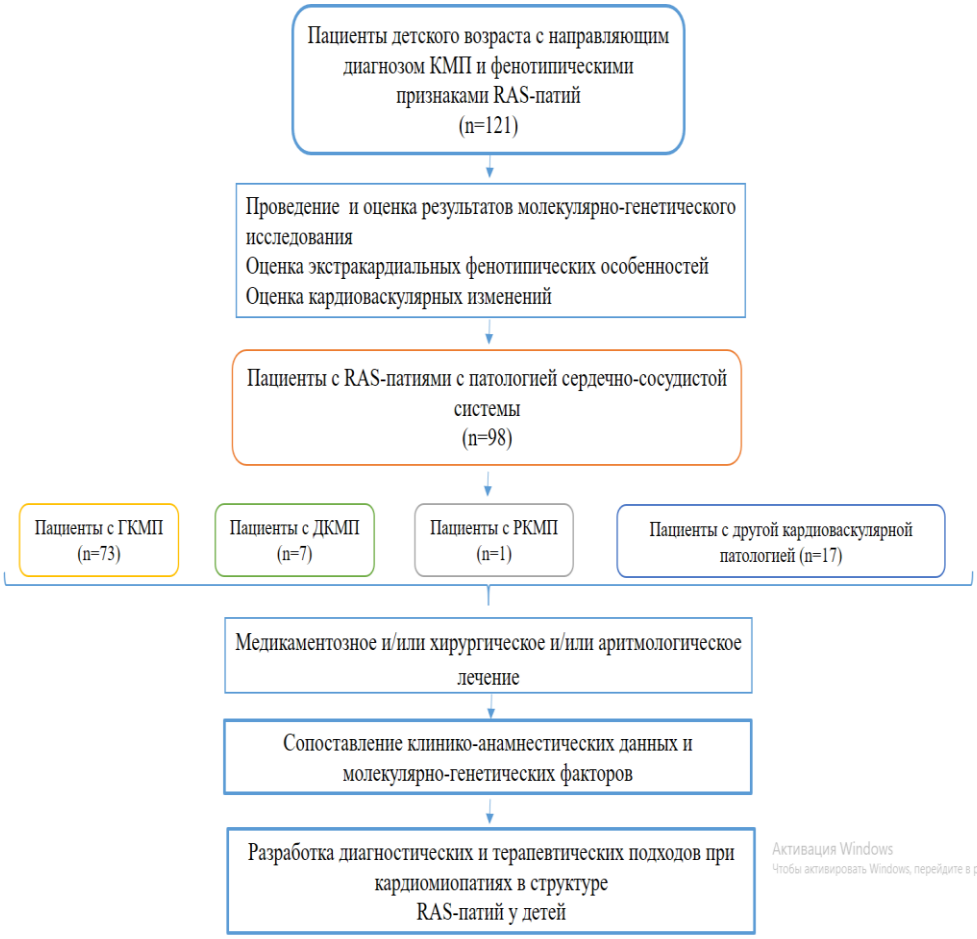


Рисунок 6 – Дизайн исследования

.

2.3 Методы исследования

Всем детям, вошедшим в исследование, обследование было проведено по единой схеме.

Оценивалось наличие жалоб со стороны пациента и его законного представителя (утомляемость, потливость, трудности при кормлении, одышку, кашель, боли и ощущение перебоев в работе сердца, синкопальные состояния, задержку роста, психо-речевого и моторного развития).

Анализ анамнеза жизни и развития заболевания, семейного анамнеза: наличие кардиомиопатии, врожденных пороков сердца и сосудов, нарушений сердечного ритма или внезапную смерть в семье, особенности течения беременности и наличие патологии в антенатальном периоде, возраст и клинические проявления в дебюте заболевания, результаты впервые проведенного ультразвукового исследования сердца, наличие сопутствующей экстракардиальной патологии, возраст на момент постановки диагноза, частоту инвазивных вмешательств (диагностических или лечебных), предшествующую терапию.

Изучение медицинской документации (выписные эпикризы, амбулаторные карты, протоколы проведенных исследований).

Физикальный осмотр включал оценку антропометрических показателей в соответствии со стандартами ВОЗ, путем расчета отклонения индивидуальных показателей SDS (Z-score) от среднего значения для данной популяции, деленного на стандартное отклонение среднего значения для массы тела, роста, где SDS = -2 соответствует 3-ей перцентили, SDS = 0 – 50-й перцентили, SDS = +2 – 97-й перцентили.

Проводилось уточнение состояния кожных покровов и видимых слизистых, аускультативной картины легких, подсчет частоты дыхательных движений (ЧДД), определение границ относительной тупости сердца, оценивались аускультативные характеристики сердца, частота сердечных сокращений (ЧСС), периферическая пульсация, уровень артериальное давление на верхних и нижних конечностях, пальпация печени и селезенки.

Все дети были осмотрены клиническим генетиком для оценки лицевых дисморфий и других особенностей фенотипа. По показаниям проводились консультации смежных специалистов. Диагноз из группы RAS-патий

рассматривался при наличии двух и более фенотипических признаков, представленных в Таблице 5.

Таблица 5 – Экстракардиальные признаки («красные флаги») RAS-патий, (адаптировано из Zenker M. (2016 г) [209])

Органы и системы	*Признаки*
Рост	Постнатальный низкий рост (SDS рост/возраст < 2 z-score)
Черепно-лицевые дисморфии	Гипертелоризм и/или антимонголоидный разрез глаз, макроцефалия, высокий лоб, выступающие лобные бугры, высокий рост волос на лбу, низкопосаженные, ротированные назад ушные раковины, короткая шея/шейные складки
Костная система	Широкая грудная клетка, воронкообразная грудная клетка, сколиоз
Развитие	Задержка моторного развития и/или психо-речевого развития, когнитивный дефицит
Лимфатическая система	Водянка плода, плевральный выпот, лимфатический отек
Мочеполовая система	Крипторхизм, врожденные аномалии почек
Аномалии эктодермы	Гиперкератоз, ихтиоз, надбровная ульэритема, гиперпигментация кожи, кудрявые, редкие и/или тонкие волосы, редкие брови, пятна цвета «кофе с молоком», миеломоноцитарные невусы
Органы зрения и слуха	Птоз/полуптоз, аномалии рефракции, ЧАДЗН, нистагм, тугоухость
Новообразования	Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, зернистоклеточные опухоли, эмбриональные рабдомиосаркомы, нейробластомы, астроцитомы

Углубленная оценка ССС проводилась на основе соответствующих клинических рекомендаций и диагностических критериев. Тяжесть ХСН у детей раннего возраста была определена с учетом клинических критериев в соответствии с классификацией, предложенной Н.А. Белоконь, у детей старшего возраста в соответствии с классификацией NYHA.

Лабораторно оценивался уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (иммунохимический анализ на приборе MiniVidas [bioMeriux, Франция]).

По стандартной методике были выполнены ЭКГ в 12 отведениях (прибор 2-канальный электрокардиограф Mortara ELI 350) и 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) было выполнено на приборе (трехканальный прибор Schiller AR4/Oxford Medilog), для оценки водителя ритма, патологических зубцов, длины интервалов, наличия нарушений проводимости сердца. Также

среднесуточная ЧСС, характер ритма, эклопическая активность. Суправентрикулярная и вентрикулярная эктопическая активность считалась значимой при наличии более 1000 экстрасистол за все время наблюдения.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Philips EPIQ7 (Philips, производство США) с секторными датчиками, работающими в диапазоне частот от 2 до 7 МГц, по принятым отечественным и зарубежным руководствам. Проводилась оценка анатомии сердца, функционирования атриовентрикулярных клапанов, клапана легочной артерии и аорты, с определением степени недостаточности согласно методикам оценки степени клапанной недостаточности; так же указывалось наличие передне-систолического движения передней створки митрального клапана (SAM-феномен); измерение конечно-диастолического размера (КДР, мм) полости ЛЖ, измерение конечно-диастолического (КДР, мм) размера полости правого желудочка (ПЖ), конечно-диастолической толщины межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и конечно-диастолической толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм), измеренные по короткой оси, передне-задний размер полости левого предсердия (ЛП, мм), размер полости правого предсердия (ПП, мм), ФВ по методу Simpson Biplane. Оценивалась толщина передней стенки ПЖ (ПСПЖ). По протоколу оценивался систолический градиент обструкции в выводных отделах желудочков и наличие диастолической дисфункции ЛЖ. Оценка показателей проводилась с учетом массо-ростовых параметров и площади поверхности тела с вычислением Z-факторов (Z-score) для основных структур сердца. В норме Z-score не превышает 2 допустимых отклонений от среднего значения.

Для верификации типа ремоделирования использовались общепринятые критерии:

1) ДКМП – систолическая дисфункция со снижением ФВ ЛЖ < 55%; КДР ЛЖ Z-score >2SD;

2) ГКМП – толщина миокарда Z-score >2 в одном или более сегментах. За незначительную гипертрофию были приняты значения Z-score от 2 до 4, умеренную – от 4 до 6, выраженную – больше 6 Z-score.

Асимметричность гипертрофии определяло утолщение одной из стенок более чем на 1,3. В зависимости от систолического градиента давления в выводных отделах желудочков выделяли следующие формы:

– необструктивная форма (ГД ВОЛЖ менее 30 мм рт. ст.);

– обструктивная форма (ГД ВОЛЖ более 30 мм рт. ст.);

– бивентрикулярная обструкция (ГД ВОЛЖ более 30 мм рт. ст. и ГД ВОПЖ более 20 мм рт. ст.);

Нами были определены 4 варианта изменения конечно-диастолической максимальной толщины МЖП при проведении контрольного эхокардиографического исследования через 24 месяца: увеличение от исходного более чем на 15% абсолютной толщины и z-score МЖП расценивалось как прогрессирование; уменьшение более чем на 15% абсолютной толщины и z-score МЖП – как абсолютная регрессия; уменьшение менее чем на 15% абсолютной толщины и более чем на 15% z-score МЖП – как относительная регрессия; отсутствие изменений/динамика менее 15% абсолютной толщины и z-score МЖП расценивалось как стабилизация параметров.

3. РКМП диагностировалась при наличии дилатации предсердий (Z-score >2), уменьшении КДР ЛЖ (Z-score <2), диастолической дисфункции миокарда ЛЖ по рестриктивному типу и отсутвиии гемодинамически значимой атриовентрикулярной регургитации;

4. НМ ЛЖ устанавливался в случае наличия двуслойной структуры миокарда ЛЖ из парастернальной позиции по короткой оси с соотношением толщины некомпактного слоя к компактному >2. В случае соотношения слоев <2 выставлялась ПТ ЛЖ. Оценивались трабекулы, визуализируемые во время диастолы и расположенные апикально по отношению к папиллярным мышцам, наличие межтрабекулярных пространств, сообщающихся с полостью ЛЖ.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в объеме: в 37 случаях методом высокопроизводительного секвенирования с применением панели из 419 генов (*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), разработанной в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России [15], в 46 случаях путем секвенирования клинического экзома, в 16 случаях путем секвенирования полного экзома и 12 детям исследование было выполнено методом секвенирования по Сэнгеру путем кодирующих и прилегающих интронных областей генов *PTPN11* и *HRAS*.

Для проведения молекулярно-генетического исследования осуществлялся забор 1–2 мл цельной венозной крови в пробирку-вакутейнер с антикоагулянтном ЭДТА, из которой затем выделялась геномная ДНК с помощью набора реактивов DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия) на автоматической станции QIAQUBE (QIAGEN, Германия). Элюция ДНК осуществлялась в 100 мкл воды без ДНКаз.

Качество и количество ДНК оценивали спектрофотометрически NanoPhotometer N60 (Implen, Германия), а также на флоуриметре нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen, США). Библиотеки для секвенирования были приготовлены при помощи набора KAPA HyperPlus Kit (Roche, США). После оценки качества и количества геномной ДНК проводили исследование методом высокопроизводительного секвенирования на платформе MiSeq (Illumina, США) с использованием химии V2 (500 циклов, парно-концевые чтения).

Найденные минорные варианты исследованных генов с папуляционной частотой менее 0,5% для рецессивных и менее 0,01% для доминантных болезней в

соответствии с информационной базой Exome Aggregation Consortium подвергались биоинформатическому анализу и валидации методом двунаправленного секвенирования по Сэнгеру с использованием набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США).

Биоинформатический анализ осуществлялся в соответствии рекомендациям GATK Best Practices (https://gatk.broadinstitute.org). Патогенность вариантов, не описанных ранее, определяли при помощи программы Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Франция) со встроенными программными модулями SIFT, PolyPhen HDIV, PolyPhen HVAR, Mutation Taster, FATHMM, CADD13, DANN, M-CAP, REVEL, а также с помощью руководства руководства по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека [14]. Оценку клинической значимости описанных генетических вариантов давали на основании описания в базе данных мутаций человека HGMD Professional [96].

Данные семейного анамнеза были доступны в 82 семьях (83,6% случаев). В 59 семьях получено согласие и проведена семейная сегрегация нуклеотидного варианта, обнаруженного у пробанда, в ДНК обоих родителей методом секвенирования по Сэнгеру, из них дополнительно в 5 случаях – в ДНК сибсов.

Пациенты, включенные в исследование, получали комплексную терапию в зависимости от типа ремоделирования миокарда и стадии ХСН в соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по лечению ХСН и стандартами ведения пациентов с КМП. Базисная фармакотерапия при наличии систолической дисфункции включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Для пациентов с гипертрофической КМП основу терапии составляли бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При сохраняющейся симптоматике ХСН дополнительно назначались диуретики (при отёчном синдроме), сердечные гликозиды (при снижении сократительной способности миокарда менее 40%), при наличии нарушений ритма и

проводимости использовались антиаритмические препараты, а при риске тромбообразования в полостях сердца – пероральные антиагреганты или антикоагулянты. Немедикаментозные методы включали контроль водно-солевого режима, ограничение физических нагрузок, вакцинацию, а при рефрактерной ХСН – рассматривался вопрос о кардиохирургическом лечении.

Для установления взаимосвязи между тяжестью патологии ССС у пациентов с RAS-патиями и генетическим вариантом за «истинную» конечную точку приняты случаи смерти, оперативного лечения ВПС или КМП и постановки имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора (ИКД), за «суррогатную» конечную точку приняты изменение тяжести ХСН и динамика максимальной толщины МЖП.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (ООО «Статтех», Россия). Стоит отметить, что для анализа ассоциаций между выявленной генетической причиной и клиническими характеристиками были отобраны генетические группы с численностью пациентов >2. Сопоставление генетических вариантов с исходами и наиболее частыми экстракардиальными проявлениями было проведено нами независимо от типа ремоделирования миокарда. Отсутствующие данные обрабатывали с помощью метода Complete Case Analysis, при котором строки, содержащие пропуски, исключали из набора данных.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и

процентных долей. 95%-е доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование мгновенного риска наступления события для рассматриваемого объекта в определенный момент времени (угрозы, hazard) и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Рассчитывались отношения рисков с 95%-ми доверительными интервалами (HR; 95% ДИ), оценивалась статистическая значимость влияния каждого предиктора.

Различия считали достоверными при величине $p < 0{,}050$. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

Глава 3 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАРДИОМИОПАТИЙ ПРИ RAS-ПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

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

Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре RAS-патий у детей // Детские болезни сердца и сосудов. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 297–303. – doi: 10.24022/1810-0686-2022-19-4-297-303.

Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Редкий случай синдрома Нунан, обусловленный биаллельными вариантами в гене *LZTR1* // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. – 2023. – Т. 4, № 3. – С. 120–129. – doi: 10.46563/2686-8997-2023-4-3-120-129

Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Сильнова И.В., Кондакова О.Б., Пушков А.А., Жанин И.С., Савостьянов К.В. Молекулярно-генетические и клинические характеристики патологии сердечно-сосудистой системы при RAS-патиях, обусловленных генетическими вариантами в гене *PTPN11* у 27 российских детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2025. Т. 104, № 4. С. 33-48. – DOI: 10.24110/0031-403X-2025-104-4-33-48

Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Давыдова Ю.И., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 19 российских пациентов с синдромом Нунан, обусловленным вариантами в гене *RAF1* // Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2025. Т. 6, № 2. С. 85-97. DOI: 10.46563/2686-8997-2025-6-2-85-97.

3.1 Характеристика выборки

В соответствии с критериями включения были отобраны 121 пациент в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев с направляющим диагнозом «Кардиомиопатия» и фенотипическими проявлениями RAS-патий.

Среди детей, отобранных ретроспективно, оказались 10 пациентов, биологический материал которых по разным причинам был недоступен для

проведения молекулярно-генетического исследования, в связи с чем, они были исключены из данной работы.

По результатам молекулярно-генетического исследования у 2 пациентов диагностирован синдром Вильямса, еще у 2 – синдром Беквида – Видемана, они были исключены из данной работы.

Из дальнейшего исследования также исключены 6 пациентов с генетически подтвержденными синдромами из группы RAS-патий, у которых при углубленной оценке поражение ССС не было подтверждено: 2 пациента с синдромом Нунан с множественными лентиго с патогенным вариантом *c.1492C>T, p.A498T* в гене *PTPN11*, 1 пациент с кардио-фацио-кожным синдромом с патогенным вариантом *c.389A>G, p.Y130C* в гене *MAP2K1* и 3 пациента с Нейрофиброматоз-Нунан синдромом с генетическими вариантами *c.2970_2972del, p.Met992del* и *c.655-2A>G* в гене *NF1*. С учетом оценки патогенности обнаруженных вариантов [14, 96] из дальнейшего исследования были исключены 3 ребенка: 1 – с доброкачественным вариантом *c.2371C>A, p.L791I* и 2 – с вероятно доброкачественными вариантами *c.20C>T, p.P7L* и *c.1720G>A, p.V574I* в гене *SOS1*.

Таким образом, окончательную выборку составили 98 пациентов (46 (46%) мальчики и 52 (54%) девочки) из 97 семей.

В Таблице 5 приведено распределение детей в зависимости от возраста выявления патологии ССС.

Таблица 5 – Возраст выявления патологии ССС у детей разных возрастных групп (n=98)

Возрастная группа	*Всего (%)*
Антенатально	11 (11,2%)
< 1 года	57 (58,2%)
1–3 года	16 (16,4%)
4–6 лет	11 (11,2%)
7–11 лет	2 (2%)
> 12 лет	1 (1%)

Медиана возраста на момент первого обращения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России составила 29 (17,5–53) месяцев. Медиана возраста выявления кардиологической патологии составила 0,1 (0,03–2) месяцев. У 68 (69,4%) пациентов изменения регистрировались антенатально или в первую неделю жизни. Наиболее часто поводом для проведения кардиологического обследования являлись аускультативный шум над областью сердца, тяжесть общего состояния после рождения или манифестация клинических признаков ХСН (Таблица 6).

Таблица 6 – Причины проведения кардиологического обследования у детей (n=98)

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

В совокупности антенатальная патология в анамнезе отмечалась у 47 (48%) пациентов. Помимо кардиомегалии или гипертрофии миокарда, частыми антенатальными особенностями являлись многоводие – 31 (31,6%), угроза прерывания беременности – 17 (17,3%), увеличение ТВП – 13 (13,3%), выраженный токсикоз – 11 (11,2%) и гестоз/преэклампсия – 9 (9,2%) случаев. На момент первого обращения симптомы ХСН имели 78 (79,5%) пациентов, из них у 34 (34,7%) отмечены признаки соответствующие стадии 2Б-3. Повышение лабораторного маркера ХСН NT-proBNP регистрировалось у 83 (84,6%) обследованных детей, медиана его уровня составила 578,3 (300–3696) пг/мл.

По результатам углубленного кардиологического обследования у 81 (82,6%) пациента диагностирован один из типов КМП (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Структура типов ремоделирования миокарда (n = 81)

В структуре ремоделирования преобладал гипертрофический тип, выявленный у 73 (90,1%) пациентов. Среди них обструктивная форма диагностирована у 46 (63%) детей, бивентрикулярная – у 20 (27,4%). Симметричная гипертрофия миокарда отмечалась у 39 (53,4%) обследованных, ассиметричная – у 34 (46,6%). По степени выраженности преобладала незначительная гипертрофия миокарда – 35 (48%) наблюдений, реже зарегистрирована умеренная 30 (41%) и выраженная 8 (11%).

Дилатационный тип ремоделирования был выявлен у 7 (8,7%) пациентов, в 4 случаях в сочетании с повышенной трабекулярностью миокарда левого желудочка. Рестриктивный тип ремоделирования выявлен у 1-го (1,2%) ребенка.

Сочетание одного из типов ремоделирования миокарда с ВПС отмечено у 47 (58%) пациентов, у трети из них – одномоментно присутствовали 2 и более. Общий спектр ВПС представлен в Таблице 7.

Среди пациентов с КМП наиболее часто регистрировались нарушения реполяризации – у 76 (93,8%), единичные желудочковые экстрасистолы выявлены у 40 (49,3%), наджелудочковые экстрасистолы – у 34 (42%). Неспецифическая внутрижелудочковая блокада отмечена в 34 (42%) случаев, высокий вольтаж комплекса QRS – в 28 (34,5%), «инфарктоподобные» изменения – в 13 (16%). У части пациентов диагностированы: феномен предвозбуждения желудочков (9; 11,1%), удлинение интервала QT (16; 19,7%), пароксизмальные

суправентрикулярные тахиаритмии (5; 6,2%) и эпизоды желудочковой тахикардии (2; 2,4%).

Таблица 7 – ВПС, выявленные у пациентов с одним из типов ремоделирования миокарда (n=81)

Нозологическая форма	*Всего (%)*
Стеноз клапана легочной артерии – дисплазия клапана	36 (44,4%) 22 (27,2%)
Дефект межпредсердной перегородки	14 (17,2%)
Дефект межжелудочковой перегородки	7 (8,6%)
Гипоплазия аорты	3 (3,7%)
Аномалии строения коронарных артерий	2 (2,5%)
Открытый артериальный проток	1 (1,2%)
Коарктация аорты	1 (1,2%)
Стеноз митрального клапана	1 (1,2%)
Аномалии строения атриовентрикулярных клапанов – дисплазия/миксоматоз митрального клапана – дисплазия/миксоматоз трикуспидального клапана – дисплазия/миксоматоз аортального клапана	41 (50,6%) 37 (45,7%) 5 (6,2%) 3 (3,7%)
Открытое овальное окно	19 (23,4%)

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

Экстракардиальные признаки присутствовали у всех пациентов, включенных в исследование, структура наиболее часто встречавшихся представлена на Рисунке 8.



Примечание – ЗМР – задержка моторного развития, ЗПРР – задержка психо-речевого развития

Рисунок 8 – Спектр наиболее частых экстракардиальных признаков (n = 98)

В результате молекулярно-генетического исследования были выявлены 61 патогенных, вероятно патогенных вариантов и вариантов с неизвестной патогенностью в 12 генах, мутации в которых были ранее описаны как причина RAS-патий (Рисунок 9).

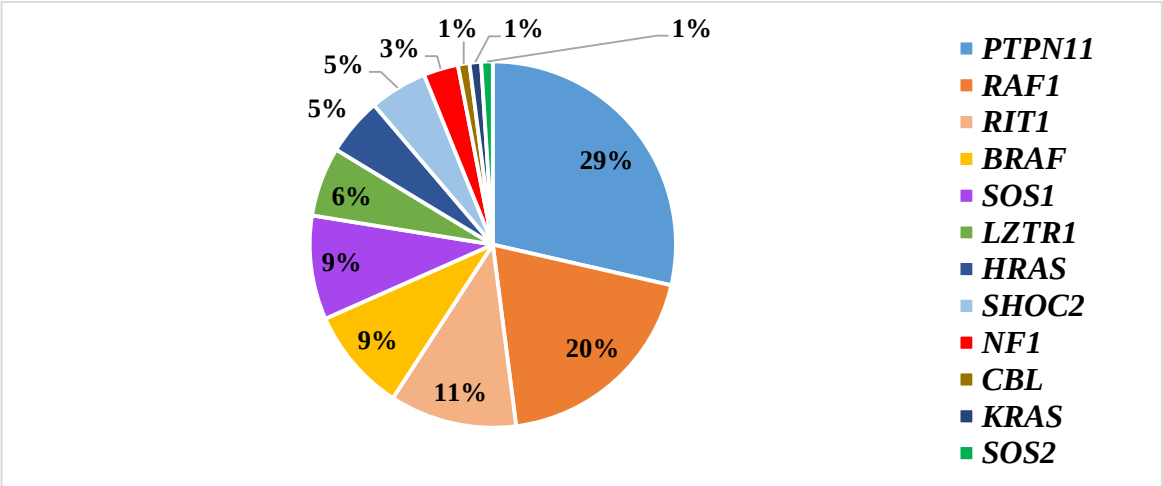


Рисунок 9 – Относительные частоты и спектр генов, содержащих каузальные варианты у 98 российских детей с RAS-патиями, сопровождающиеся поражением ССС

Наиболее частой причиной RAS-патий, сопровождающейся поражением ССС у российских детей, оказались варианты в гене *PTPN11*, которые были выявлены в

28 случаях (29%), в гене *RAF1* – в 19 случаях (20%), в генах *RIT1* – в 11 случаях (11%), нуклеотидные варианты в других генах встречались с долями менее 10%.

Из числа обнаруженных генетических вариантов 55 (90%) являлись миссенс-вариантами, 3 (4,8%) варианта приводили к делеции одной или нескольких аминокислот без сдвига рамки считывания и 1 (2,2%) – со сдвигом рамки считывания, 2 (3%) варианта нарушали канонический сайт сплайсинга. Соотношение различных типов генетических вариантов представлено на Рисунке 10.

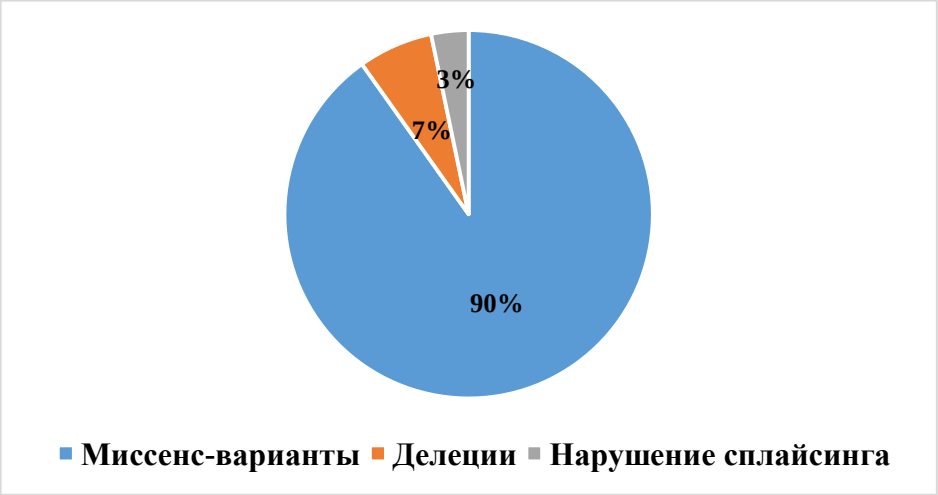


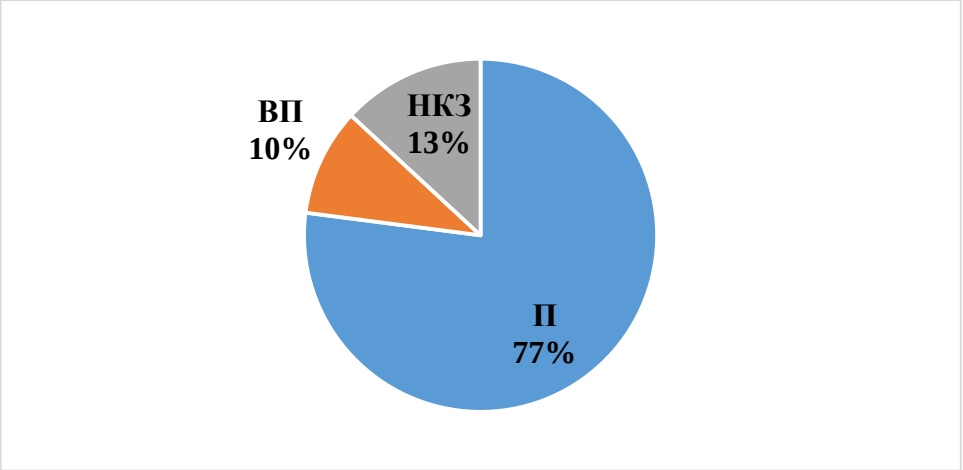
Рисунок 10 – Соотношение различных типов генетических вариантов, обнаруженных в генах пути RAS/MAPK, n = 61

Следует отметить, что 18 (29,5%) генетических вариантов ранее не были описаны в литературе.

Патогенность обнаруженных генетических вариантов оценивалась с помощью указанных биоинформатических ресурсов [14, 96]. Большинство обнаруженных генетических вариантов относились к патогенным или вероятно патогенным (53 [87%] вариантов), 8 (13%) были отнесены к вариантам неизвестного клинического значения (Рисунок 11).

При сопоставлении клинических проявлений с обнаруженной генетической причиной у 59-и (60,2%) пациентов установлен синдром Нунан, у 17-и (17,3%) пациентов – синдром Нунан с множественными лентиго, у 8-и (8,2%) пациентов – кардио-фацио-кожный синдром, по 5 (5,1% соответственно) случаев пришлось на синдром Костелло и Нунан-подобный синдром с потерей анагена волос, 3 (3,1%)

случая – на Нейрофиброматоз-синдром Нунан и 1-н (1,0%) – на Нунан-подобный синдром с наличием или без миеломоноцитарного синдрома.



Примечание – ВП – вероятно патогенный, НКЗ – вариант неизвестного клинического значения, П – патогенный вариант

Рисунок 11 – Соотношение различных типов генетических вариантов, обнаруженных в генах пути RAS/MAPK, n = 61

Для более подробного разбора далее будет приведено описание пациентов с разделением в зависимости от гена, содержащего каузальный вариант. Сопоставление сердечно-сосудистого и экстракардильного фенотипа пациентов с генетической причиной заболевания представлено в Приложении А.

3.2 Результаты молекулярно-генетического анализа и клиническая характеристика пациентов

3.2.1 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена PTPN11

В гене *PTPN11* было выявлено 15 различных миссенс-вариантов у 28 детей. Согласно российскому Руководству по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека [21], 14 являлись патогенными, а 1 – вариантом неизвестного клинического значения. 71,4% нуклеотидных вариантов выявлены в экзонах 3, 8, 12 и 13, кодирующих домен PTP.

Спектр и частоты выявленных нуклеотидных вариантов представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Спектр и частоты обнаруженных генетических вариантов гена *PTPN11 (NM_002834.5)*

Геномная координата	*Нуклеотидный вариант*	*Аминокислотный вариант*	*Экзон*	*SHP2 домен*	*Частота минорного аллеля, % (gnomAD v4.0.0)*	*Идентификатор варианта в dbSNP*	*Патогенность*	*Описание в литературе*	*Описание в HGMD*	*Абсолютное число наблюдений/относительные частоты (%)*
chr12:112488466	*c.1403C>T*	*p.T468M*	12	PTP	0,0005	rs121918457	П	PMID37056170 [86]	CM021672	6 (22,5)
chr12:112489104	*c.1528C>G*	*p.Q510E*	13	PTP	н/д	rs397507549	П	PMID36948385 [67]	CM055503	4 (14,3)
chr12:112477720	*c.923A>G*	*p.N308S*	8	PTP	н/д	rs121918455	П	PMID20718194 [62]	CM021135	3 (10,7)
chr12:112473023	*c.836A>C*	*p.Y279S*	7	PTP	н/д	rs121918456	П	PMID37692036 [43]	CM041069	2 (7,0)
chr12:112473023	*c.836A>G*	*p.Y279C*	7	PTP	н/д	rs121918456	П	PMID37692036 [190]	CM041069	2 (7,0)
chr12:112450362	*c.182A>G*	*p.D61G*	3	N-SH2	0,0003	rs121918461	П	PMID36927728 [114]	CM013415	2 (7,0)
chr12:112446385	*c.124A>G*	*p.T42A*	2	N-SH2	н/д	rs397507501	П	PMID37502916 [189]	CM021125	1 (3,5)
chr12:112450368	*c.188A>G*	*p.T63C*	3	N-SH2	0,00001	rs121918459	П	PMID12325025 [124]		1 (3,5)
chr12:112450394	*c.214G>T*	*p.A72S*	3	N-SH2	0,0001	rs121918453	П	PMID36949154 [193]	CM013418	1 (3,5)
chr12:112477719	*c.922A>G*	*p.N308D*	8	PTP	0,0007	rs28933386	П	PMID32054441 [199]	CM013422	1 (3,5)
chr12:112486476	*c.1226G>C*	*p.G409A*	11	PTP	0,003	rs201247699	НКЗ	PMID21548061 [68]	CM070248	1 (3,5)
chr12:112488454	*c.1391G>C*	*p.G464A*	12	PTP	н/д	rs121918469	П	PMID24935154 [206]	CM041070	1 (3,5)
chr12:112489069	*c.1493G>T*	*p.A498L*	12	PTP	н/д	rs397507542	П	PMID20301557 [79]		1 (3,5)
chr12:112489083	*c.1507G>A*	*p.G503R*	13	PTP	0	rs397507545	П	PMID37525886 [199]	CM032350	1 (3,5)
chr12:112489093	*c.1517A>C*	*p.Q506P*	13	PTP	н/д	rs397507548	П	PMID24628801 [154]	CM031338	1 (3,5)

Примечание – НКЗ – вариант неизвестного клинического значения, н/д – нет данных, П – патогенный

Семейный сегрегационный анализ был проведен в 16 из 28 семей (57,1%), из них в 13 (81,3%) случаях установлено, что варианты возникали de novo, в 3 (18,7%) – были унаследованы. В 2 случаях патогенные варианты выявлены у одного из родителей с классическим фенотипом синдрома Нунан с множественными лентиго (при вариантах *c.1403C>T, p.T468M* и *c.1528C>G, p.G510E*). Вариант *c.1226G>C, p.G409A* унаследован от соматически здоровой матери в сочетании с вариантами неизвестного клинического значения *c.5942C>T, p.T1981M* в гемизиготном состоянии в гене *DMD* и *c.2989G>A, p.A997T* в гетерозиготном состоянии в гене *SCN5A*.

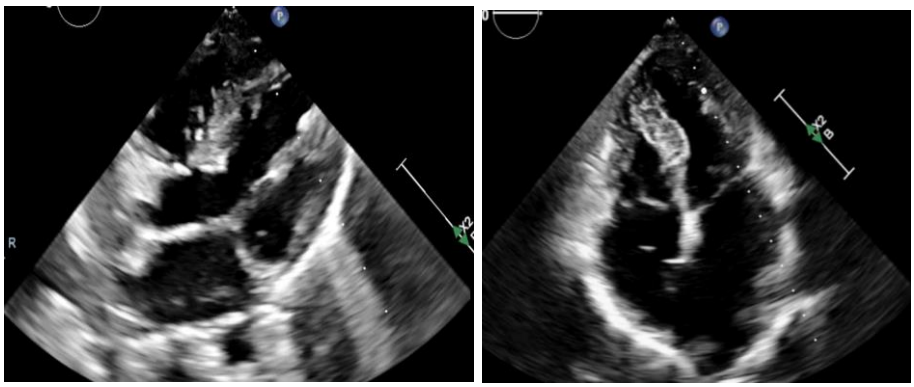
Пациенты с казуальными вариантами в экзонах 2, 3, 8 и 13 составили 1-ю подгруппу с синдромом Нунан (11 человек, 39,2%), с вариантами в экзонах 7, 12 и 13 – 2-ю подгруппу с синдромом Нунан с множественными лентиго (17 пациентов, 60,8%).

При анализе данных анамнеза установлено, что патология антенатального периода присутствовала у 36,4% пациентов с синдромом Нунан и 58,8% пациентов с синдромом Нунан с множественными лентиго (p = 0,440). Среди антенатальных отклонений наиболее часто регистрировались многоводие, гестационный сахарный диабет или кардиомегалия (по 17,8%), угроза прерывания беременности и увеличение ТВП (по 14,3%), пороки развития мочеполовой системы (10,7%), преэклампсия и гестоз (по 7,1%). Сравнительная характеристика экстракардиальной патологии на момент первого обращения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика экстракардиальной патологии у пациентов синдрома Нунан и синдрома Нунан с множественными лентиго

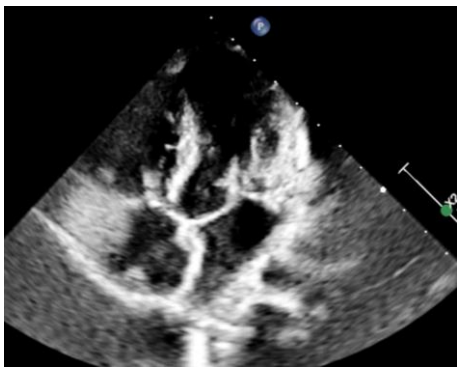
Экстракардиальная патология	*Синдром Нунан, n = 11*	*Синдром Нунан с множественными лентиго, n = 17*	*p*
Низкий рост	7 (63,6%)	4 (23,5%)	0,245
Макроцефалия	2 (18,2%)	0 (0,0%)	0,157
Выступающий лоб	6 (54,5%)	1 (5,8%)	0,009*
Широкий кончик носа	7 (63,6%)	11 (64,7%)	1,000
Гипертелоризм глаз	5 (44,4%)	10 (58,8%)	0,452
Антимонголоидный разрез глаз	9 (81,8%)	13 (76,4%)	1,000
Эпикант	7 (63,6%)	7 (41,1%)	0,440
Птоз/полуптоз	4 (36,4%)	3 (17,6%)	0,348
Деформация грудной клетки	10 (90,9%)	13 (76,6%)	0,618
Короткая шея	6 (54,5%)	9 (52,9%)	1,000
Низкопосаженные/ротированные ушные раковины	11 (100,0%)	11 (64,7%)	0,054
Диспластичные ушные раковины	7 (63,6%)	11 (64,7%)	1,000
Пятна цвета «кофе с молоком» / лентиго	1 (9,1%)	10 (58,8%)	0,008*
Гепатомегалия/спленомегалия	6 (54,5%)	5 (29,4%)	0,224
Гипотония	9 (81,8%)	7 (41,1%)	0,109
Задержка моторного развития	7 (63,6%)	2 (11,7%)	0,011*
Задержка психо-речевого развития	7 (63,6%)	8 (47,0%)	0,440
Когнитивный дефицит	8 (72,7%)	4 (23,5%)	0,022*
Позиционная деформация стоп	7 (63,6%)	3 (17,6%)	0,040*
Крипторхизм	6/7 (85,7%)	0 (0,0%)	0,015*
Нейросенсорная тугоухость	0 (0,0%)	4 (23,5%)	0,232
Лабораторные признаки миелодиспластического синдрома	3 (27,3%)	0 (0,0%)	0,056
Примечание * – значения статистически значимые (p < 0,05)			

При оценке параметров ЭХО-КГ у 82,1% диагностирован гипертрофический тип ремоделирования миокарда, у 3,5% –дилатационный, у 14,4% пациентов – изолированные ВПС. Гипертрофический тип ремоделирования миокарда присутствовал у 63,6% пациентов с синдромом Нунан и 94,1% пациентов с синдромом Нунан с множественными лентиго (p = 0,525) (Рисунки 12, 13).



Примечание – Модифицированная трехкамерная позиция. Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ, преимущественно перегородочных сегментов. Апикальная четырехкамерная позиция (4АС). Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ, деформация фиброзного кольца МК. Дилатация ЛП и его ушка. Аневризма межпредсердной перегородки

Рисунок 12 – Трансторакальная эхокардиография пациента с синдромом Нунан с множественными лентиго



Примечание – Апикальная четырехкамерная позиция (4АС). Гипертрофия миокарда ЛЖ, деформация фиброзного кольца, аномальное строение подклапанного аппарата МК

Рисунок 13 – Трансторакальная эхокардиография пациента с синдромом Нунан

У 65,2% пациентов гипертрофия миокарда сочеталась с различными ВПС, чаще – со стенозом клапна ЛА (43,4%). В 52,1% случаев отмечено сочетание с дисплазией или миксоматозом МК, в 43,4% – с ООО.

Гипертрофия миокарда носила преимущественно симметричный характер как при синдроме Нунан (71,4%), так и при синдроме Нунан с множественными

лентиго (56,2%) (p = 0,648). Статистически не различалась в группах вовлеченность в общий процесс миокарда ПЖ: 28,6% при синдроме Нунан и 37,5% при синдроме Нунан с множественными лентиго.

Гипертрофия миокарда МЖП при синдроме Нунан преимущественно была умеренной (71,4%), реже (28,6%) – незначительной. При синдроме Нунан с множественными лентиго в половине случаев гипертрофия миокарда расценена как умеренная, реже как выраженная или незначительная (по 25%).

Уменьшение полости ЛЖ выявлено 42,9% детей с синдромом Нунан и 50% с синдромом Нунан с множественными лентиго (p = 1,000).

Статистически не различалась между группами частота формирования диастолической дисфункции миокарда: 42,8% при синдроме Нунан и 25% при синдроме Нунан с множественными лентиго (p = 0,630).

Практически с одинаковой частотой в обоих группах регистрировалась дилатация полости ЛП (57,1% с синдромом Нунан и 56,2% с синдромом Нунан с множественными лентиго; p = 1,000). Дилатация ПП присутствовала с большинства пациентов с синдромом Нунан (85,7%), и только у 31,2% с синдромом Нунан с множественными лентиго (p = 0,063).

Гемодинамически значимая недостаточность МК, соответствующая 2-4 степени, выявлена у половины пациентов с синдромом Нунан с множественными лентиго и только у 14,2% обследованных с синдромом Нунан (p = 0,381).

У пациентов с синдромом Нунан с множественными лентиго при вариантах в экзонах 7 и 13 гипертрофия миокарда была более выраженной (Me МЖП 15,1 мм (11–16), z-score 5,78 (4,5–5,7) и Me МЖП 14 (10,1–15,1) z-score 5,35 (3,7–7)), а обструкция ВОЛЖ регистрировалась чаще (100%, 3 пациента и 80%, 4 пациента) в сравнении с пациентами с вариантами в экзоне 12 (Me МЖП 11,5 [8,6–13,5], z-score 4,7 [2,5–5,17]; 42,9%, 3 пациента), хотя статистически значимых различий выявить не удалось (p = 0,527; p = 0,472; p = 0,158).

Медиана уровня биохимического маркера NT-proBNP составила 578,3 (367,3 – 1979,5) пг/мл при синдроме Нунан и 2093 пг/мл (445,2–13788) при синдроме Нунан с множественными лентиго (p = 0,378). Среди пациентов с

синдромом Нунан с множественными лентиго наиболее высокие значения NT-proBNP зафиксированы при вариантах в экзонах 7 (Me 8275 [5954,5 – 35386,5] пг/мл) и 13 (Me 6417 [2093–20879] пг/мл) в сравнении с 12-м экзоном (Me 445,2 [323,1–1337,6] пг/мл] (p = 0,046).

При анализе результатов электрокардиографического исследования у всех пациентов с гипертрофическим типом были выявлены нарушения реполяризации, другими частыми признаками были: СВЭС (45%) и ЖЭС (39,1%), в том числе высоких градаций по Lown (33,3%), удлинение интервала QT (21,7%), неспецифическая внутрижелудочковая блокада (39,1%), «инфарктоподобные» изменения (17,3%). Феномен предвозбуждения желудочков регистрировался только в подгруппе пациентов с синдромом Нунан с множественными лентиго (31,25%).

Дилатационный тип ремоделирования диагностирован при увеличении размеров левых камер сердца (ЛП 38×37 мм, z-score 3,76, КДР ЛЖ 51 мм, z-score 2,17) и снижении сократительной способности ЛЖ (ФВ 35% по Simpson), в данном случае присутствовало сочетание ремоделирования миокарда с повышенной трабекулярностью ЛЖ (соотношение некомпактного слоя к компактному 2,14). Уровень NT-proBNP составил 4808 пг/мл. При проведении электрокардиографических исследований у пациента были выявлены признаки перегрузки ПП, неполная блокада правой и левой ножек пучка Гисса (НБПНПГ, НБЛНПГ), пробежка суправентрикулярной тахикардии (СВТ) из 5 комплексов с ЧСС 146–182 уд/мин и 4 пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ) из 5 комплексов с ЧСС 194 уд/мин.

3.2.2 Клиническая и молекулярно--генетическая характеристика пациентов с вариантами гена RAF1

В гене *RAF1* было обнаружено 5 патогенных и 1 вероятно патогенный генетические варианты. По механизму действия, 4 из них являются миссенс-вариантами и две делециями. Все генетические варианты были выявлены в экзоне 7. Нуклеотидный вариант *c.770C>T*, приводящий к аминокислотному варианту

p.S257L был выявлен у 10 пациентов, что составило 52,3% пациентов с вариантами гена *RAF1* и 10,3% от общего числа пациентов. Выявленные генетические варианты, их локализация, и известные ссылки на информацию в базе данных представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Спектр и частоты обнаруженных нуклеотидных вариантов гена *RAF1* (NM_002880.4)

Геномная координата	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Экзон	Частота минорного аллеля, %	Идентификатор варианта в dbSNP	Патогенность	Описание в литературе	Описание в HGMD	Абсолютное число наблюдений/относительные частоты (%)
chr3-12604193	*c.731_778del*	*p.S244_S259del*	*7*	н/д	нет в dbSNP	П (PS2 PM2, PP4, PM4)	нет описания	нет в HGMD	*1 (5,3)*
chr3-12604195	*c.741_776del*	*p.E248_S259del*	*7*	н/д	нет в dbSNP	ВП (PM2 PM6 PM4 PP4)	нет описания	нет в HGMD	*1 (5,3)*
chr3:12604200	*c.770C>T*	*p.S257L*	*7*	н/д	rs80338796	П	PMID38824260 [78]	CM073301	*10 (52,3)*
chr3:12604189	*c.781C>T*	*p.P261S*	*7*	н/д	rs121434594	П	PMID38205249 [50]	CM073293	*3 (15,9)*
chr3:12604184	*c.786T>G*	*p.N262K*	*7*	н/д	нет в dbSNP	П (PS1, PM1, PM2, PP4, PP5)	PMID30732632 [46]	нет в HGMD	*1 (5,3)*
chr3:12604182	*c.788T>G*	*p.V263G*	*7*	н/д	rs397516830	П	PMID38205249 [50], PMID31145547 [159]	нет в HGMD	*3 (15,9)*

Примечание – ВП – вероятно патогенный, н/д – нет данных, П – патогенный

В данной группе 47,4% составили мальчики, а 52,6% – девочки. Семейный сегрегационный анализ был осуществлён в 10 из 19 семей (52,3%), в 1 (10%) случае подтвержден семейный характер передачи у пациента с вариантом *c.781C>T, p.P261S*. В данном случае установлена передача от отца с клиническими проявлениями RAS-патии и ДМЖП, хирургически скорректированным в первый год жизни. При семейном сегрегационном анализе аналогичный вариант выявлен у старшего сибса также с экстракардиальными признаками RAS-патии и ГКМП.

У 52,6% пациентов присутствовали различные сочетания антенатальной патологии (Рисунок 14).

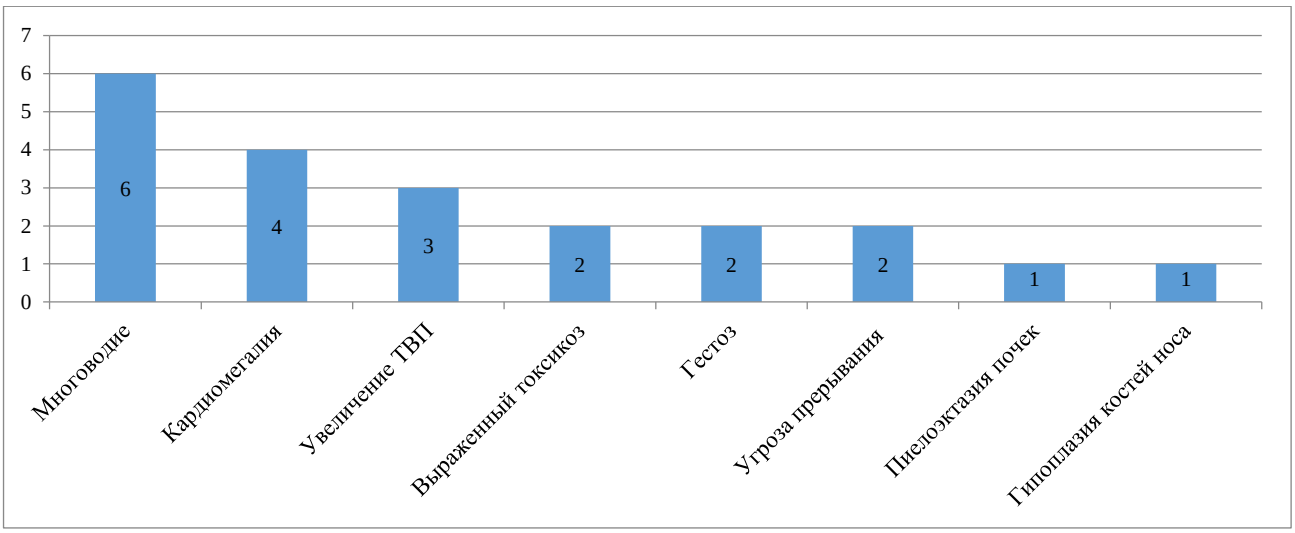


Рисунок 14 – Спектр патологии антенатального периода у пациентов с вариантами гена *RAF1*

Со стороны плода отмечались кардиомегалия (21,0%), увеличение ТВП (15,8%), расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почек и гипоплазия костей носа (по 5,2%). В 31,6% случаев отмечено наличие многоводия, другими частыми особенностями являлись выраженный токсикоз, гестоз и угроза прерывания (по 10,4%).

При первичном обследовании наиболее частыми черепно-лицевыми дисморфиями были короткая шея (89,4%) с крыловидными складками (15,7%), выступающие лобные бугры, антимонголоидный разрез глаз (84,2%), деформация грудной клетки (78,9%), макроцефалия (73,6%), низко посаженные и ротированные ушные раковины, эпикант (68,4%), высокий лоб, птоз/полуптоз (47,3%), длинный фильтр (36,8%). Необходимо отметить, что только у пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* (50%) отмечена тугоподвижность крупных дистальных суставов конечностей за счет укорочения сухожилий. У 84,2% детей рост был низкий, медиана z-score роста составила -2,39 (-3,73; -1,8). Наиболее частые особенности фенотипа представлены на Рисунке 15.

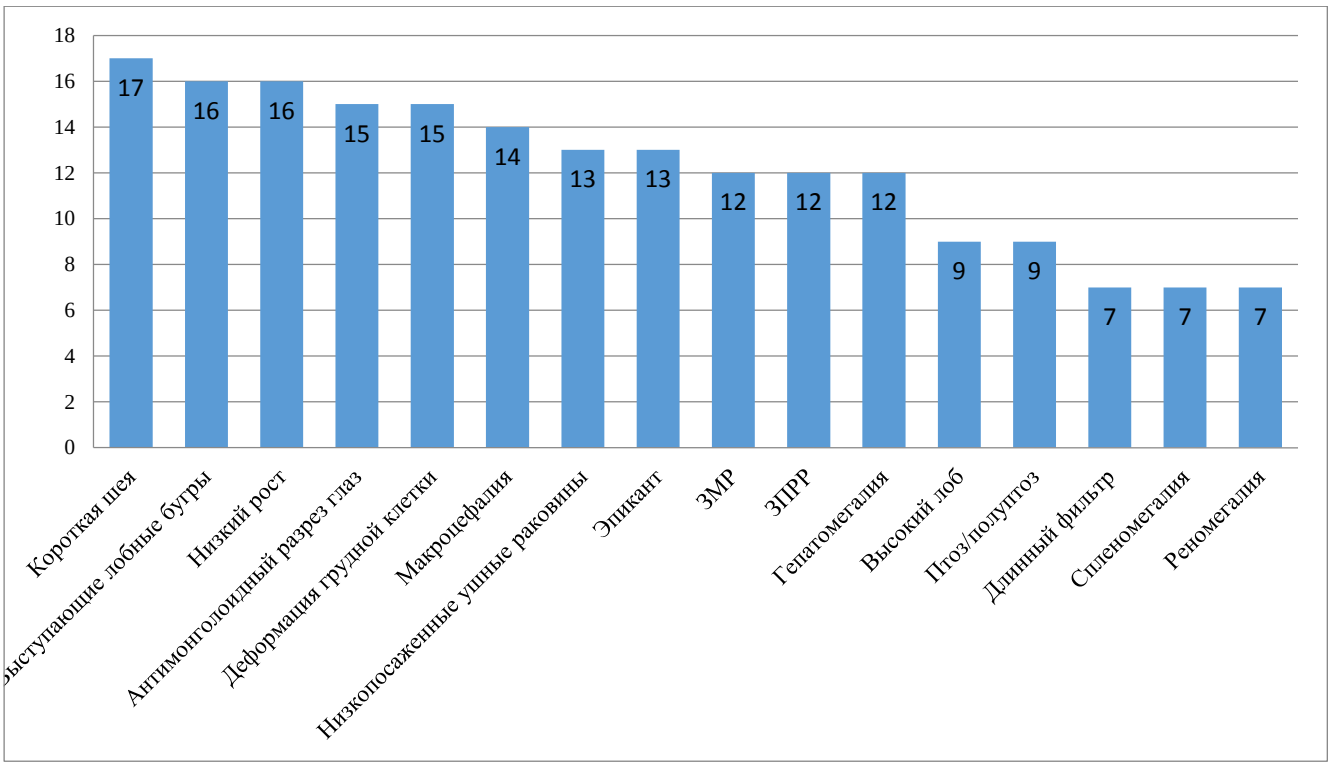
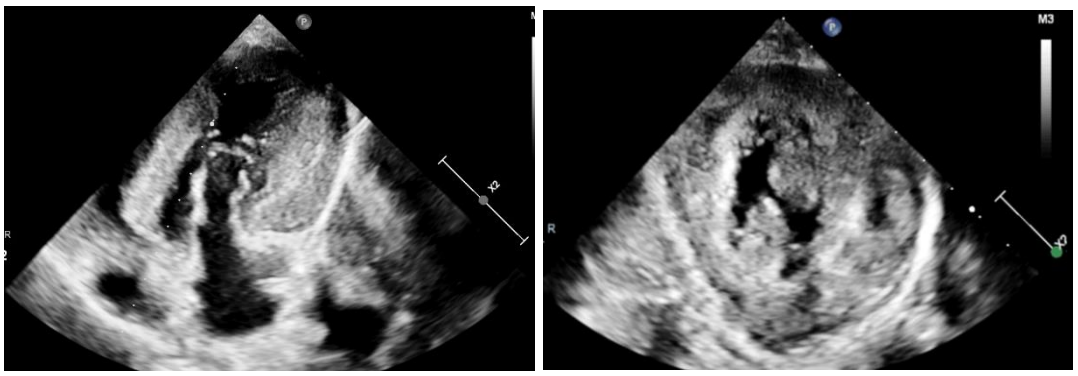


Рисунок 15 – Спектр экстракардиальных проявлений у пациентов с вариантами гена *RAF1*

Другими частыми сопутствующими аномалиями были увеличение размеров/признаки кистозной дисплазии почек (36,8%), гепато- или спленомегалия (63,1% и 36,8%), пупочные грыжи (21,0%) и у пациентов мужского пола – крипторхизм (7 из 9, 77,7%). В 31,5% случаев были отмечены признаки белково-энергетической недостаточности и трудности при кормлении, в 10,5% потребовавшие постановки назогастрального зонда в первый год жизни.

При оценке параметров ЭХО-КГ у всех пациентов был диагностирован гипертрофический тип ремоделирования миокарда (Рисунок 16), в 78,9% случаях в комбинации с ВПС. Наиболее часто гипертрофия миокарда сочеталась с дисплазией/миксоматозными изменениями клапанного аппарата МК (78,9%), ТК (21%) или аортального клапана (10,5%), со стенозом и дисплазией клапана ЛА (47,3%). Кроме того, у 26,3% пациентов было визуализировано ООО.



Примечание – Апикальная четырехкамерная позиция (4АС). Гипертрофия миокарда ЛЖ, деформация фиброзного кольца, аномальное строение подклапанного аппарата МК, створки МК удлинены, утолщены. Парастернальная позиция, короткая ось ЛЖ (PSAX) на уровне средних сегментов. Структура миокарда неоднородная. Полость левого желудочка уменьшена

Рисунок 16 – Трансторакальная эхокардиография

У 63,1% пациентов гипертрофия миокарда имела симметричный характер, у 36,9% пациентов – асимметричный. Для данной подгруппы было характерно частое вовлечение в процесс ПЖ (36,9%) детей.

Обструкция выходных трактов желудочков отмечена у подавляющего большинства пациентов (89,4%), из них у 21% детей зафиксированы признаки обструкции выходных трактов обоих желудочков, у 42,1% помимо обструкции выводного тракта выявлена обструкция и в медиальном сегменте ЛЖ. У 52,6% пациентов значения ГД ВОЛЖ составили более 50 мм рт. ст. при первичной оценке.

У 68,4% детей выявлено уменьшение полости ЛЖ, нарушение диастолической функции по первому типу также присутствовало у 73,6% пациентов. Сократительная способность у всех пациентов была выше нормы.

Увеличение полости ЛП выявлено у 84,2% пациентов, у 68,4% в сочетании с увеличением полости ПП. Гемодинамически значимая НМК, соответствующая 2-3-й степени, присутствовало у 31,5% детей, НТК – у 15,7%.

При сравнении выраженности гипертрофии миокарда у пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* в сравнении с другими генетическими вариантами статистически значимой разницы получено не было (Me МЖП 11,22 [8,5–13,1] мм, z-score 4,6 [4,03–6,07]; ЗСЛЖ 6,42 [5,4–12,86] мм, z-score 3,82 [2,34–6,37]; ПСПЖ 3,95 [3,55–5,75] мм в сравнении с Me МЖП 12,0 [10,9–14,0], z-score 4 [3,12–4,4]; ЗСЛЖ 8 [6,94–10] мм, z-score 2,55 [1,7–3,23]; ПСПЖ 3,3 [3–4] мм).

Медиана уровня NT-proBNP в данной подгруппе соответствовала 3376 (1512–8441) пг/мл. Статистически более высокие значения отмечены у пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* (8441,0 [3688,0–15815,7] против 1465,0 [500,0–3106,0]; p = 0,003). По результатам обследований гипертрофия миокарда у большинства пациентов была оценена как незначительная, у 42,1% – как умеренная, у 10,5% – как выраженная.

По данным электрокардиографического исследования у всех пациентов были выявлены выраженные нарушения реполяризации (100%), такие как высокий вольтаж комплекса QRS (52,6%), «инфарктоподобные» изменения (36,8%), патологический зубец Q (31,5%), патологический зубец R (47,3%), элевация или депрессия сегмента ST (36,8%). У всех пациентов также присутствовали различные вариации нарушений проводимости. Нарушения ритма сердца представлены единичной СВЭС (47,3%) и ЖЭС (36,8%), пробежки суправентрикулярной тахикардии (СВТ) (21%).

3.2.3 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена RIT1

Все перечисленные генетические варианты были выявлены в гетерозиготном состоянии. 70% выявленных генетических вариантов локализованы в кластерной области экзона 5, кодирующего область переключателя II. Наиболее частым вариантом, обнаруженным у 3 из 11 пациентов (27,3%), в данной подгруппе является миссенс-вариант с.*284G>C, p.G95A*. В группе детей с генетическими вариантами гена *RIT1* девочки (63,6%, 7 пациентов) превалировали над мальчиками (36,4%, 4 пациента).

В совокупности, сегрегационный семейный скрининг был проведен 60% семьях, из них в 83,3% случаях было продемонстрировано возникновение de novo. При ранее не описанном варианте *c.251C>G, p.A84G* установлено наследование от матери без экстракардиальных признаков RAS-патии, но с ассиметричной гипертрофией миокарда (МЖП 15 мм, ЗСЛЖ 10 мм), аналогичный вариант был обнаружен у младшего сибса с ГКМП.

В гене *RIT1* было обнаружено 8 различных генетических вариантов у 11 пациентов. Описание выявленных генетических вариантов представлено в Таблице 11.

Таблица 11 – Спектр, частоты и описание генетических вариантов гена *RIT1* (NM_006912.6)

Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон/интрон	Частота минорного аллеля, % (gnomAD v4.0.0)	Патогенность	Идентификатор варианта в dbSNP	Описание в HGMD	Описание в литературе	Абсолютное число наблюдений/относительные частоты (%)
chr1: 155910501	*c.112A>G*	*p.T38A*	3	н/д	П (PS2 PM2, PM5, PP2, PP3, PP4)	rs1557962699	нет описания	нет описания	1 (9,1%)
chr1: 155910449	*c.214+1G>A*	–	i3	н/д	П (PVS1, PM2, PP4)	нет в dbSNP	нет описания	нет описания	1 (9,1%)
chr1: 155904738	*c.230C>G*	*p.A77G*	4	н/д	П	нет в dbSNP	нет описания	PMID:27101134 [107]; PMID: 26757980 [42]	1 (9,1%)
chr1: 155904498	*c.242A>G*	*p.E81G*	5	н/д	П	rs869025193	CM136414	PMID36160792 [42]	1 (9,1%)
chr1: 155904494	*c.246T>A*	*p.P82L*	5	0.0001	П	rs730881014	CM136416	PMID31047013 [20]	1 (9,1%)
chr1: 155904489	*c.251C>G*	*p.A84G*	5	н/д	ВП (PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP4)	нет в dbSNP	нет описания	нет описания	2 (18,1%)
chr1: 55904456	*c.284G>C*	*p.G95A*	5	0.0002	П	rs672601335	CM136420	PMID25959749 [104]	3 (27,3%)
chr1: 155904470	*c.270G>A*	*p.M90I*	5	н/д	П	rs483352822	CM136419	PMID25959749 [104]	1 (9,1%)

Примечание – ВП – вероятно патогенный, н/д – нет данных, П – патогенный

Антенатальные аномалии были зарегистрированы у 45,5% пациентов и представлены многоводием (27,3%), утолщением плаценты, увеличение ТВП, расширением ЧЛС в сочетании с подозрением на ВПС (по 9,1%) (Рисунок 17).

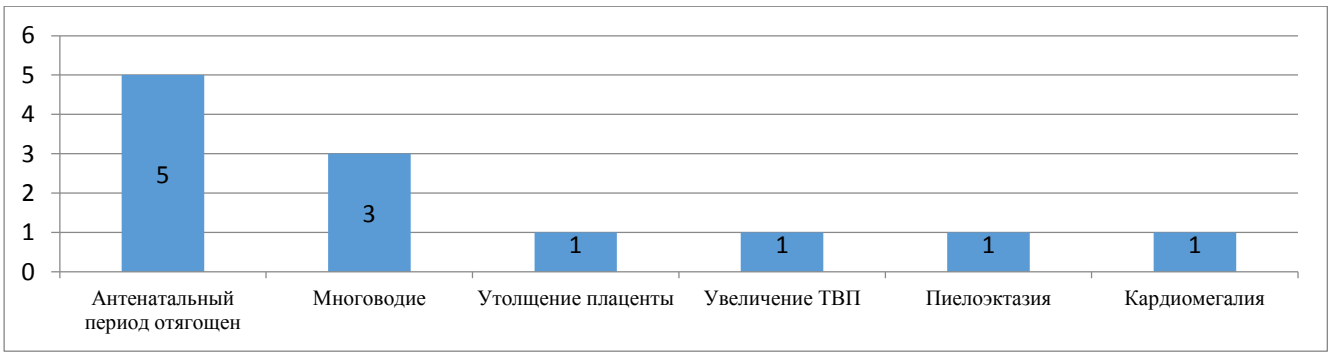


Рисунок 17 – Спектр патологии антенатального периода у пациентов с вариантами гена *RIT1*.

При физикальном обследовании у всех пациентов были отмечены «мягкие» комбинации характерных фенотипических особенностей: короткая шея (54,6%) с крыловидными складками (9,1%), широкое переносье, деформация грудной клетки (36,4%), антимонголоидный/монголоидный разрез (45,5%) или гипертелоризм глаз (27,3%), эпикант (18,2%), экзофтальм (9,1%), диспластичные (54,6%), низкорасположенные (36,4%) ушные раковины. На Рисунке 18 представлен спектр наиболее частых экстракардиальных признаков.

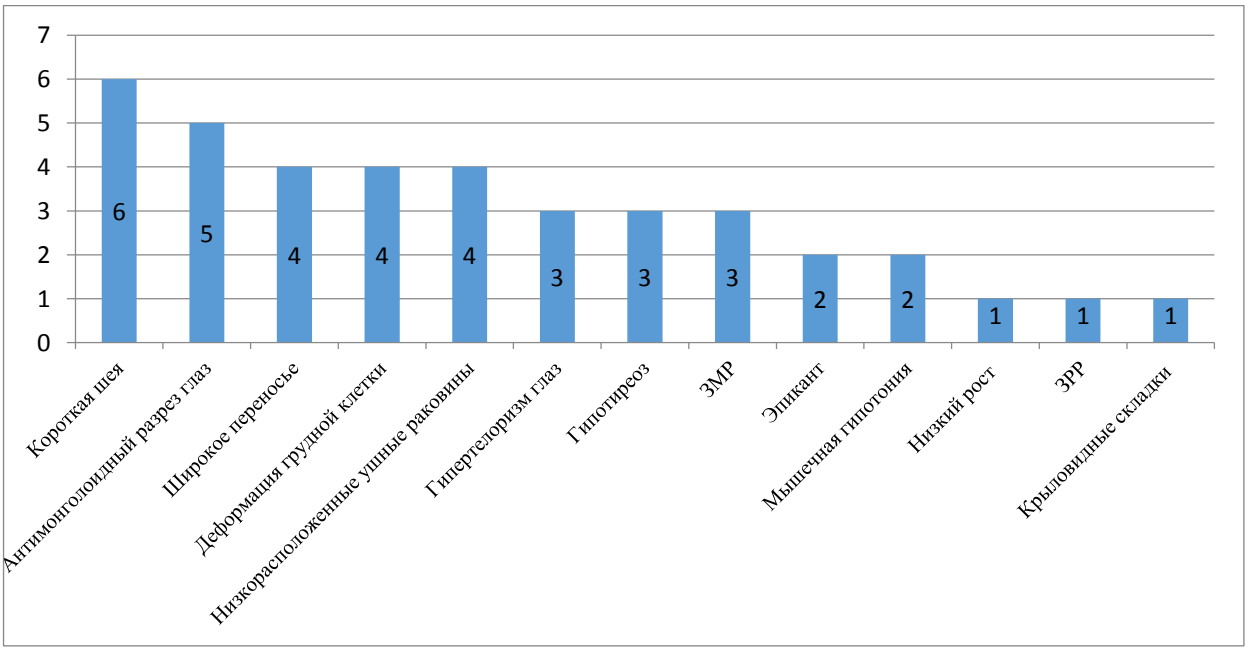
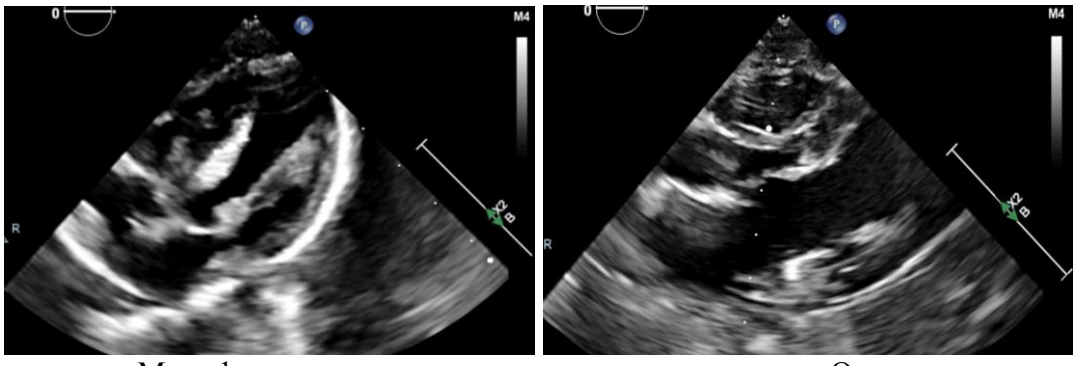


Рисунок 18 – Спектр экстракардиальных проявлений у пациентов с вариантами гена *RIT*

Значение медианы SDS роста на момент первого обращения составило 0,18 (-0,93 – 0,91), лишь один пациент имел низкий рост (SDS -2,2).

ЗМР наблюдалась в 27,3% случаев и в 18,2% случаях сочеталась с мышечной гипотонией. ЗРР регистрировалась у 9,1% пациента. Также в данной подгруппе пациентов в 27,3% случаях присутствовали клинико-лабораторные признаки гипотиреоза.

При эхокардиографическом обследовании у всех пациентов (100%) был подтвержден гипертрофический тип ремоделирования миокарда (Рисунок 19). У 63,7% отмечено сочетание ремоделирования миокарда с ВПС. Среди ВПС чаще других встречался стеноз клапана ЛА (36,4%). У 18,2% детей степень стеноза клапана ЛА расценена как умеренная, по 9,1% – выраженная и тяжелая. На втором месте по частоте встречаемости ВПС у пациентов в данной подгруппе находятся септальные дефекты (27,3%), в единичных случаях (9,1%) присутствовали стеноз МК, аномалии строения МК, аномалия коронарных артерии и гипоплазия перешейка аорты.



Примечание – Модифицированная трехкамерная позиция. Определяется умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ, преимущественно перегородочных сегментов, асимметрия толщины. Парастернальная позиция (PLAX). Умеренная гипертрофия миокарда преимущественно перегородочных сегментов, асимметрия толщины миокарда ЛЖ, митрально-септальный контакт

Рисунок 19 – Трансторакальная эхокардиография

Медиана уровня NT-proBNP составила 340 (131,9–488,4) пг/мл.

Выраженная гипертрофия миокарда МЖП выявлена у пациента с вариантом *c.321G>A, p.M107I*, у остальных 90,9% обследованных степень гипертрофии миокарда расценена как незначительная. У большинства больных (54,6%) отмечена асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, в 36,4% случаях – с изолированным утолщением МЖП. Только у детей с выраженным и тяжелым стенозом клапана ЛА отмечена гипертрофия ПЖ. Преобладала необструктивная

форма гипертрофии (72,7%). У 27,3% детей выявлено уменьшение полости ЛЖ, из них в 18,2% случаях в сочетании с уменьшением полости ПЖ. У всех пациентов (100%) сформировалась гиперкинетическая функция ЛЖ, нарушение диастолической функции по псевдонормальному типу отмечено у 18,2% детей. Гемодинамически значимой НМК выявлено не было. Электрокардиографические изменения были менее выражены по сравнению с пациентами из других подгрупп и представлены преимущественно нарушениями проведения: НБПНПГ (27,3%), блокада передней ветви ЛНПГ (18,2%), замедление внутрипредсердного проведения (9,1%) и внутрижелудочкового проведения (36,4%). Нарушения ритма сердца были выявлены у 36,4% детей в виде единичной СВЭС и ЖЭС, у 18,2% представлены синусовой тахикардией или синусовой брадикардией.

3.2.4 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена BRAF

У 9 неродственных пациентов выявлены 9 генетических вариантов в гене *BRAF*: 8 патогенных и 1 вариант неизвестного клинического значения. По механизму действия все нуклеотидные варианты являлись миссенс-вариантами, 44,4% локализованы в консервативной области 3 (CD3) экзона 12.

Было установлено, что ранее неописанный вариант *c.928A>G, p.T310A* в сочетании с вероятно патогенным вариантом *c.4894G>A, p.A1632T* экзоне 34 гена *MYH7* (OMIM 160760) и вариантом противоречивой патогенности *c.1349C>T , p.P450L* в экзоне 11-го гена *DSP* (OMIM 125647) (мутации в данных генах описаны у пациентов с различными типами КМП) были унаследованы от фенотипически здоровой матери. Патогенный вариант *c.1495A>G, p.K499E* был унаследован от фенотипически здорового отца, в остальных случаях подтвержден характер возникновения *de novo.*

Выявленные генетические варианты, их описание в литературе представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Спектр и частоты обнаруженных генетических вариантов гена *BRAF (NM_004333.6)*

Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля, % (gnomAD v4.0.0)	Идентификатор варианта в dbSNP	Патогенность	Описание в HGMD	Описание в литературе	Абсолютное число наблюдений/относительные частоты (%)
chr7: 140801502	*c.770A>G*	*p.Q257R*	6	0,0001	rs180177035	П	CM060874	PMID37697378 [157]	1 (11,1)
chr7: 140800414	*c.928A>G*	*p.T310A*	7	н/д	нет в dbSNP	НКЗ (PM2, PP2, PP4)	нет в HGMD	нет описания	1 (11,1)
chr7: 140781602	*c.1406G>A*	*p.G469E*	11	0	rs121913355	П	CM060876	PMID37771077 [141]	1 (11,1)
chr7: 140778054	*c.1454T>C*	*p.L485S*	12	0,0002	rs397507475	П	CM086782	PMID20395089 [17]	1 (11,1)
chr7: 140778013	*c.1495A>G*	*p.K499E*	12	н/д	rs180177037	П	CM060873	PMID18456719 [143]	1 (11,1)
chr7: 140778006	*c.1502A>G*	*p.E501G*	12	н/д	rs180177039	П	CM150460	PMID37697378 [157]	1 (11,1)
chr7: 140778053	*c.1455G>T*	*p.L785F*	12	н/д	rs180177036	П	CM171343	PMID37407549 [51]	1 (11,1)
chr7: 140801502	*c.1741A>G*	*p.N581D*	14	н/д	rs180177040	П	CM172480	PMID28783719 [202]	1 (11,1)
chr7: 140753352	*c.1783T>C*	*p.F595L*	15	н/д	rs794729219	П	CM150461	PMID26582644 [180]	1 (11,1)

Примечание – ВП – вероятно патогенный, н/д – нет данных, П – патогенный

Среди данной когорты пациентов не было выявлено значимых различий по полу (4 мальчика, 44,4%). У всех пациентов (100%) антенатальный период был отягощен (Рисунок 20).

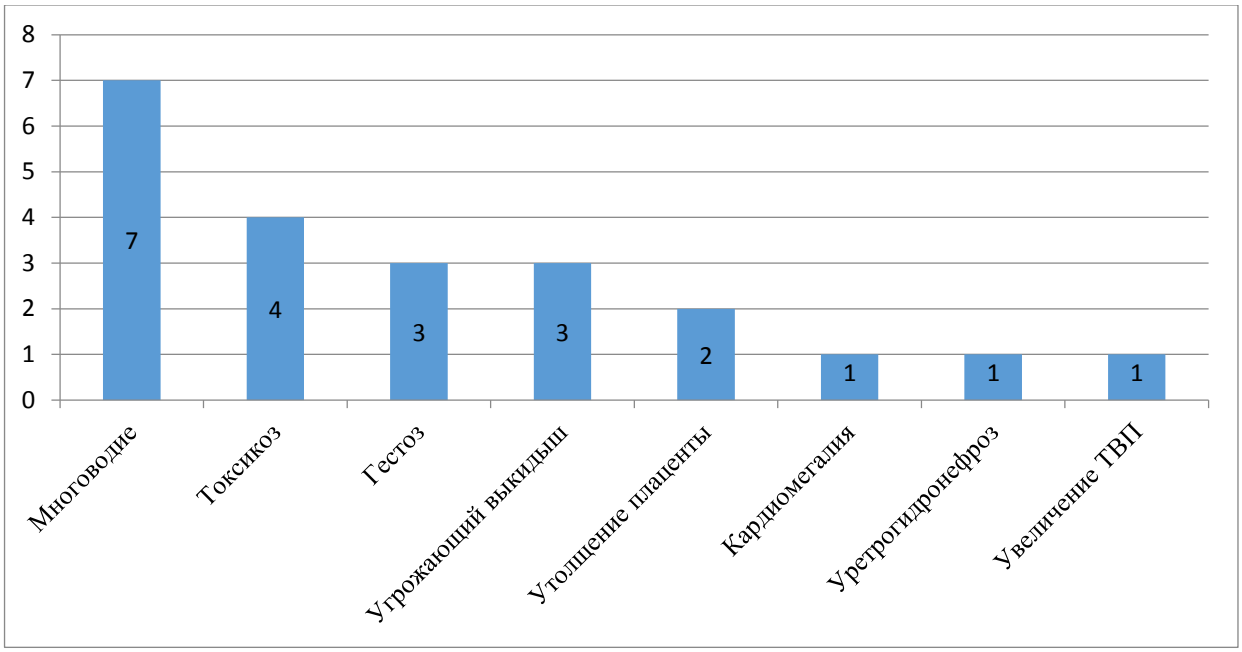


Рисунок 20 – Спектр патологии антенатального периода у пациентов с вариантами гена *BRAF*

Характерными фенотипическими признаками были макроцефалия, высокий лоб, короткая шея, выступающие лобные бугры и антимонголоидный разрез глаз (по 77,8%), ротированные (66,6%) или диспластичнные (55,6%) ушные раковины, деформация грудной клетки (66,6%), позиционные деформации стоп (55,6%), гипертелоризм, эпикант и глубокий/короткий фильтр (по 33,3%), птоз/полуптоз, длинный фильтр (по 22,2%).

Низкий рост отмечен у 88,9% пациентов, медиана z-score роста составила -3,73 (-4,78 – -2,83). У 77,8% детей отмечалась белково-энергетическая недостаточность (медиана z-score веса -2,1 (-2,9; -2).

У всех пациентов (100%) с раннего возраста обращали на себя внимание тяжелые клинические проявления со стороны ЦНС и психической деятельности. При проведении визуализирующих методов обследования в 66,6% случаев выявлены структурные аномалии: атрофические изменения больших полушарий/мозжечка (44,4%), зрительных нервов (22,2%), кистозно-глиозные изменения вещества больших полушарий (11,1%, 1 пациент), уменьшение размеров лобных долей (11,1%). У 33,3% пациентов выявлена компенсированная гидроцефалия, а у 66,7% – эпилепсия.

У всех детей диагностирована ЗПРР, в дальнейшем у 77,8% пациентов верифицирована умеренная или грубая интеллектуальная недостаточность, у оставшихся 22,2% малый возраст не позволяет окончательно верифицировать диагноз. У 88,9% детей отмечена ЗМР в сочетании с нарушением мышечного тонуса (преимущественно по спастическому типу).

Аномалии эктодермы присутствовали у всех пациентов, но отличались по степени тяжести. В 88,9% случаев отмечались жесткие/кудрявые волосы, в 77,8% – гиперкератоз, в 44,4% – редкие брови, по 33,3% – невусы, 22,2% – изменения дерматоглифики, в 11,1% – атопический дерматит.

Другими частыми экстракардиальными особенностями были структурные аномалии зрительного анализатора, гепато- или спленомегалия, увеличение размеров почек, сенсоневральная тугоухость (по 33,3%), у пациентов мужского пола – крипторхизм и гипоспадия (1 из 4, по 25%).

Структура экстракардиальных признаков представлена на Рисунке 21.

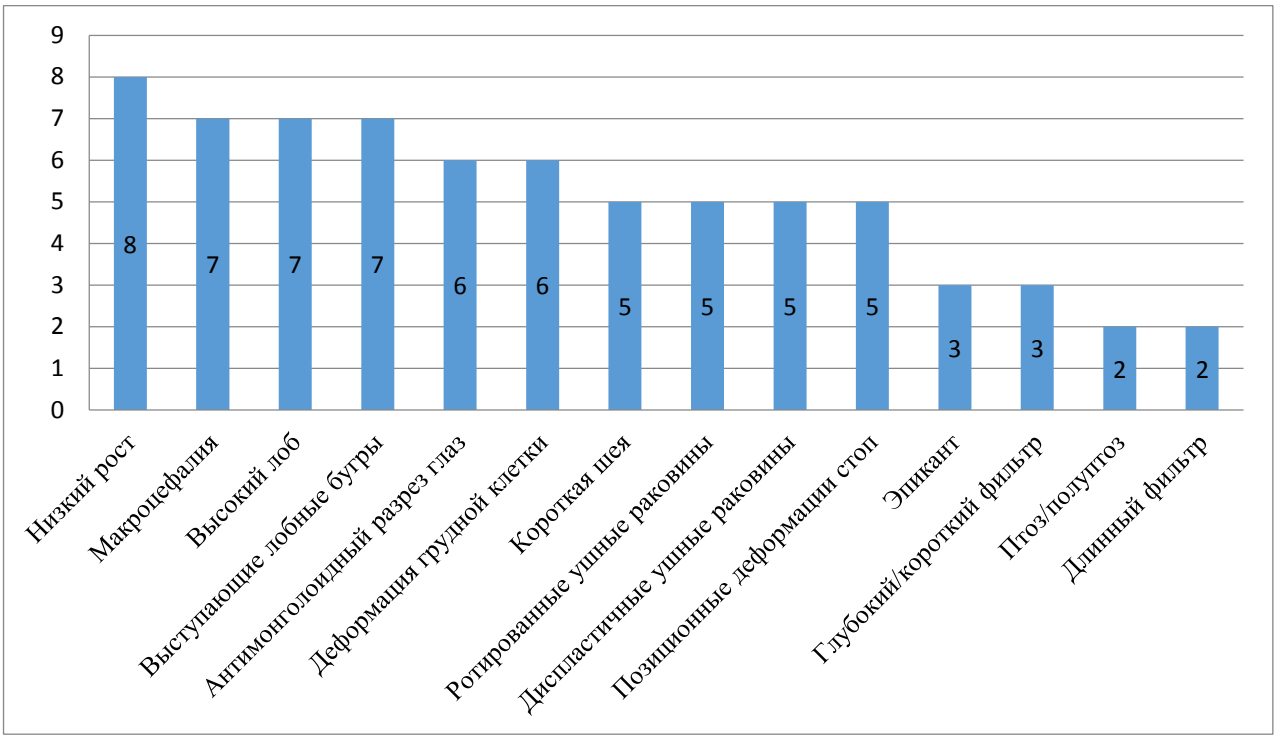
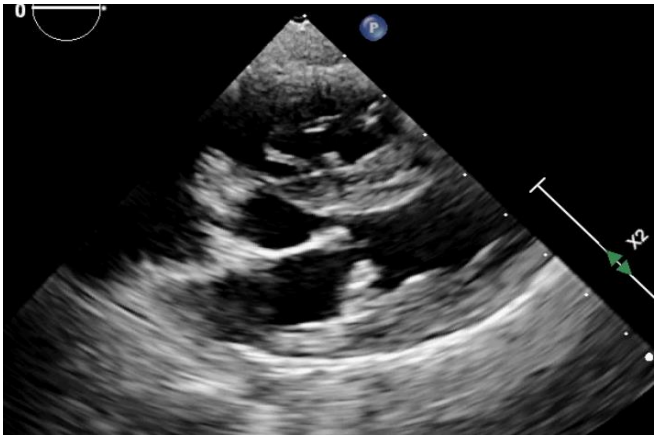


Рисунок 21 – Спектр экстракардиальных проявлений у пациентов с вариантами гена *BRAF*

Со стороны ССС наиболее частой патологией (88,9%) был стеноз клапана ЛА. В 22,2% случаях в виде изолированного ВПС, в 66,7% – в сочетании с КМП). У 55,6% пациентов степень тяжести стеноза клапана ЛА была расценена как умеренная, у 11,1% – средняя, у 22,2% – выраженная. Дисплазия клапана ЛА присутствовала в 33,3%.

Гипертрофия миокарда присутствовала у 66,7% пациентов, у 11,1% - диагностирован дилатационный тип ремоделирования. В 22,2% случаях отмечено сочетание КМП с дисплазией клапанного аппарата МК или септальными дефектами. Медиана уровня NT-proBNP в данной подгруппе составила 427 (278 – 543) пг/мл.

При гипертрофическом типе ремоделирования (Рисунок 22) гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ была незначительной у 66,6% детей, у 33,4% пациентов – умеренной. Гипертрофия ПС ПЖ присутствовала только у пациента (11,1%) с выраженным стенозом клапана ЛА (ГД 70 мм рт. ст.). Асимметричная форма гипертрофии выявлена в 66,6% случаев.



Примечание – Стандартная парастернальная позиция (PLAX). Определяется умеренная гипертрофия миокарда преимущественно перегородочных сегментов, асимметрия толщины миокарда левого желудочка, краевое утолщение створок митрального клапана

Рисунок 22 – Трансторакальная эхокардиография

В равной степени формировались как обструктивная, так и необструктивная формы ГКМП (по 50%). Полость ЛЖ была уменьшена в диастолу у 33,4% пациентов. Увеличение размеров ЛП отмечено у 50% детей, что вероятнее всего, связано с SAM-феноменом и умеренной недостаточностью МК.

У пациента с дилатационным типом ремоделирования отмечено сочетание с ВПС: ДМЖП, ООО. По ЭХО-КГ визуализированы признаки повышенной трабекулярности миокарда ЛЖ (соотношение некомпактного слоя к компактному 2), увеличения камер сердца (ПП 25×27 мм Z-score 2,3, ЛП 26×28 мм Z-score 2,6, ЛЖ 38/26 Z-score 2,09), снижения сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ 59% по Тейхольц, 46% по Симпсон). Уровень NT-proBNP 211,6 пг/мл.

По данным электрокардиографического исследования у всех пациентов были выявлены выраженные нарушения реполяризации. Реже диагностировались высокий вольтаж QRS (44,4%), единичная СВЭС, неспецифическая внутрижелудочковая блокада или АВ-блокада 1=й степени (по 22,2%), «инфарктоподобные» изменения (11,1%).

3.2.5 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена SOS1

В гене *SOS1* было обнаружено 7 различных генетических вариантов в

гетерозиготном состоянии. По механизму действия, 6 из них являются миссенс-вариантами и одна делеция со сдвигом рамки считывания. Описание генетических вариантов представлено в Таблице 13.

Таблица 13 – Спектр и частоты обнаруженных нуклеотидных вариантов гена *SOS1* (NM_005633.4)

Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля, % (gnomAD v4.0.0)	Патогенность	Идентификатор варианта в dbSNP	Описание в HGMD	Описание в литературе	Абсолютное число наблюдений/относительные частоты (%)
chr2: 39056704	*c.508A>G*	*p.K170E*	4	н/д	П	rs397517172	CM086966	PMID35986401 [134]	2 (22,25%)
chr2: 39058785	*c.233T>G*	*p.F78C*	3	0,01	НКЗ (PM2, PP3, PP4, PP5 и PM2,PM6 PP3, PP4, PP5)	rs201352584	CM116049	PMID21387466 [113]	2 (22,25%)
chr2: 38996942	*c.3061C>G*	*p.P1021A*	19	н/д	НКЗ (PM2, PP4, BP4)	нет в dbSNP	нет описания	нет описания	1 (11,1%)
chr2: 39035421	*c.940_943del*	*p.Q314Yfs*13*	7	н/д	П (PVS1, PM2, PP4)	нет в dbSNP	нет описания	нет описания	1 (11,1%)
chr2: 39054691	*c.643T>C*	*p.Y215H*	5	0.002	НКЗ (PM2, PP3, PP4)	rs730881039	нет описания	нет описания	1 (11,1%)
chr2: 39051188	*c.820A>C*	*p.S274R*	6	0.0001	ВП (PM1, PM2, PM6 PP4)	нет в dbSNP	нет описания	нет описания	1 (11,1%)
chr2: 39022774	*c.1654A>G*	*p.R552G*	10	0.0002	П	rs137852814	CM070269	PMID35386434 [167]	1 (11,1%)

Примечание – ВП – вероятно патогенный, НКЗ – неизвестного клинического значения, н/д – нет данных, П – патогенный

Биологические образцы от родителей были получены в 6 (66,6%) семьях. В 50% подтвержден семейный характер передачи. В одном семье установлено наличия варианта НКЗ *c.233T>G, p.F78C* в сочетании с вариантами НКЗ в генах *CTNNA3* и *TRPM4,* вариант гена *SOS1* унаследован от соматически здоровой матери, варианты *CTNNA3* и *TRPM4* – от соматически здорового отца. В случаях патогенного миссенс-варианта *c.508A>G, p.K170E* в одной из семей установлено наследование от соматически здоровой матери. При ранее не описанном варианте *c.3061C>G, p.P1021A* установлено носительство от соматически здорового отца.

Распределение по полу пациентов с генетическими вариантами гена *SOS1* было приблизительно одинаковым: 55,5% составили мальчики, а 44,5% девочки.

Только у 33,3% пациентов присутствовали различные сочетания антенатальной патологии: признаки расширения ЧЛС почек, увеличение ТВП, другими особенностями являлись выраженный токсикоз, гестоз и угроза прерывания (по 11,1%).

При первичном обследовании были отмечены следующие фенотипические признаки (Рисунок 22): низко посаженные и ротированные (55,5%) и диспластичнные (88,9%) ушные раковины, деформация грудной клетки (55,5%), короткая шея, гипертелоризм и антимонголоидный разрез глаз, птоз и эпикант (по 33,3%), высокий лоб и выступающие лобные бугры (22,2%), макроцефалия, экзофтальм и косоглазие (11,1%). Со стороны эктодермы у 22,2% обращало на себя внимание наличие признаков гиперкератоза, у 11,1% пятна цвета «кофе с молоком». У 22,2% отмечалась ЗМР и ЗПРР, в дальнейшем у 11,1% было диагностированио РАС. Другими сопутствующими аномалиями были увеличение размеров/признаки кистозной дисплазии почек (33,3%), гепато- или спленомегалия, гипоспадия и нефробластома (по 11,1%).

В данной группе не отмечено случаев низкого роста, только у 2 пациентов SDS роста был ниже -1,25.

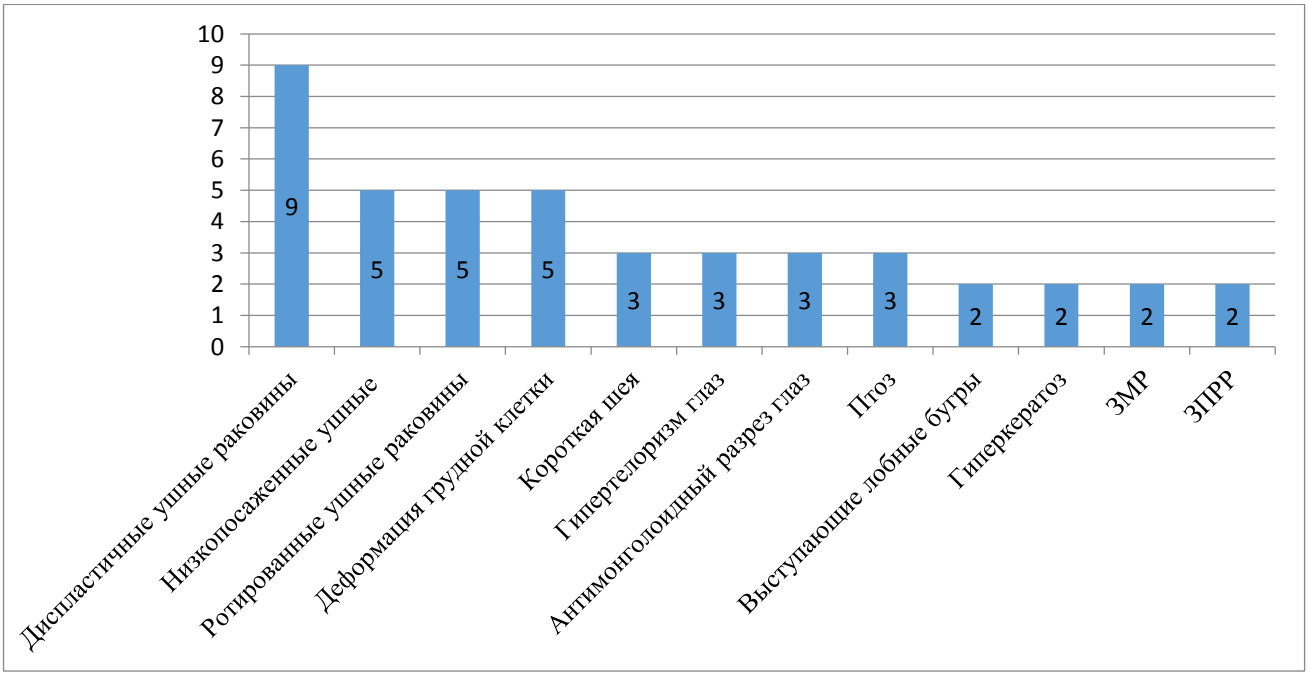


Рисунок 23 – Спектр экстракардиальных проявлений у пациентов с вариантами гена *SOS1*

При оценке параметров ЭХО-КГ у 55,6% пациентов был диагностирован

гипертрофический тип ремоделирования миокарда, у 33,3% дилатационный, у 11,1% рестриктивный.

В 44,4% случаев отмечено сочетание ремоделирования миокарда с ВПС, чаще в совокупности со стенозом и дисплазией клапана ЛА (33,3%), у одного с подклапанным стенозом аортального клапана в сочетании с гипоплазией восходящего отдела аорты.

При гипертрофическом типе ремоделирования миокарда (Рисунок 24) степень гипертрофии у 40% пациентов была оценена как умеренная, у 60% – как незначительная. У 60% наблюдалась ассиметричная гипертрофия. Только у 20% была выявлена гипертрофия ПСПЖ. Обструкция ВОЛЖ присутствовала у 40% детей.

У 20% обследованных выявлено уменьшение полости ЛЖ и дилатация полости ЛП, нарушение диастолической функции по первому типу также присутствовало у 20%. Сократительная способность у всех пациентов была выше нормы. Гемодинамически значимая НМК, соответствующая 2-3-й степени, присутствовала у 40% детей.



Примечание – Парастернальная позиция, короткая ось ЛЖ (PSAX) на уровне створок МК. Отмечается умеренная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, утолщение створок МК

Рисунок 24 – Трансторакальная эхокардиография

Медиана уровня NT-proBNP в данной подгруппе соответствовала значению 337,2 (97,9 – 1124,7) пг/мл.

По данным электрокардиографического исследования у всех пациентов были выявлены выраженные нарушения реполяризации (100%), такие как

патологический зубец Т (60%), элевация или депрессия сегмента ST (10%). У 8 пациентов присутствовали различные вариации нарушений проводимости. Нарушения ритма сердца представлены единичными СВЭС (80%) и ЖЭС (50%), в 20% случаях отмечены пробежки СВТ. Другими частыми признаками были феномен предвозбуждения желудочков (30%).

При дилатационном типе ремоделирования у 100% пациентов наблюдалась повышенная трабекулярность миокарда. Кардиомегалия зарегистрирована у 66,6% пациентов, медиана кардио-торакального индекса (КТИ) – 58 (49–67,5) %.

Дилатация ЛЖ выявлена у всех пациентов (100%), при этом медиана z-score КДР составила 1,9 (1,4–4,8). Атриомегалия встречалась реже: увеличение ЛП отмечено у 25% пациентов, ПП – также у 25%. КДР ПЖ во всех случаях оставался в пределах нормы (медиана z-score ПЖ -0,78 (-1,05; -0,51)). Систолическая функция ЛЖ была снижена у 66,7% пациентов, у 33,3% зафиксированы пограничные значения. Медиана ФВ по Simpson составила 43,5 (20–55)%.

Недостаточность ТК лёгкой степени зарегистрирована в 66,6% случаев, значительная недостаточность МК – в 33,3%.

Медиана уровня NT-proBNP составила 774,5 (168,5–9347) пг/мл при значительном индивидуальном разбросе от 77 до 17405 пг/мл.

Нарушения ритма и проводимости зарегистрированы у всех пациентов (100%): НБЛНПГ (100%), СВЭС и ЖЭС (по 66,7%), АВ-блокада I степени, нарушения реполяризации (по 66,7%), изменения интервала QT (33,3%).

3.2.6 Клиническая и молекулярно--генетическая характеристика пациентов с вариантами гена LZTR1

В данной подгруппе у 6 пациентов было обнаружено 8 генетических вариантов гена *LZTR1*.

Все варианты были выявлены в гетерозиготном состоянии, у двух детей – в компаунд-гетерозиготном. 6 генетических вариантов не были ранее описаны в мировой литературе (Таблица 14).

Таблица 14 – Спектр и частоты обнаруженных генетических вариантов гена *LZTR1 (NM_006767.4)*

Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля, % (gnomAD v4.0.0)	Идентификатор варианта в dbSNP	Патогенность	Описание в HGMD	Описание в литературе	Абсолютное число наблюдений/относительные частоты (%)
chr22: 20985876	*c.299T>G*	*p.V100G*	03	н/д	нет в dbSNP	НКЗ (PM2, PP4)	нет в HGMD	нет описания	1 (12,5%)
chr22: 20991678	*c.842C>T*	*p.P281L*	09	0,0007	rs1390048261	П (PS2 PM1, PM2,PP4, PP5)	нет в HGMD	нет описания	1 (12,5%)
chr22: 20992879	*c.1235G>A*	*p.R412H*	11	0,0001	rs935736801	ВП (PM1, PM2, PP4, PP5)	нет в HGMD	нет описания	1 (12,5%)
chr22: 21347192	*c.1259A>G*	*Q420R*	11	0,0002	rs769935670	ВП (PM1, PM2, PP3, PP4)	нет в HGMD	нет описания	1 (12,5%)
chr22: 21350143	*c.2051T>C*	*p.I684T*	17	0.0007	нет в dbSNP	ВП (PM2, PM3, PP3, PP4)	нет в HGMD	нет описания	1 (12,5%)
chr22: 20995993	*c.2100G>T*	*p.M700I*	18	0.0008	rs373975296	НКЗ (PM2, PP3, PP4)	нет в HGMD	нет описания	1 (12,5%)
chr22: 20996740	*c.2264G>A*	*p.R755Q*	19	0.002	rs762834512	П	CM1816819	PMID29469822 [98]	1 (12,5%)
chr22: 20997253	*c.2428C>T*	*p.R810W*	21	0.006	rs776893978	П (PS4, PM1, PM2, PP1, PP4, PP5)	нет в HGMD	PMID34113392 [**Ошибка! сточник ссылки не найден.**]	1 (12,5%)
Примечание – ВП – вероятно патогенный, НКЗ – неизвестного клинического значения, н/д – нет данных, П – патогенный									

Проведение семейного сегрегационного анализа было доступно в 5 (83,3%) семьях. В случае компаунд-гетерозиготного носительства была установлена передача от биологических родителей без клинических признаков RAS-патии. При варианте *c.2100G>T, p.M700I* отмечено наследование от фенотип-негативной матери. А в случае варианта *c.2428C>T, p.R810W* выявлено наследование от родителя без кардиальной патологии, но с характерными внешними признаками RAS-патии. В случае мутации *c.1235G>A, p.R412H* отец не был доступен для проведения исследования, мать носителем данного варианта не являлась. Не было выявлено значимых различий по полу (3 мальчика и 3 девочки, по 50%).

У всех (100%) пациентов регистрировались отклонения в антенатальном периоде: многоводие (66,6%), угроза прерывания беременности, хроническая плацентарная недостаточность, отслойка плаценты, со стороны плода – признаки

увеличения ЧЛС (по 33,3%) (Рисунок 24).

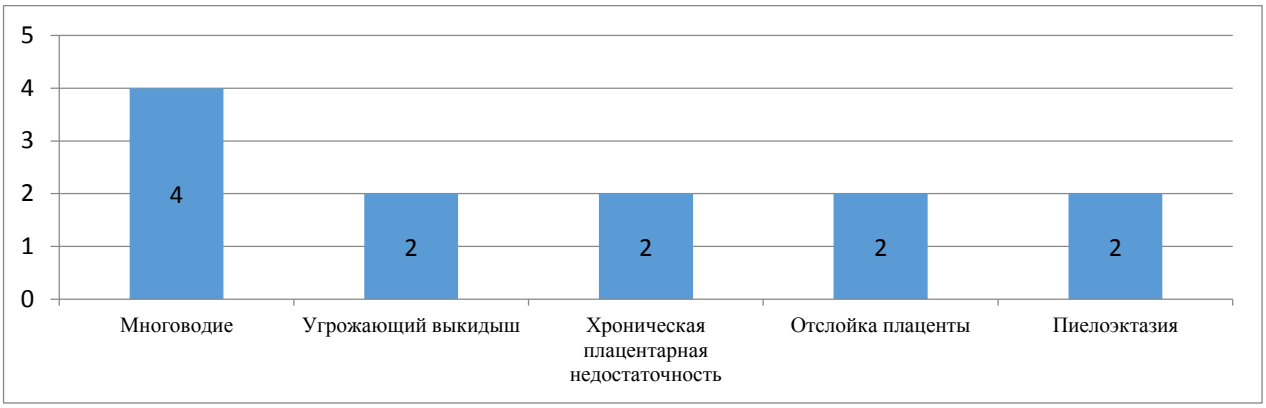


Рисунок 25 – Спектр патологии антенатального периода у пациентов с вариантами гена *LZTR1*

Спектр наиболее частых экстракардиальных признаков представлен на Рисунке 26.

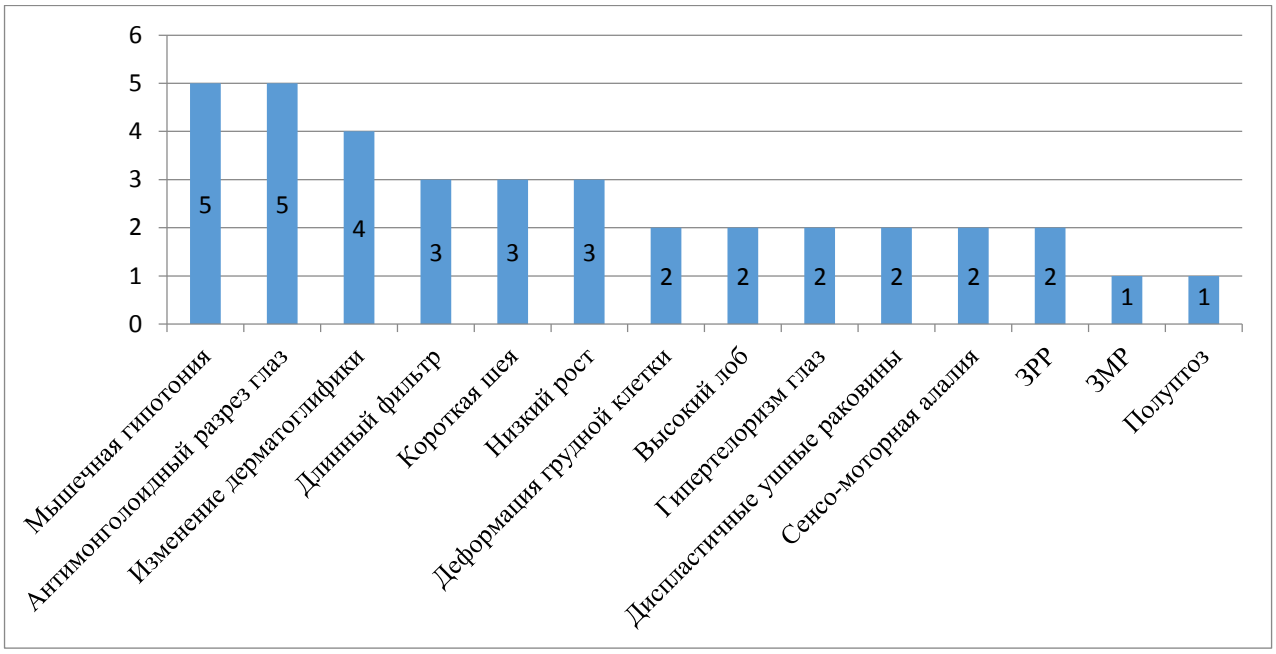


Рисунок 26 – Спектр экстракардиальных проявлений у пациентов с вариантами гена *LZTR1*

При первичной оценке наиболее частыми фенотипическими признаками были антимонголоидный/монголоидный разрез глаз, длинный фильтр, изменение дерматоглифики (по 66,6%), деформация грудной клетки (50%), деформация грудной клетки (50%), высокий лоб, гипертелоризм глаз, диспластичные, низкопосаженные и ротированные ушные раковины, короткая шея с крыловидными складками, поперечная ладонная борозда (по 33,3%), эпикант и

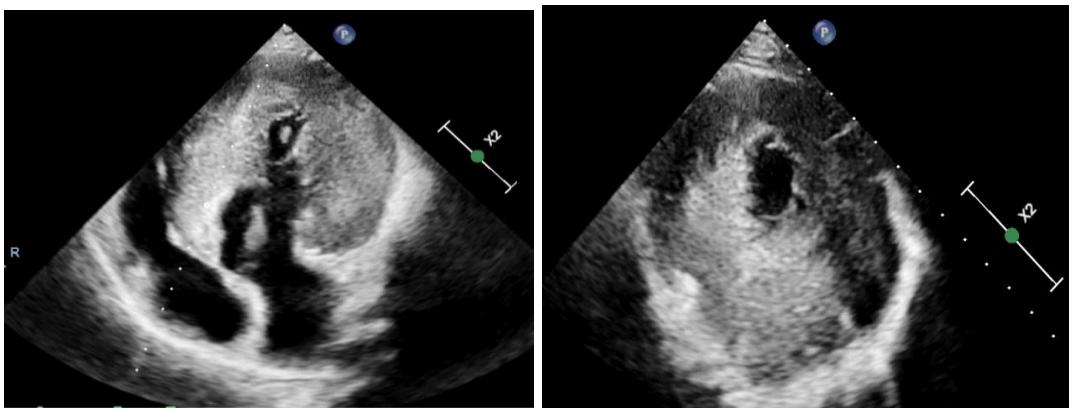
полуптоз (по 16,6%), Со стороны других органов и систем отмечалась мышечная гипотония (83,3%), сенсо-моторная алалия (33,3%), ЗМР (16,6%).

У одного пациента с вариантом *c.2428C>T, p.R810W* диагностирована задержка психического развития с элементами РАС. Врожденный двухсторонний мегауретрогидронефроз присутствовал у ребенка с вариантом *c.1235G>A, p. R412H.*

При оценке роста среднее стандартное отклонение (z-score роста) составило -0,89 (-2,05 – 0,01), однако в 50% случаев значения роста соответствовали норме.

При оценке параметров ЭХО-КГ у 66,6% пациентов диагностирован гипертрофический тип ремоделирования, у 16,7% – дилатационный тип или изолированные стеноз клапана ЛА.

При ГКМП в 50% случаях отмечено сочетание с ВПС (стеноз клапана ЛА, дилатация коронарных артерий, ДМЖП), по 25% – с миксоматозными изменениями клапанного аппарата МК и ООО. В 75% случаях гипертрофия миокарда была ассиметричной. У одной половины присутствовала умеренная гипертрофия миокарда МЖП, у другой – толщина МЖП соответствовала незначительной. Значения толщины ЗСЛЖ во всех случаях соответствовали незначительной гипертрофии. У всех пациентов гипертрофия миокарда имела обструктивный характер. Редукция полости ЛЖ с атриомегалией и признаки НМК и НТК более 2 степени присутствовала у 50% детей (Рисунок 27).



Примечание – Апикальная четырехкамерная позиция (4АС). Парастернальная позиция, короткая ось ЛЖ (PSAX) на уровне средних и апикальных сегментов. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Структура миокарда неоднородная. Полость ЛЖ уменьшена. Створки МК удлинены, утолщены

Рисунок 27 – Трансторакальная эхокардиография

По данным электрокардиографического исследования у всех пациентов с гипертрофическим типом были выявлены нарушения реполяризации и различные нарушения проведения (НБПНПГ 75%, НБЛНПГ 25%). У 75% пациентов регистрировалась единичная СВЭС и ЖЭС.

При дилатационном типе ремоделирования миокарда по ЭХО-КГ выявлено увеличение полости ЛЖ (КДР 33 мм, z-score 2) при нормальной сократительной способности миокарда (ФВ 61% по Simpson) и сочетании с повышенной трабекулярностью левого желудочка (соотношение некомпактного слоя к компактному 1,9). Уровень NT-proBNP составил 5910 пг/мл. При проведении ЭКГ у ребенка были выявлены признаки перегрузки миокарда желудочков, депрессия сегмента ST. По данным углубленного кардиологического обследования у одного из пациентов с подозрением на гипертрофию миокарда было установлено, что патология ССС представлена стенозом клапана ЛА с ГД 19 мм рт. ст., с нормальными размерами толщины миокарда, камер сердца, отсутствием систолической и диастолической дисфункции. Уровень NT-proBNP составил 215 пг/мл.

3.2.7 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена HRAS

В гене *HRAS* у 5 неродственных пациентов был выявлен гетерозиготный патогенный вариант, описанный ранее у пациентов с синдромом Костелло. Выявленный генетический вариант, его локализация и ссылка на информацию в базе данных представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Характеристика генетического варианта, обнаруженного в гене *HRAS (NM_005343.4)*

Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля, % (gnomAD v4.0.0)	Идентификатор варианта в dbSNP	Патогенность	Описание в HGMD	Описание в литературе	Абсолютное число наблюдений/относительные частоты (%)
chr11:534289	*c.34G>A*	*p.G12S*	2	н/д	rs104894229	П	CM053283	rs104894229	PMID21834037 [83]
Примечание –н/д – нет данных, П – патогенный									

Семейный скрининг был проведен в трех семьях (60,0%), что подтвердило происхождение генетического варианта de novo.

Антенатальные отклонения присутствовали у 80% пациентов (Рисунок 28), наиболее частыми из которых были угроза прерывания беременности и многоводие. Кроме того, в 60% случаев в связи с подозрением на трисомию 21-й хромосомы проводился амниоцентез.

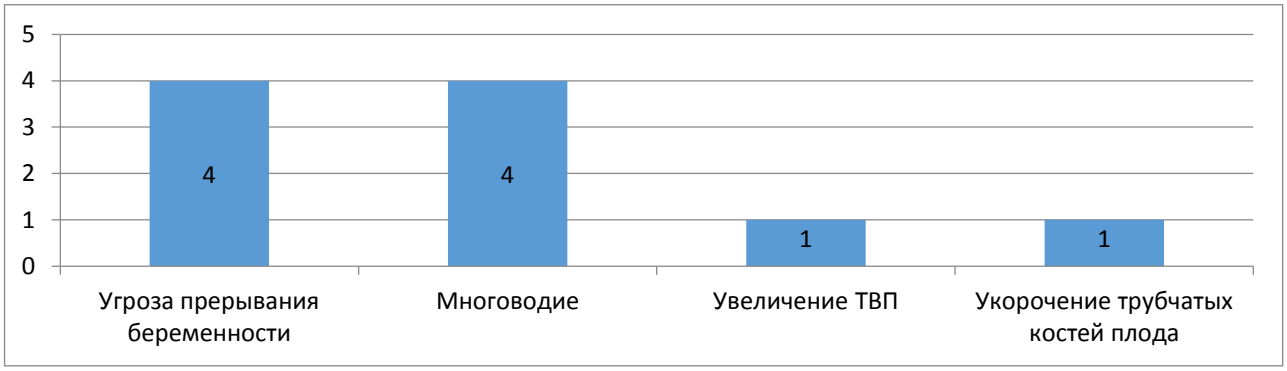


Рисунок 28 – Спектр патологии антенатального периода у пациентов с вариантами гена *HRAS*

В данной группе 60% составили девочки, 40% – мальчики.

Все пациенты демонстрировали характерные фенотипические особенности: деформация грудной клетки, высокий/выступающий лоб, широкий кончик носа (по 80%), диспластичные и низкорасположенные ушные раковины, короткая шея, относительная макроцефалия (по 60%), антимонголоидный разрез или гипертелоризм глаз (по 40%), эпикант, косоглазие (20%). У 80% – отмечена позиционная деформация стоп, у 40% – укорочение Ахиллова сухожилия и укорочение трубчатых костей конечностей, у 20% – ульнарная установка кистей рук. У всех детей присутствовала ЗПРР, ЗМР, диффузная мышечная гипотония, а также трудности при кормлении в первые два года жизни, что потребовало постановки назогастрального зонда в 60% случаев. У единичных пациентов (по 20%) обнаружены тугоухость, эпилепсия и нарушения поведения по типу аутоагрессии. Отличительной особенностью в данной подгруппе являются мягкая, дряблая кожа с изменениями дерматоглифики (100%), глубокая складчатость кожи на ладонях и стопах, гиперпигментация кожи в естественных

складках или папиломатоз перианальной области/мочевого пузыря (по 60%), редкие волосы (20%).

Все пациенты имели низкий постконцептуальный рост, медиана SDS роста на момент первого обращения составила -2,93 (-3; -2,3). Спектр наиболее частых экстракардиальных признаков представлен на Рисунке 29.

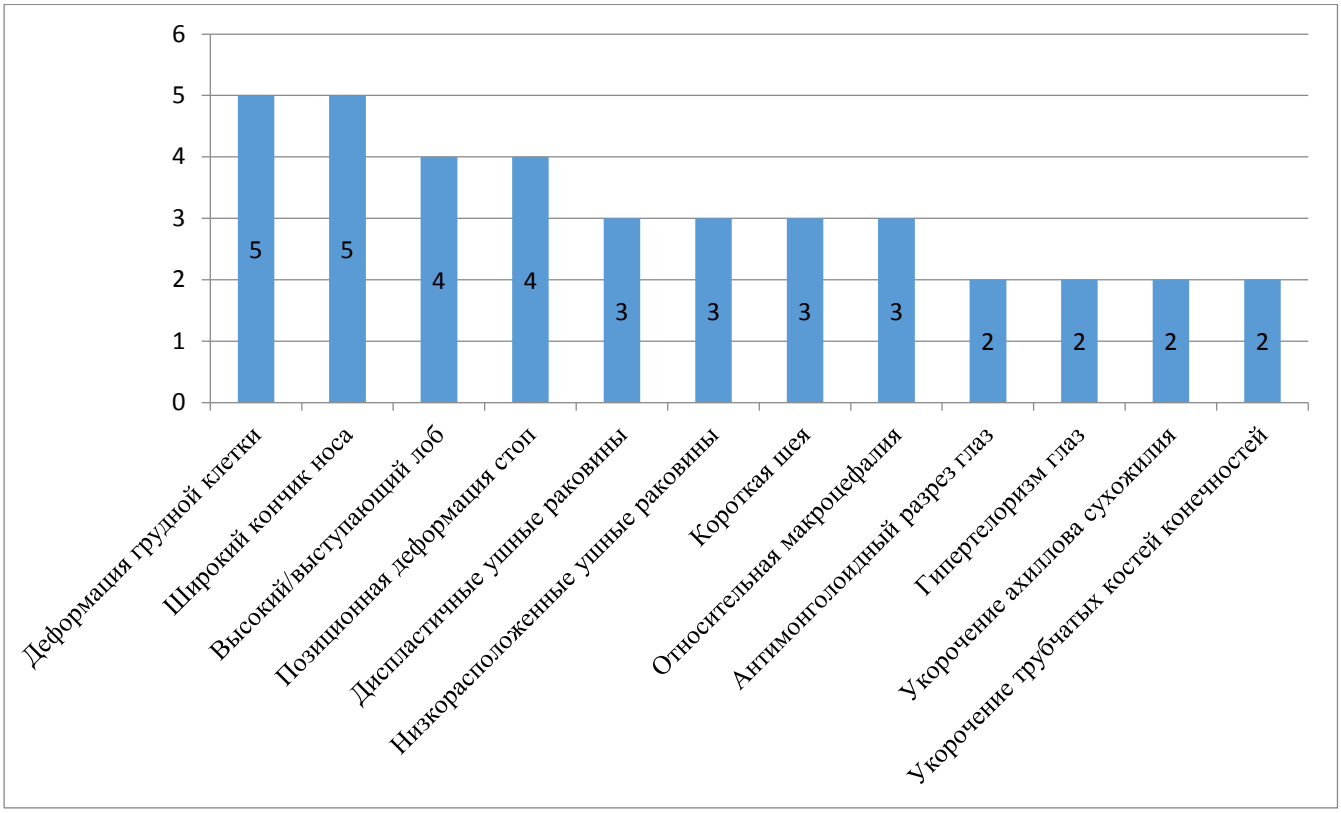


Рисунок 29 – Спектр экстракардиальных проявлений у пациентов с вариантами гена *HRAS*

При оценке состояния ССС у всех пациентов были диагностированы НРС, в 40% случаях в сочетании с ГКМП, в 20,0% случае в сочетании со стенозом клапана ЛА (Рисунок 30).

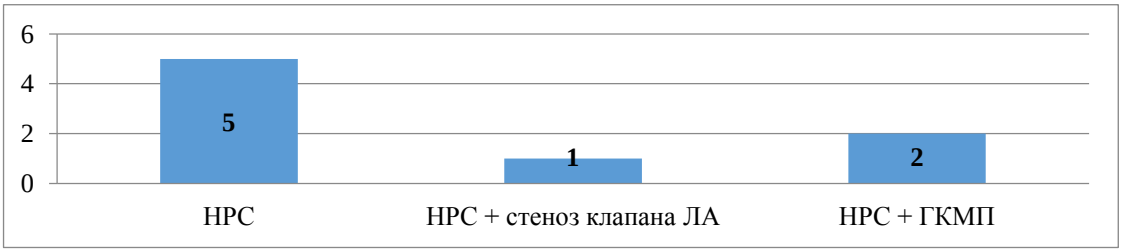


Рисунок 30 – Спектр патологии ССС у пациентов с вариантами гена *HRAS*

При оценке гипертрофического типа ремоделирования миокарда (40% пациентов), установлено, что гипертрофия миокарда ЛЖ была симметричная,

незначительная, без признаков обструкции. У всех пациентов сформировалась гиперкинетическая функция ЛЖ, при отсутствии нарушения диастолической функции. Увеличение полости ЛП, уменьшение полости ЛЖ в данной подгруппе отсутствовало. Гемодинамически значимой НМК выявлено не было.

НРС представлены у 60% детей пароксизмальной СВТ (Рисунок 31), у 20% – фибрилляцией предсердий, у 20% – частой СВЭС.



Примечание – Политопная СВТ с ЧСС 136–273/мин., с постепенным удлинением интервала PQ (130–160 мс), эпизодами АВ – диссоциации, короткие эпизоды фибрилляции предсердий

Рисунок 31 – Электрокардиография

3.2.8 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с вариантами гена SHOC2

В гене *SHOC2* у 5 неродственных пациентов был выявлен патогенный вариант в гетерозиготном состоянии. Выявленный генетический вариант, его локализация и ссылка на информацию в базе данных представлены в Таблице 15.

Таблица 15 - Описание генетического варианта гена *SHOC2 (NM_007373.4*)

Геномная координата	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Экзон	Частота минорного аллеля, % (gnomAD v4.0.0)	Патогенность	Идентификатор варианта в dbSNP	Описание в HGMD	Описание в литературе	Абсолютное число наблюдений/относительные частоты (%)
chr10:110964362	*c.4A>G*	*p.S2G*	2	0.0006	П	rs267607048	CM095445	PMID: 19684605 [52]	5 (100,0%)
Примечание – П – патогенный									

Данный вариант был описанн ранее как причина Нунан-подобного синдрома с потерей анагена волос. Семейный скрининг был проведен в двух семьях (40%), что подтвердило происхождение генетического варианта de novo.

Не было получено значимых различий по половому составу (60%, 3 девочки, 40%, 2 мальчика).

У 60% пациентов по результатам пренатальной диагностики были выявлены аномалии, представленные угрозой прерывания беременности (40%), многоводием (20%), гестозом или выраженным токсикозом, увеличение ТВП (по 20%).

При первичном осмотре у всех пациентов обращало на себя внимание наличие тонких, редких волос, и зафиксированы жалобы со стороны законного представителя на их медленный рост и выпадение, так же у 80% детей отмечались редкие брови. Макроцефалия выявлена в 80% случаев, при проведении инструментального обследования у них были диагностированы аномалии внутричерепных структур: расширение ликворных пространств, включая вентрикуломегалию, также в одном случае визуализирована картина очагового поражения белого вещества левой гемисферы. У всех пациентов (100%) присутствовала ЗМР и ЗПРР, в последующим у 40% из них была диагностирована тяжелая интеллектуальная недостаточность, у 20% - легкая когнитивная задержка. У 80% детей отмечалась выраженная мышечная гипотония в первый год жизни. Лицевые дисморфии представлены диспластичными, низкорасположенными ушными раковинами, короткой шеей, деформацией грудной клетки (100%), носом с открытыми вперед ноздрями, широким переносьем (80%), эпинкантом (40%). Были выявлены различные комбинации глазных аномалий: нистагм (40%), гиперметропия легкой и средней степени, ангиопатия сетчатки, частичная атрофия дисков зрительных нервов и косоглазие (по 20%). У 80% пациентов выявлена гепатоспленомегалия, по 20% случаев пришлось на синдром мальабсорбции, ГЭРБ, гипертермию центрального генеза (Рисунок 32). Все пациенты имели низкий постконцептуальный рост, медиана SDS роста на момент первого обращения составила -2 (-3,34; -0,5).

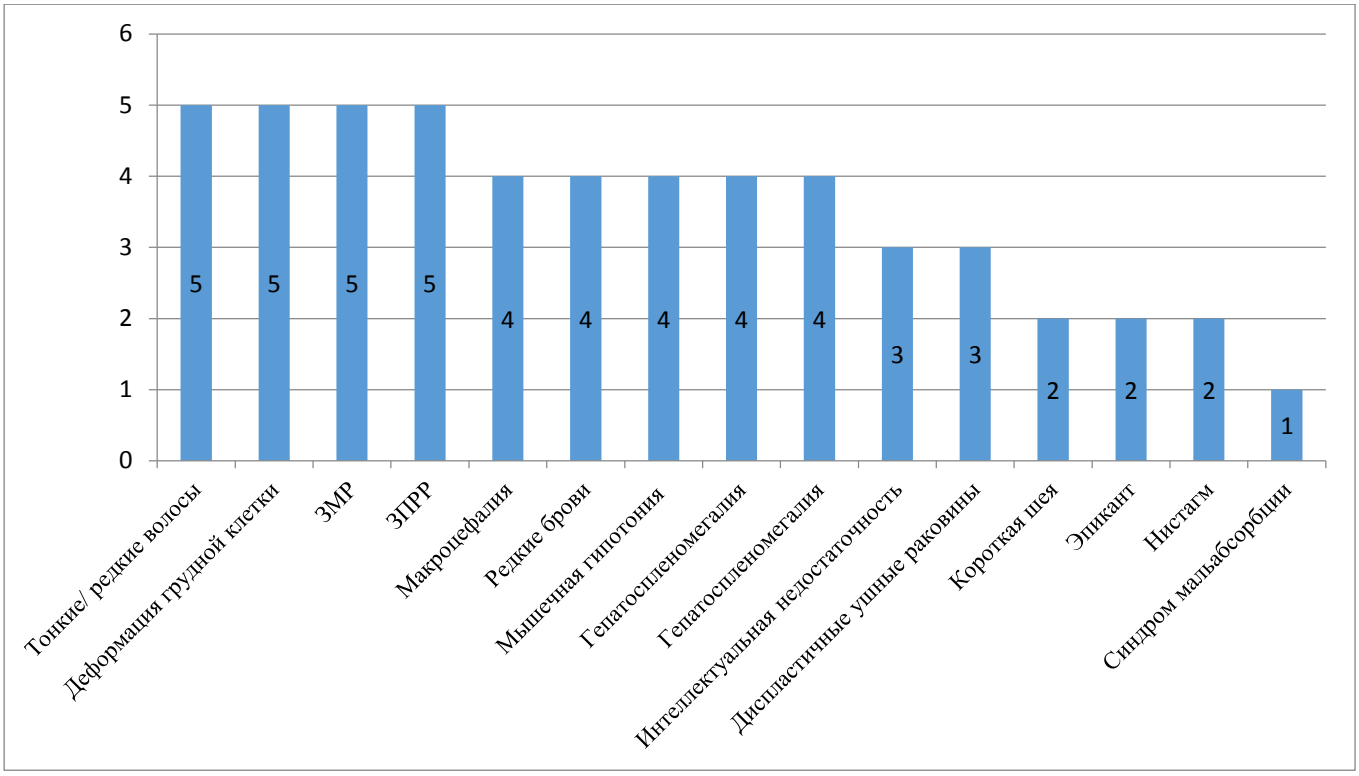
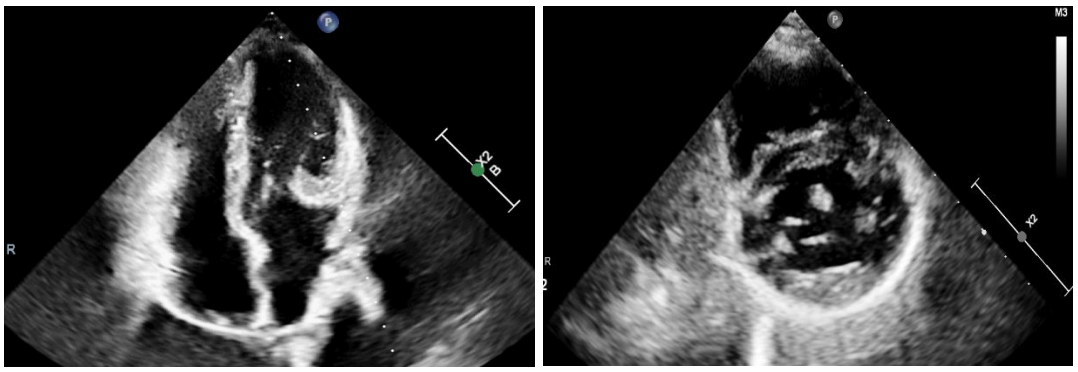


Рисунок 32 – Спектр экстракардиальных проявлений у пациентов с вариантами гена *SHOC2*

При оценке состояния ССС у 80% пациентов отмечено наличие ВПС (стеноз клапана ЛА), в 1 случае – в сочетании с ГКМП, у 20% – частая СВЭС. У 60% пациентов степень тяжести стеноза клапана ЛА была расценена как умеренная, у 20% – средняя. Дисплазия клапана ЛА была отмечена в 40% случаев. Другими особенностями являлись аневризматическое выпячивание МПП (40%), ДМПП (40%), патология хордального аппарата МК и ТК с регургитацией II степени (по 20%).

При гипертрофическом типе ремоделирования (Рисунок 33) гипертрофия миокарда имела симметричный характер и расценена как незначительная, признаков обструкции выявлено не было, присутствовали аномалии строения и миксоматоз ТК с недостаточностью 2-3-й степени.



Примечание – Апикальная четырехкамерная позиция (4АС). Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ, деформация фиброзного кольца МК. Дилатация ЛП и его ушка. Парастернаяльная позиция, короткая ось ЛЖ (PSAX) на уровне средних сегментов. Неравномерная толщина миокарда с участками истончения и гипертрофией, в структуре миокарда определяются крипты. Добавочные головки папиллярных мышц МК

Рисунок 33 – Трансторакальная эхокардиография

Медиана уровня NT-proBNP составила 270,3 (206,2–446,6) пг/мл.

По данным электрокардиограммы были выявлены нарушения проведения: НБПНПГ (80%), транзиторная АВ-блокада 1 степени (40%), неспецифическая внутрижелудочковая блокада (20%), а также глубокие зубцы S и высокие зубцы T (40%).

3.2.9 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациента с вариантом гена CBL. Клинический случай № 1

Девочка, 2014 г. р., от 6-й беременности (1-я – выкидыш на 14 неделе, 2-я, 5-я – ребенок здоров, 3-я и 4-я – медицинский аборт), протекавшей физиологически, 3 самостоятельных родов на 40-й неделе. Масса тела при рождении 3780 г, длина 53 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Наследственность по заболеваниям ССС не отягощена.

На 2-е сутки после рождения выслушан шум над областью сердца. Проведено ЭХО-КГ, по результатам которого выявлена дилатация левых камер сердца и ВПС: ДМЖП, стеноз клапана ЛА, ООО. К 1-му месяцу жизни отмечено нарастание клинических проявлений недостаточности кровообращения (тахипноэ до 95 в минуту, тахикардия до 160 ударов в минуту, гепатомегалия до 4 см от края реберной дуги).

В возрасте 3 месяцев в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии проведено оперативное лечение: пластика ДМЖП ксеноперикардиальной заплатой с отсечением перегородочной створки трикуспидального клапана, с иссечением подклапанного стеноза ЛА и с пластикой выводного отдела ПЖ ксеноперикардиальной заплатой, пластикой ДМПП. Ранний послеоперационный период был осложнен АВ-блокадой 3-й степени, что потребовало проведения имплантации постоянного однокамерного ЭКС в эпикардиальном варианте.

При плановом обследовании в возрасте 1,5 лет по ЭХО-КГ дилатация полости ЛЖ (КДР 35 мм, z-score 3,2), сократительная способность миокарда снижена до ФВ 45% по Тейхольц, НМК 2-3-й степени. Получала терапию: сердечный гликозид (дигоксин 15 мкг/кг/д), ингибитор АПФ (каптоприл 0,9 мг/кг/д), АМКР (спиронолактон 2 мг/кг/д).

Для уточнения диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения в возрасте 2 лет госпитализирована в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, где наблюдается по настоящее время.

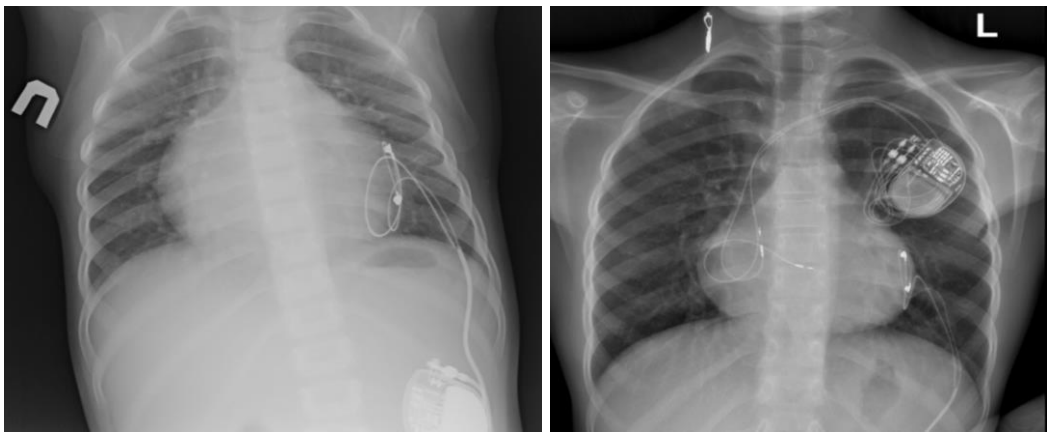
При поступлении состояние среднетяжелое, обусловленное ХСН 2А стадии.

В анализах крови NT-proBNP 389 пг/мл. ЭХО-КГ: дилатация ЛП 26×32 мм (Z-score 3,3), ПП 27×32 мм (Z-score 3,6), КДР ЛЖ 39 (Z-score 3,4) мм, ФВ 55% по Simpson, МЖП 6,3 мм, ЗСЛЖ 6,2 мм, аннулоэктазия, краевое утолщение створок и регургитация на АВ-клапанах 2-й ст. ХМ ЭКГ: тахикардия в ночное время, ритм желудочков навязан ЭКС, предсердия сокращаются спонтанно, признаки полной АВ-диссоциации. Рентгенография ОГК: кардиомегалия, усиление легочного рисунка.

Скорректирована терапия ХСН: продолжен дигоксин со снижением до 5 мкг/кг/д, каптоприл с повышением дозы до 2 мг/кг/д, добавлен карведилол 0,5 мг/кг/д, спиронолактон заменен на петлевой диуретик фуросемид 1 мг/кг/д, на фоне чего отмечена нормализация ЧДД, ЧСС, размеров печени.

В ходе дальнейшего динамического наблюдения состояние оставалось стабильным, сохранялось ремоделирование миокарда по дилатационному типу без снижения ФВ, НМК 2-3-й степени.

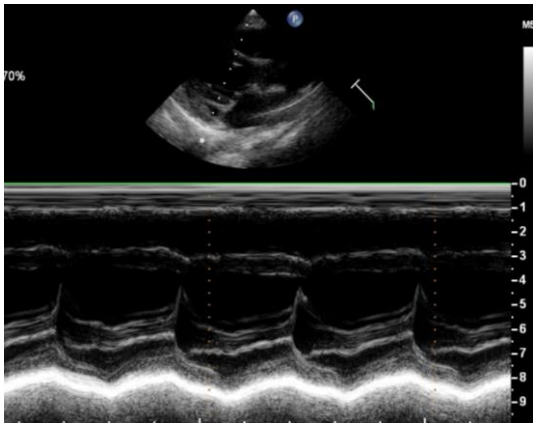
В возрасте 6 лет проведена имплантация двухкамерного ЭКС. Послеоперационный период не осложнен, при контрольном обследовании отмечена положительная динамика (Рисунок 38), снижение NT-proBNP до 160 пг/мл.



Примечание – Слева – перед проведением оперативного лечения, кардиоторакальный индекс 61%. Справа – через 1 год после операции, кардиоторакальный индекс 52%

Рисунок 38 – Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции

По данным ЭХО-КГ (Рисунок 39) нормализовались размеры полостей сердца (ЛП 26 мм [z-score 1.3] 28×35 мм, ПП 27×33 мм, КДР ЛЖ 44 мм [z-score 1,1]), систолическая функция умеренно снижена (ФВ 48% по Simpson), диастолическая функция не нарушена, НМК до 2-й степени. Продолжена терапия ХСН.



Примечание – Апикальная четырехкамерная позиция (4АС). Систолическая функция ЛЖ ФВ 48% по Simpson

Рисунок 39 – Трансторакальная эхокардиография

Экстракардиальные клинические признаки (SDS роста -0,9, высокий лоб, гипертелоризм глаз, широкий кончик носа, длинный фильтр, макростомия,

макроотия, диспластичные, оттопыренные ушные раковины) ввиду мягкого фенотипа были замечены только к возрасту 6 лет.

Для верификации генеза КМП было проведено молекулярно-генетическое исследование таргетной области генома с помощью кардиологической панели [32]. Выявлена гетерозиготная миссенс-мутация *c.838C>T, p.R280W* в гене *CBL* неустановленного клинического значения. Семейная сегрегация нуклеотидного варианта, обнаруженного у пробанда, была проведена матери пациентки и соматически здоровым сибсам – вариант обнаружен не был. Проведение молекулярно-генетического поиска у отца пациентки было невозможно ввиду внезапной смерти. С учетом данных биоинформатического анализа, клинической картины, вариант расценен как причина заболевания у ребенка, на основании чего диагностирован Нунан-подобный синдром с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом или без него (OMIM 613563).

3.2.10 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациента с вариантом гена KRAS. Клинический случай № 2

Мальчик М., 2007 г. р., от соматически здоровых родителей, не состоящих в родстве. Семейный анамнез отягощен: имеются указания на инфаркт миокарда, инсульт у бабушки со стороны отца, у бабушки по линии матери – злокачественное новообразование молочной железы.

Беременность I, протекала на фоне АГ, хронической плацентарной недостаточности. При проведении скринингового обследования на 12-й неделе беременности было выявлено увеличение ТВП, исключен синдром Дауна (кариотип 46, XY).

Роды I на сроке 38 недель, масса тела при рождении 3960 г, длина тела 51 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. После рождения состояние удовлетворительное, обращали на себя внимание множественные гемангиомы. Проведено ЭХО-КГ – стеноз клапана ЛА с ГД 32 мм рт. ст.

При скрининговом обследовании в 1-й месяц жизни выявлено расхождение сагитальных швов, гепатоспленомегалия. В возрасте 10 месяцев впервые

госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

При поступлении состояние расценено как среднетяжелое. Обращало на себя внимание гепатомегалия 3 см, гипотония, не соответствующая тяжести ХСН, кроме того, отмечены экстракардиальные фенотипические особенности: короткая, широкая шея с крыловидными складками, макроцефалия, антимонголоидный разрез и гипертелоризм глаз, расходящееся косоглазие, экзофтальм, эпикант, птоз век, низко расположенные, ротированные ушные раковины с приросшими мочками, широкая грудная клетка, признаки гиперкератоза кожного покрова, множественные гемангиомы.

При инструментальном обследовании по ЭХО-КГ: симметричная гипертрофия миокарда (МЖП 6 мм, z-score 2, ЗСЛЖ 6 мм, z-score 2,3), стеноз клапана ЛА с ГД 24 мм рт. ст. ЭКГ: неопределенная ось ЭКГ, ритм синусовый с ЧСС 125 уд/мин, НБПНПГ, нарушения реполяризации. ХМ ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС в пределах нормы (средняя ЧСС за сутки 123 уд/мин), 10 НЖЭС и 3 ЖЭС.

КТ ОГК с контрастированием: множественные врожденные артериовенозные мальформации легких и печени.

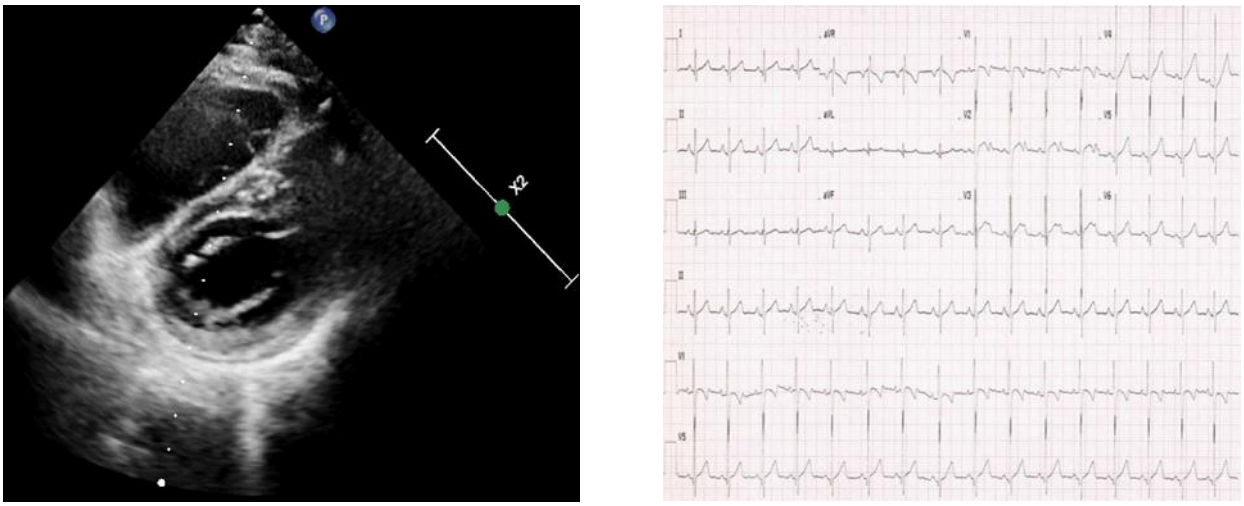
Подобрана терапия бета-адреноблокатором (пропранолол), курс терапии ГКС (в связи с гемангиомами – с положительным эффектом).

Наличие ГКМП в сочетании с характерными фенотипическими проявлениями позволило заподозрить синдром из группы RAS-патий. Молекулярно-генетическое исследование на тот момент не проводилось.

В ходе наблюдения стали регистрироваться задержка моторного и ЗПРР, транзиторные лимфатические отеки нижних конечностей.

При контрольном обследовании в отделении в возрасте 15 лет состояние средней степени тяжести, физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное за счет дефицита массы тела (SDS рост -1,31, SDS вес -3,0), кожные покровы бледные, сухие, инволюционирующие гемангиомы, сохраняются прежние особенности фенотипа. В анализах крови NT-proBNP 199 пг/мл. ЭХО-КГ:

умеренная гипертрофия миокарда (МЖП 11 мм, z-score 2,3, ЗСЛЖ 7 мм, z-score 1), полости сердца расширены, ФВ 73% по Simpson, диастолическая функция не нарушена, признаки соединительно тканной дисплазии (дилатация восходящей части аорты до z-score 3, ствола и ветвей ЛА, створки и хорды АВ-клапанов удлинены, миксоматозно изменены, гипермобильны), стеноз клапана ЛА с ГД 23 мм рт. ст. ЭКГ: ритм правопредсердный с ЧСС 59 уд/мин, НБПНПГ, нарушения реполяризации (Рисунок 40).



А **Б**

Примечание – ЭХО-КГ, парастернаяльная позиция, короткая ось ЛЖ (PSAX) на уровне средних сегментов. Незначитльная гипертрофия миокарда. ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 96 уд/мин., заостренные зубцы Р, амплитуда до 3 мм, некоторое нарушение внтурижелудочкового проведения

Рисунок 40 – Транстарокальная эхокардиография (**А**), электрокардиография (**Б**)

Методом высокопроизводительного секвенирования были исследованы таргетные области клинического экзома: в экзоне 3 гена *KRAS* (OMIM 190070) выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.178G>A* (chr12:25227346 C>T; NM_004985.5) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.G60S*. Подтверждено происхождение генетического варианта de novo.

3.2.11 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациента с вариантом гена SOS2. Клинический случай № 3

Мальчик, 2017 г. р., от 5-й беременности (1-я и 3-я – ребенок здоров, 2-я и 4-я беременности – медикаментозные аборты), протекавшей на фоне угрозы

прерывания, хронической плацентарной недостаточности. При проведении скринингового обследования на 12-й неделе беременности было выявлено увеличение ТВП, исключен синдром Дауна (кариотип 46, XY). Наследственность по заболеваниям ССС, со слов, не отягощена.

Роды 3-и, путем планового кесарева сечения на 38-й неделе гестации. Масса тела при рождении 4500 г, длина тела 55 см, APGAR 6-7 баллов, состояние после рождения расценивалось как тяжелое: одышка с ЧДД до 55 в минуту, симптомы угнетения ЦНС, приглушение тонов сердца, грубый систолический шум. При проведении ЭХО-КГ в первые сутки жизни выявлено увеличение ЛП, бивентрикулярная гипертрофия миокарда (МЖП и ЗСЛЖ 15 мм (z-score 5 и 5,5), передняя стенка ПЖ 8 мм), обструкция в ВОЛЖ с ГД 64 мм рт. ст., обусловленная SAM-феноменом, миксоматозом и аномалией хорд МК, обструкция на ВОПЖ с ГД 91 мм рт. ст., мышечный, верхушечный ДМЖП диаметром 3–4 мм с лево-правым сбросом, вторичный ДМПП до 8 мм. Рекомендована медикаментозная терапия (пропранолол из расчета 1,5 мг/кг/д).

В возрасте 6 месяцев ребенок был госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. На момент поступления терапию не получал.

При осмотре состояние расценено как тяжелое за счет клинических проявлений ХСН 2Б класса: тахипноэ 44/мин., тахикардия с ЧСС 150 уд/мин., грубый систолический шум с экстракардиальным проведением на спину, гепатомегалия до 1,5 см от края реберной дуги, диффузная мышечная гипотония. Физическое развитие ниже среднего (SDS роста -0,86, SDS веса относительно роста -0,82). Обращали на себя внимание следующие особенности фенотипа: широкое переносье, эпикант, гипертелоризм глаз, диспластичные, низкопосаженные ушные раковины, широкая грудная клетка, вдавленная в нижней трети, гипертелоризм сосков, множественные гемангиомы диаметром до 0,5 см на коже туловища и конечностей, короткая шея с крыловидными складками, двухсторонний крипторхизм. В анализе крови NT-proBNP 16563

пг/мл. Рентгенография ОГК: кардиомегалия с КТИ 72%, тень средостения расширена за счет тимуса (Рисунок 41).



Рисунок 41 – Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции

ХМ ЭКГ: ЧСС в пределах нормы, ритм синусовые с редкими короткими эпизодами миграции водителя ритма, высоковольтажные зубцы Р и Т, косовосходящий сегмент ST с элевацией до 5 мм (Рисунок 42).

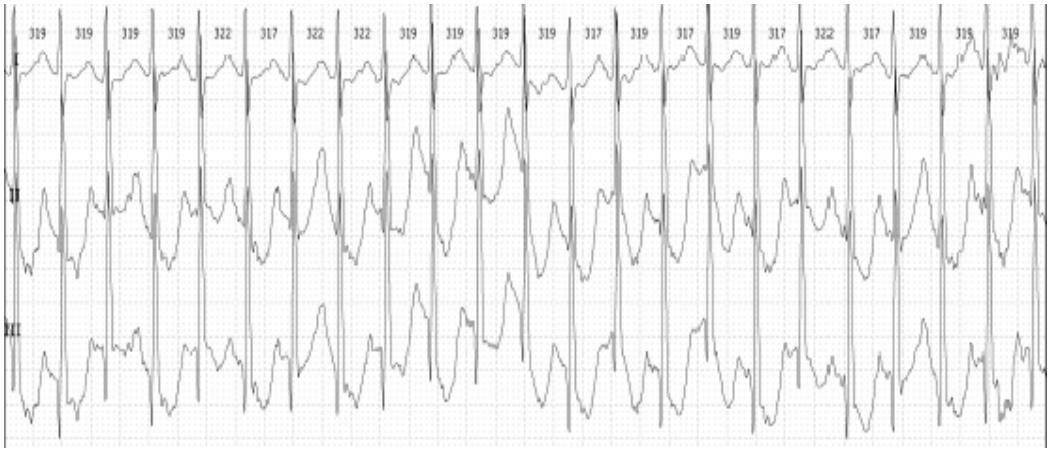


Рисунок 42 – Электрокардиограмма

ЭХО-КГ: полость ЛЖ уменьшена (КДР z-score -4,69), бивентрикулярная гипертрофия (МЖП 12,67 мм, z-score 5,18, ЗСЛЖ 12,15 мм, z-score 6,54, передняя стенка ПЖ 8 мм), признаки обструкции (ГД в медиальном сегменте ЛЖ 57 мм рт. ст., ГД ВОПЖ 86,34 мм рт. ст.), SAM-феномен, НМК 3 степени, папиллярные мышцы МК рассыпного типа, рудиметарная задняя створка МК, вторичный ДМПП размером 12 мм с лево-правым сбросом (Рисунок 43).



Рисунок 43 – Парастернаяльная позиция,
короткая ось ЛЖ (PSAX) на уровне средних сегментов

В отделении возобновлен прием бета-блокатора пропранолола 2,5 мг/кг/д, в качестве антагониста альдостерона добавлен спиронолактон из расчета 0,5 мг/кг/д. Консультирован кардиохирургом – рекомендовано проведение оперативного лечения в объеме септальной миоэктомии, от которого был получен отказ законного представителя.

На основании клинической картины был заподозрен синдром из группы RAS-патий, ребенок консультирован генетиком, в соответствии с рекомендациями которого проведено молекулярно-генетическое исследование таргетной области генома с помощью кардиологической панели генов [15]. По результатам проведенного анализа выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.800T>G*, приводящий к аминокислотной замене *p.M267R* в гене *SOS2* в гетерозиготном состоянии, что позволило подтвердить синдром Нунан (OMIM 616559).

3.2.12 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациента с вариантом гена PTPN11. Клинический случай № 4

Пациент А., 2017 г. р., наблюдается в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с возраста 4 месяцев по настоящее время.

Ребенок от 3-й беременности (старшие сибсы здоровы), протекавшей физиологически, 3 самостоятельных родов на 38 неделе. Масса тела при рождении 3390г, длина 53 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Изменения со

стороны сердца (гипертрофия миокарда), почек (двусторонняя пиелоэктазия), выявлены внутриутробно, на 32-й неделе. По ЭХО-КГ в первые сутки жизни: утолщение МЖП 14 мм с признаками обструкции ВОЛЖ, утолщение клапанов сердца, недостаточность клапана ЛА, ООО 2 мм. Назначен бета-блокатор пропранолол.

При первичном обследовании в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России отмечено: кожный покров с мраморностью, цианоз носогубного треугольника, левая половина грудной клетки умеренно выбухает, перкуторные границы относительной тупости сердца расширены влево, аускультативно – тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум дующего характера, гепатомегалия +3 см от края правой реберной дуги. Обращал на себя внимание фенотип мальчика: высокий выступающий лоб, антимонголоидный разрез глаз, запавшее переносье, длинный фильтр, диспластичные, ротированные, низко расположенные ушные раковины (Рисунок 46).



А



Б

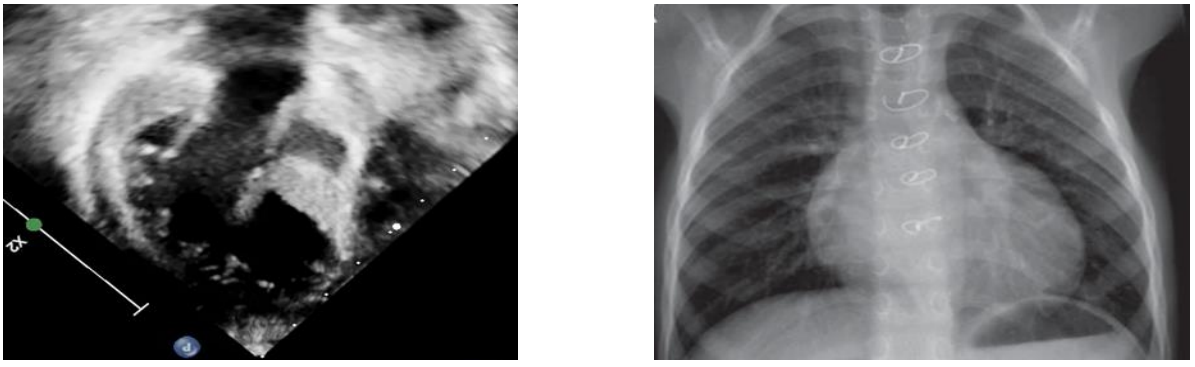
Рисунок 46 – Фенотип пациента в возрасте 1 года (А), 4 лет (Б).

По результатам лабораторного обследования выявлено высокое значение NT-proBNP 62498 пг/мл. По ЭХО-КГ – выраженная гипертрофия миокарда обоих желудочков (МЖП до 21 мм (Z-score 12,56); ЗСЛЖ 6,5 мм (Z-score 5), ПСПЖ 6 мм), обструкция выходных трактов обоих желудочков (ГД ВОЛЖ 135 мм рт. ст., ПЖ – 35 мм рт. ст.), НМК 2-й степени, левая атриомегалия (ЛП 23×24 мм, Z-score 2,97). При оценке рентгенограммы ОГК отмечена кардиомегалия с КТИ 71%. При анализе ЭКГ и ХМ-ЭКГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса,

выраженные нарушения реполяризации (подъём сегмента ST в отведениях I, II, aVR, aVL, V3-V6), единичные желудочковые экстрасистолы. Консультирован генетиком, рекомендовано исследование таргетных областей гена *PTPN11*.

Ребенок был направлен на хирургическое лечение, в возрасте 7 месяцев ему проведено иссечение гипертрофированного миокарда МЖП в условиях искусственного кровообращения. Послеоперационный период протекал гладко.

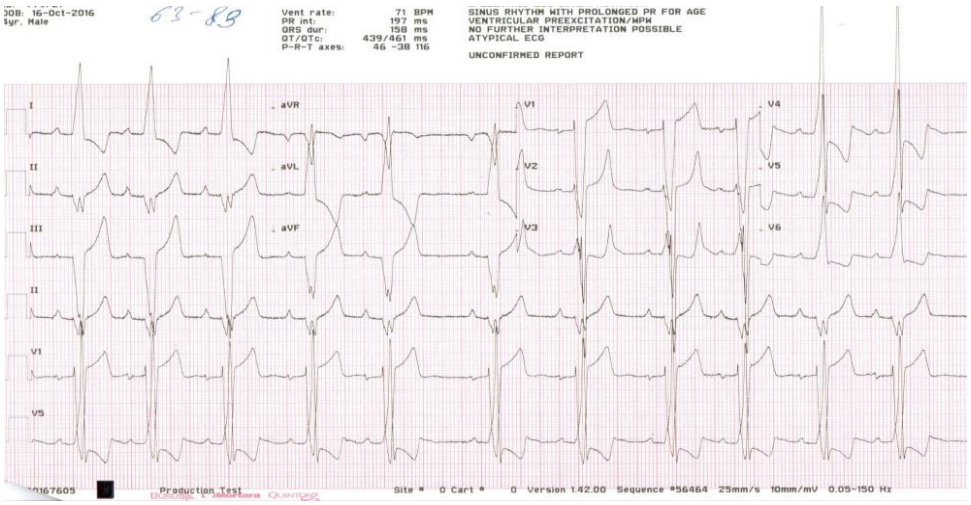
Проведено молекулярно-генетическое обследование, выявлен патогенный вариант в гене *PTPN11* в гетерозиготном состоянии *c836A>C, p.T279S.* Подтвержден по Сенгеру. У родителей пробанда данный нуклеотидный вариант не выявлен. С возраста 2 лет на коже ребенка стали появляться характерные для синдрома гиперпигментированные участки цвета «кофе с молоком». При динамическом наблюдении после хирургического лечения отмечено: купирование симптомов ХСН; нормальное физическое развитие ребенка; снижение уровня NT-proBNP (через 4 года – 451 пг/мл); асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ (преимущественно МЖП) без нарастания в динамике, уменьшение выраженности левой атриомегалии, ГД ВОЛЖ 23 мм рт. ст., ГД ВОПЖ – 11 мм рт. ст., нарушение диастолической функции ЛЖ (Рисунок 47); уменьшение кардиоторакального индекса на рентгенографии ОГК в прямой проекции (Рисунок 47), на ЭКГ (Рисунок 48).



А **Б**

Примечание – Асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, полость ЛЖ ремоделирована, в базальном сегменте визуализируется редуцированный участок миокарда в проекции миоэктомии; Примечание – слева – через 1 месяц после операции, КТИ 70%. Справа – через 3,5 года после операции, КТИ 57%

Рисунок 47 – Трансаортальная эхокардиограмма, модифицированная апикальная позиция (**А**), рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (**Б**)



Примечание – Ритм синусовый, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, нарушения реполяризации на фоне внутрижелудочковой блокады

Рисунок 48 – Электрокардиограмма

3.2.13 Клинико-генетическая характеристика российского ребенка с вариантом в гене RAF1. Клинический случай № 5

Мальчик Д., 2017 года рождения, наблюдается в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2018 года по настоящее время. Ребёнок от соматически здоровых родителей, не состоявших в родстве. Беременность первая, при скрининговом ультразвуковом исследовании выявлены признаки гипоплазии костей носа, расширение ТВП, многоводия. Роды первые на 34-й неделе гестации, масса тела при рождении 2300 г, длина тела 45 см, оценка по шкале APGAR 7/7 баллов.

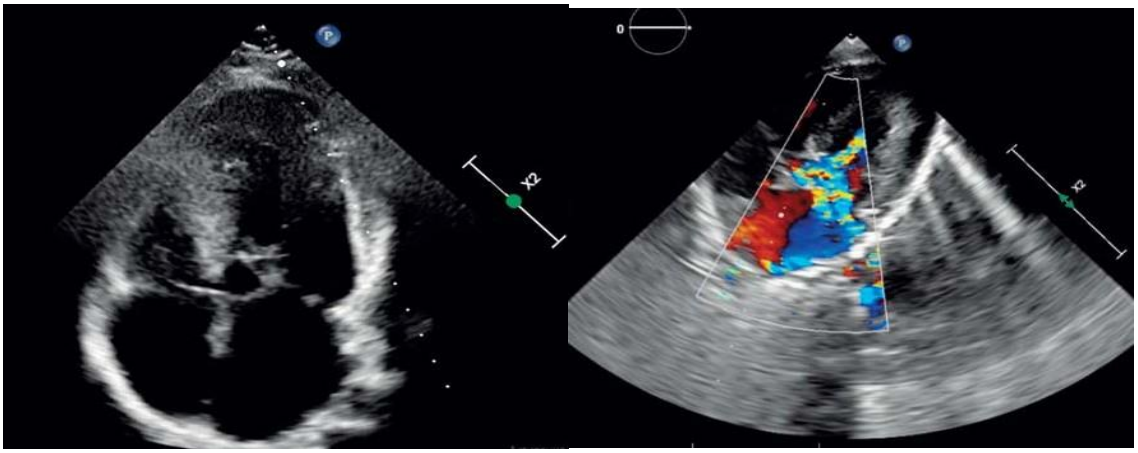
К концу первых суток отмечено нарастание симптомов дыхательной недостаточности, неврологических нарушений. По ЭХО-КГ на 7-е сутки жизни выявлены ДМЖП, ОАП, повышение давления в системе ЛА до 36 мм рт. ст. В 2 месяца жизни госпитализирован в один из федеральных центров сердечно-сосудистой хирургии, где проведена компьютерная томография с контрастированием: исключено наличие ВПС, визуализирована асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ (МЖП 9,4 мм, ЗСЛЖ 4,7 мм) без признаков обструкции ВОЛЖ.

К 6 месяцам жизни отмечено появление признаков атриомегалии и обструкции ВОЛЖ с ГД 50 мм рт. ст. По данным ХМ ЭКГ выявлены непрерывно

рецидивирующая предсердная тахикардия, частые ЖЭС. В связи с низкой массой тела и выраженной концентрической гипертрофией ЛЖ в хирургическом лечении ГКМП было отказано, добавлен антиаритмический препарат (амиодарон).

В возрасте 10 месяцев ребёнок впервые госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При поступлении состояние расценено как тяжёлое: физическое развитие очень низкое (z-score -3), бледные кожные покровы, цианоз носогубного треугольника, область сердца несколько выбухает, границы относительной тупости сердца расширены, тоны сердца приглушены, грубый систолический шум во всех точках аускультации, одышка с участием вспомогательной мускулатуры, гепатомегалия около 2 см. Обращали на себя внимание особенности фенотипа: относительная макроцефалия, выступающие лобные бугры, короткая шея с крыловидными складками, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, широкое, плоское переносье, деформация грудной клетки, тугоподвижность локтевых и лучезапястных суставов, меланоцитарный невус.

В анализах крови NTpro-BNP 33879 пг/мл, других отклонений нет. По ЭХО-КГ: выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ с пиковым ГД ВОЛЖ 100 мм рт. ст., аномальное строение АВ-клапанов (Рисунок 44).



Примечание – Гипертрофия миокарда, меньшение полости ЛЖ, атриомегалия, регургитация МК III степени за счёт SAM-феномена и аномального строения клапанного аппарата (дисплазия клапана, створки утолщены, деформированы; папиллярные мышцы смещены апикальной, утолщены; хорды удлинены)

Рисунок 44 – Модифицированная апикальная позиция, В-режим

По ХМ ЭКГ синусовый ритм с ЧСС за сутки 130 уд./мин, 750 изолированных абберантных СВЭС. К терапии добавлены бета-адреноблокатор (пропранолол), антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон); скорректирована доза антиаритмического препарата (амиодарон).

На основании сочетания ГКМП с характерными фенотипическими проявлениями заподозрен синдром Нунан.

Путём высокопроизводительного секвенирования в экзоне 7-го гена *RAF1* (OMIM 164760) выявлен и валидирован методом секвенирования по Сэнгеру патогенный нуклеотидный вариант *c.770C>T, p.S257L* в гетерозиготном состоянии. При проведении скринингового молекулярно-генетического обследования ближайших родственников установлен характер мутации de novo. Таким образом, синдром Нунан был подтверждён.

Динамическое наблюдение было продолжено: к двум годам жизни улучшились параметры физического развития (однако SDS роста соответствовал -5,9), в биохимическом анализе крови NTproBNP снизился до 12541 пг/мл, но увеличилась регургитация митрального клапана до IV степени, левая атриомегалия (ЛП 42×42 мм, Z-score 7,2), ГД ВОЛЖ сохранялся 90–100 мм рт. ст.

В возрасте 3 лет выполнено оперативное лечение в объёме трансаортальной септальной миоэктомии и протезирования митрального клапана механическим двустворчатым протезом.

Операция осложнилась хилоперикардом, что потребовало повторного инвазивного вмешательства.

В послеоперационном периоде в связи с протезом митрального клапана в терапию добавлен антикоагулянт (варфарин), продолжено лечение антиаритмическим препаратом (амиодарон).

При обследовании в отделении кардиологии через 6 месяцев после оперативного лечения NTproBNP снизился до 7660 пг/мл, ГД ВОЛЖ 25 мм рт. ст., гемодинамические параметры протеза в митральной позиции удовлетворительные. Проведена попытка отмены амиодарона, однако зарегистрированы частые эпизоды синусовой тахикардии с ЧСС 130 уд./мин,

полиморфная ЖЭС, в связи с чем был возобновлен приём антиаритмика (соталол) с положительным эффектом.

В связи с сопутствующей патологией ребёнок также наблюдается неврологом и дефектологом (нарушения познавательной деятельности), нефрологом (кистозная дисплазия почек; хроническая болезнь почек I стадии), эндокринологом (синдромальная низкорослость: коэффициент стандартного отклонения роста, SDS, -3,9, инсулиноподобный фактор роста-1 снижен до 59,1 нг/мл), дерматологом (меланоцитарный невус); офтальмологом (миопия, астигматизм обоих глаз); ортопедом (эквинусная деформация стоп и вальгусная деформация коленных суставов.

Фенотип в возрасте 5 лет представлен на Рисунке 45.



Примечание – Физическое развитие низкое (SDS роста -3,9); высокая граница роста волос на лбу; высокий лоб; выраженные лобные бугры; разреженные латеральные участки бровей; широкое запавшее переносье; антимонголоидный разрез глаз; широкое основание носа; подчёркнутые крылья носа; широкий сглаженный фильтр; тонкая верхняя губа; макростомия; диспластичные оттопыренные, низко расположенные, ротированные ушные раковины; короткая шея; выраженная килевидная деформация грудной клетки; миеломоноцитарный невус на боку справа; кифотическая осанка; относительное укорочение туловища; контрактуры локтевых суставов; при ходьбе правую ногу ставит на мысок

Рисунок 45 – Фенотип пациента в возрасте 5 лет

3.2.14 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациента биалельными вариантами в гене LZTR1. Клинический случай № 6

Мальчик, 2005 г.р., от фенотипически здоровых родителей, не состоявших в родстве. Беременность IV (I, II – самопроизвольный выкидыш на сроке около 12 недель, III – преждевременные роды на 24-й неделе гестации, по результатам аутопсии выявлены кардиомегалия и гепатоспленомегалия плода), протекала с многоводием, хронической плацентарной недостаточностью, угрозой прерывани. Роды I на сроке 35 недель, масса тела при рождении 3000 г, длина тела 48 см, оценка по шкале APGAR 7/7 баллов. В первые сутки после рождения диагностирован ВПС: транспозиция магистральных сосудов, ДМЖП.

В возрасте 2 месяцев впервые госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При поступлении состояние расценено как тяжелое (бледные кожные покровы, цианоз носогубного треугольника, гипергидроз расширенная венозная сеть, область сердца выбухает, границы относительной тупости сердца расширены, тоны сердца приглушены, грубый систолический шум во всех точках аускультации, ЧСС 180 уд/мин., ЧДД 80/мин). По ЭХО-КГ: симметричная гипертрофия миокарда (МЖП 11 мм, z-score 4,2, ЗСЛЖ 8 мм, z-score 5,3), уменьшение полости ЛЖ, ГД ВОЛЖ 28 мм рт. ст., НМК 2 ст. ХМ ЭКГ: синусовая тахикардия (средняя ЧСС за сутки 130 уд/мин), 24 ЖЭС. Подобрана терапия бета-адреноблокатором (пропранолол).

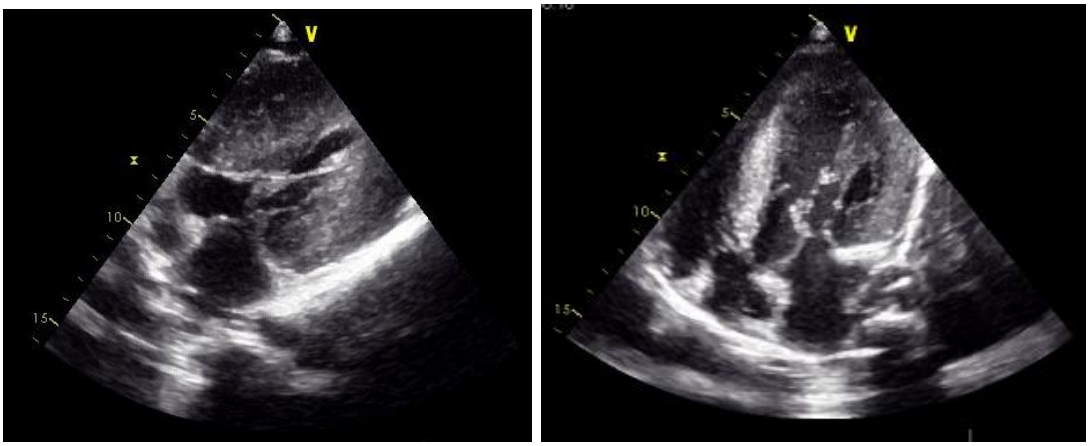
В возрасте 7 месяцев стали заметны экстракардиальные фенотипические особенности: короткая, широкая шея, дисморфизм лица (антимонголоидный разрез глаз, эпикант, широкое, плоское переносье), низко расположенные ушные раковины, деформация грудной клетки. Наличие ГКМП в сочетании с характерными фенотипическими проявлениями позволило заподозрить синдром Нунан. Проведен поиск мажорных мутаций в 3-м и 13-м экзонах гена *PTPN11* – не выявлено.

Было продолжено динамическое наблюдение, с возраста 9 лет появились синкопе. При контрольном обследовании в биохимичексом анализе крови NT-

proBNP 9329 пг/мл, увеличение МЖП до 33 мм (Z-score 8,1), ЗСЛЖ до 22 мм (Z-score 7,4)), ГД ВОЛЖ 128 мм рт. ст. При провдении ХМ ЭКГ зарегистрированы 2 пробежки ЖТ из 3 и 9 комплексов с ЧСС 158 и 162 в мин, 11 изолированных ЖЭС. В терапии добавлен комбинированный антиаритмический препарат II и III класса (соталол). Были даны рекомендации о необходимости хирургического лечения, от которого родители отказались. На фоне коррекции медикаментозной терапии синкопальные состояния не повторялись, однако нарастала утомляемость, снижалась толерантность к физическим нагрузкам.

В возрасте 14 лет обморочные состояния возобновились. В анализах крови NT-proBNP нарос до 10365 пг/мл, по ЭХО-КГ толщина МЖП увеличилась до 35 мм (Z-score 7,9), ЗСЛЖ до 22 мм (Z-score 6,8), ГД ВОЛЖ составил 125,6 мм рт. ст., по данным ХМ-ЭКГ регистрировалась частая ЖЭС двух морфологий (эктопическая представленность 16,63%).

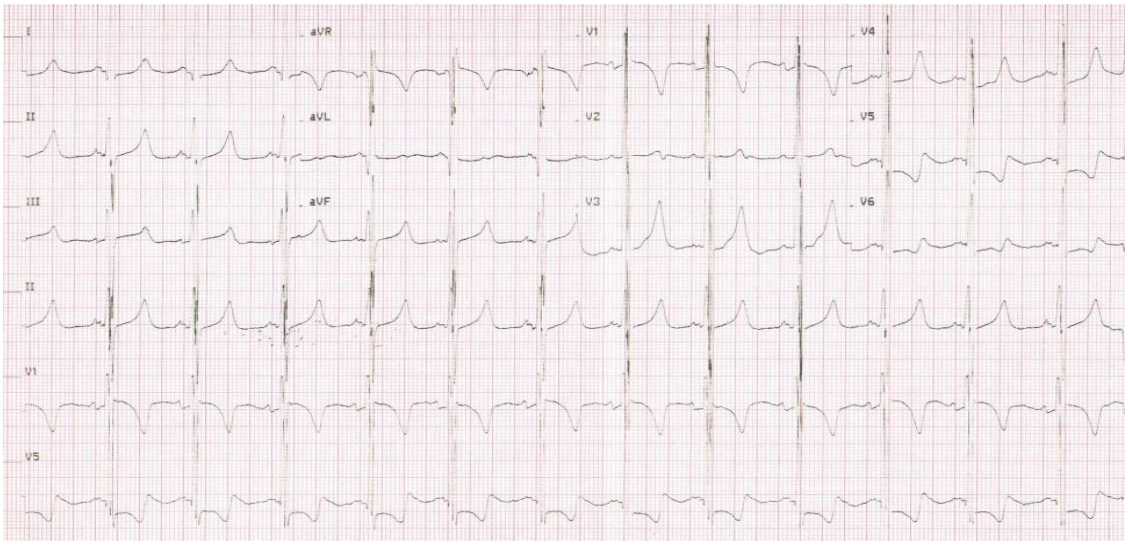
В возрасте 14 лет 7 месяцев выполнено хирургическое лечение в объеме ТРСМЭ. При эхокардиографическом контроле (Рисунок 34) – остаточный пиковый ГД составил 2 мм рт. ст., однако отмечалась аортальная регургитация с прогрессированием в динамике, что потребовало протезирования аортального клапана механическим протезом SJM Masters № 21 спустя месяц после операции.



Примечание – Апикальная четырехкамерная позиция (4АС). Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Структура миокарда неоднородная. Полость ЛЖ уменьшена. Створки МК удлинены, утолщены

Рисунок 34 – Трансторакальная эхокардиография

По ЭКГ (Рисунок 35) зарегистрированы признаки двухпучковой блокады.



Примечание – Ритм правопредсердный с ЧСС 73–83 уд/мин., БПВЛНПГ в сочетании с НБПНПГ, двухфазный з. Т с депрессией сегмента ST в V4–V6, сглаженный з. Т в aVL

Рисунок 35 – Электрокардиограмма

Через год после оперативного лечения при проведении ХМ-ЭКГ зарегистрирована желудочковая аритмия высоких градаций, был возобновлен прием соталола, от имплантации КВД аритмологом рекомендовано воздержаться.

Внешний вид пациента представлен на Рисунке 36.



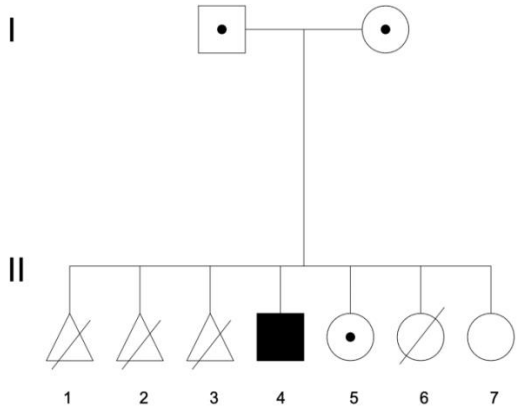
А **Б** **В**

Рисунок 36 – Внешний вид пациента в возрасте 7 месяцев (**А**), 1 года 5 месяцев (**Б**), 9 лет (**В**)

Было проведено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования панели генов, в результате которого получены следующие результаты: в экзоне 11-го гена *LZTR1* (OMIM 601247) выявлен нуклеотидный вариант *c.1259A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.Q420R*; в экзоне 17-го гена *LZTR1*

(OMIM 601247) нуклеотидный вариант *c.2051T>C* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.I684T*.

Скрининговое молекулярно-генетическое обследование ближайших родственников представлено на Рисунке 37.



Примечание – I – биологические родители, являющиеся гетерозиготными носителями нуклеотидных вариантов *c.1259A>G, p.Q420R* (мать) и *c.2051T>C, p.I684T* (отец) в гене *LZTR1*; $II_{1-3,6}$ – сибсы, которым не был проведен молекулярно-генетический анализ; II_{1-3} – перинатальные потери (пол неизвестен); II_4 – пробанд, унаследовавший оба нуклеотидных варианта *c.1259A>G, p.Q420R* и *c.2051T>C, p.I684T* в гене *LZTR1*; II_5 – младший сибс, первая из монохориальной, диамниотической двойни, носитель варианта *c.1259A>G, p.Q420R* в гене *LZTR1*, унаследованного от матери, соматически здорова; II_6 – младший сибс, вторая из монохориальной, диамниотической двойни, летальный исход в возрасте 6 месяцев по причине тяжелого течения ВПС: двойное отхождение сосудов от правого желудочка; II_7 – младший сибс, генетически и соматически здорова

Рисунок 37 – Схема родословной пробанда

Молекулярно-генетическое исследование одной из младших сестер проведено не было, однако анализ истории болезни позволяет предположить наличие у нее аналогичного заболевания из группы RAS-патий (ВПС: тетрада Фалло, перимембранозный дефект МЖП (5 мм), стеноз легочной артерии, декстрапозиция корня аорты, признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, в возрасте 6 месяцев жизни после плановой ангиокардиографии с манометрией развились некурабельные гемодинамические нарушения и констатирована биологическая смерть).

Глава 4 ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У РОССИЙСКИХ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ RAS-ПАТИЯМИ

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

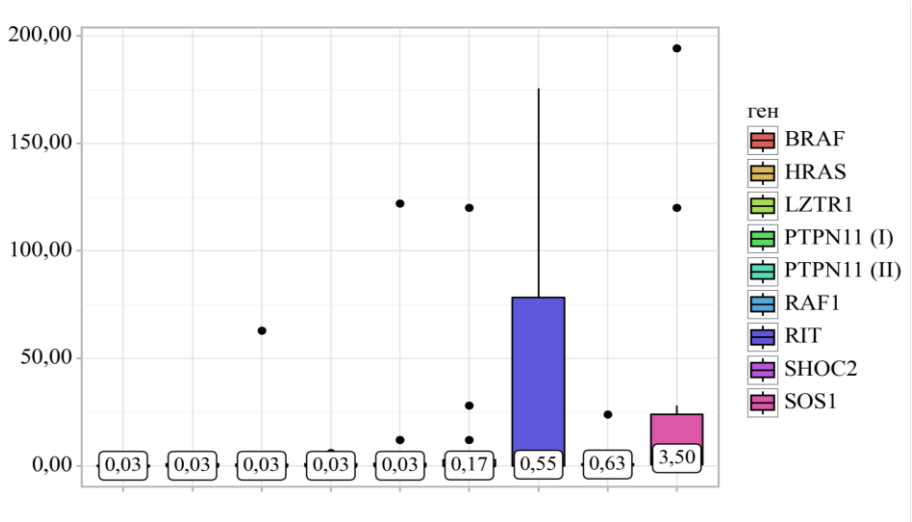
Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре RAS-патий у детей // Детские болезни сердца и сосудов. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 297–303. – doi: 10.24022/1810-0686-2022-19-4-297-303.

Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Сильнова И.В., Кондакова О.Б., Пушков А.А., Жанин И.С., Савостьянов К.В. Молекулярно-генетические и клинические характеристики патологии сердечно-сосудистой системы при RAS-патиях, обусловленных генетическими вариантами в гене *PTPN11* у 27 российских детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2025. Т. 104, № 4. С. 33-48. – DOI: 10.24110/0031-403X-2025-104-4-33-48

Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Давыдова Ю.И., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 19 российских пациентов с синдромом Нунан, обусловленным вариантами в гене *RAF1* // Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2025. Т. 6, № 2. С. 85-97. DOI: 10.46563/2686-8997-2025-6-2-85-97.

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

Статистически значимых различий между медианой возраста дебюта и поврежденного гена установить не удалось ($p = 0,068$), хотя наиболее поздний возраст был характерен для пациентов с нуклеотидными вариантами в генах *RIT1* и *SOS1* (Рисунок 49).



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

Рисунок 49 – Медиана возраста выявления кардиологической патологии в различных генетических группах

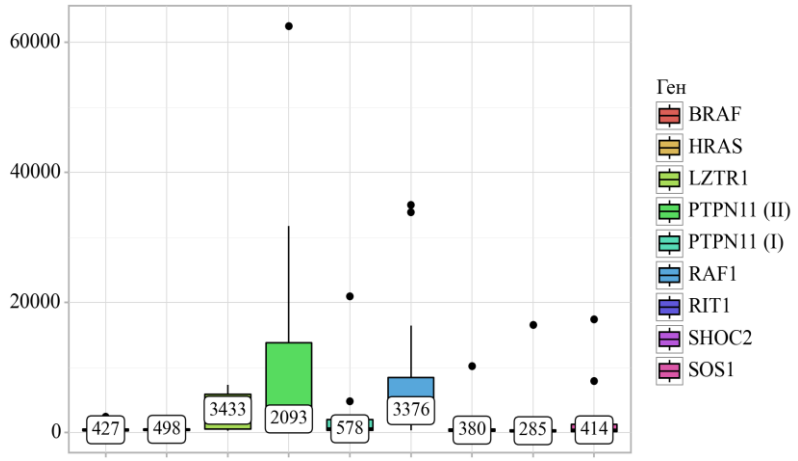
При оценке связи между выраженностью симптомов сердечной недостаточности и генетической причиной заболевания нами было установлено, что на момент первого обращения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России у пациентов с вариантами в генах *PTPN11* и *RAF1* статистически чаще отмечались признаки, соответствующие ХСН 2Б или 3-й стадии, а у пациентов с вариантами в других генах – соответствующие 2А или 1 (p = 0,004) (Таблица 16).

Анализируя возможное влияние возраста дебюта заболевания на тяжесть ХСН; статистически значимого различия выявлено не было.

Таблица 16 – Характеристика пациентов по стадии хронической сердечной недостаточности в зависимости от генетического варианта (абсолютные и процентные величины)

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

Мы оценили исходный уровень маркера сердечной недостаточности NT-proBNP (Рисунок 50). Наиболее высокие значения выявлены у детей с вариантами генов *LZTR1, PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго) и *RAF1*, а наиболее низкие – с вариантами генов *RIT1* и *SHOC2* (p < 0,001).



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

Рисунок 50 – Медиана исходного уровня NT-proBNP в зависимости от генетического варианта

При оценке типа ремоделирования миокарда было установлено, что гипертрофия миокарда сформировалась у 100% пациентов при вариантах в генах *RAF1* (19 из 73, 26%) и *RIT1* (11 из 73, 15%), - у 94,1% при вариантах в гене *PTPN11*, связанного с синдром Нунан с множественными лентиго (16 из 73, 21,9%), - у 66,6% при вариантах *LZTR1* (4 из 73, 5,5%); дилатационный тип ремоделирования преобладал при вариантах гена *SOS1*. Данные отличия достигли статистически значимой разницы (p<0,001).

При вариантах в различных генах статистических различий в частоте формирования ВПС обнаружено не было (p = 0,076). Аномалии строения МК были характерны для детей с вариантами в генах *PTPN11* (обе группы) и *RAF1* (p = 0,025). При анализе спектра других ВПС в зависимости от генетической причины статистически значимых различий получено не было.

При оценке исходных эхокардиографических параметров гипертрофического типа установлено, что при наличии вариантов в генах *LZTR1,*

PTPN11 (синдром Нунан с множественными лентиго) и *RAF1* обструктивные формы выявлялись статистически чаще (p = 0,028), а систолический градиент на выходном отделе ЛЖ у пациентов с вариантами в этих генах статистически чаще составлял> 50 мм рт. ст. (p = 0,030).

При анализе выраженности гипертрофии миокарда большие значения z-score МЖП были характерны для детей с генетическими вариантами в генах *LZTR1, PTPN11* и *RAF1*, а z-score ЗСЛЖ был выше в группах *LZTR1* и *RAF1*. Статистически не различалась частота формирования гипертрофии миокарда ПЖ. Статистически значимых различий между частотой формирования как симметричных, так и ассиметричных форм гипертрофии миокарда получено не было (p = 0,224).

При оценке размеров полости ЛЖ, нами было выявлено, что редукция полости (z-score КДР < 2) чаще регистрировалась у детей с вариантами в генах *LZTR1, PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго), *RAF1*, что также отражает большую выраженность гипертрофии (p = 0,428). Диастолическая дисфункция миокарда статистически чаще присутствовала у пациентов с вариантами в гене *RAF1* (p = 0,032). Показатели фракции сердечного выброса среди всех пациентов статистически не различались.

Количество пациентов, медиана возраста манифестации заболевания и медиана возраста на момент включения в исследование, соотношение по полу и результаты статистического анализа исходных параметров ЭХО-КГ представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров при гипертрофическом типе ремоделирования миокарда в зависимости от генетической причины заболевания, n = 73.

Основные параметры ЭХО-КГ/Ген	*BRAF*	*HRAS*	*KRAS*	*LZTR1*	*PTPN11 (**I)*	*PTPN11 (**II)*	*RAF1*	*RIT1*	*SHOC2*	*SOS1*	*SOS2*	*p*
Соотношение по полу, М:Ж	2:4	1:1	1:0	2:2	4:3	6:10	12:7	4:7	0:1	2:3	1:0	0,931
Возраст первичной диагностики, Me (IQR)	0,03 (0,03; 0,05)	0,03 (0,03; 1)	0,03 (0,03; 0,03)	0,03 (0,03; 0,76)	0,03 (0,03; 0,95)	0,03 (0,03; 1,12)	0,17 (0,03; 2,88)	0,55 (0,03; 78,2)	0,63 (0,63; 0,63)	3,5 (0,6; 24)	0,03 (0,03; 0,03)	0,068
Возраст исходного ЭХО-КГ, Me (IQR)	9,5 (6,5; 29,5)	13 (9; 18)	10 (10; 10)	8,5 (4,3; 48)	10 (4,5; 56)	13 (3; 49,8)	11,5 (7,5; 45,3)	78 (10,5; 134,5)	15 (10; 18)	21 (5,5; 65,8)	6 (6; 6)	0,802
ЛП мм, Me (IQR)	19 (17; 25)	17,5 (16,7; 18,3)	17 (17; 17)	28,5 (22; 33,4)	23 (15,8; 27)	22 (15; 29)	25,5 (21,8; 29,4)	24,5 (20; 27,4)	21 (21; 21)	19,6 (19; 23)	27 (27; 27)	0,694
ЛП Z-score, Me (IQR)	2,2 (1,96; 3)	1,7 (1,7; 1,7)	0,8 (0,8; 0,8)	2,8 (1,9; 3,6)	2,9 (0,57; 3,5)	2,5 (1,8; 2,8)	3,05 (2,42; 3,52)	1,48 (1,04; 2,08)	2,7 (2,7; 2,7)	1,5 (1,5; 1,9)	3,2 (3,2; 3,2)	0,087
ПП мм, Me (IQR)	21 (18,5; 25,3)	17 (17; 17)	16,4 (16,4; 16,4)	20,5 (19,2; 23,3)	21 (20; 25)	22,3 (17,7; 26)	24 (22; 25,9)	24 (21; 31,7)	23 (23; 23)	20,5 (19,3; 24)	27 (27; 27)	0,418
ПП Z-score, Me (IQR)	2,45 (1,9; 3,1)	2,2 (1,65; 2,2)	0,5 (0,5; 0,5)	1,53 (1,53; 2,4)	2,34 (1,05; 2,34)	1,51 (1,1; 2,58)	2,6 (2,12; 3,72)	2,04 (1,34; 2,5)	2,87 (2,87; 2,87)	1,55 (1,5; 2,2)	3 (3; 3)	0,063
ПЖ мм, Me (IQR)	10 (8,9; 13,1)	11 (10; 12)	11 (11; 11)	10,1 (9,1; 13,9)	13 (10,8; 17,5)	11,24 (9,29; 15)	10,7 (8,5; 14,2)	11,5 (10,2; 13,0)	10 (10; 10)	9,7 (9; 13,8)	13 (13; 13)	0,786
ПСПЖ мм, Me (IQR)	3,2 (2; 4,1)	3,3 (3; 3,4)	4 (4; 4)	3,2 (3; 3,8)	3,5 (3,05; 4,4)	3,6 (3; 5,3)	3,8 (3; 4,8)	3,25 (2,9; 3,9)	3 (3; 3)	3 (3; 3,8)	8 (8; 8)	0,354
КДР ЛЖ мм, Me (IQR)	20 (20; 24)	21,6 (19,3; 23,9)	17 (17; 17)	25,12 (16,5; 32,1)	25,12 (19,1; 30,8)	21 (17,7; 28,5)	21,6 (16,9; 28,5)	29,5 (23,4; 37,8)	27 (27; 27)	25 (21; 28,9)	11,6 (11,6; 11,6)	0,645
Zscore ЛЖ, Me (IQR)	-1,5 (-2,2; 0,7)	-0,4 (-0,9; 0,16)	-0,6 (-0,6; -0,6)	-2 (-2,3; -1,6)	-2,16 (-3,1; -0,4)	-1,91 (-2,2; -0,63)	-2,53 (-3; -1,4)	-0,96 (-2,2; -0,6)	0,78 (0,78; 0,78)	-1,2 (-1,2; -0,5)	-4,69 (-4,69; -4,69)	0,368
ФВ Simpson Biplane %, Me (IQR)	68,5 (58,2; 76,8)	70 (58; 79)	63 (63; 63)	75,5 (63,7; 79,7)	77 (63,5; 78)	68,5 (61; 79)	78 (75,3; 80)	75 (65; 77)	60 (60; 60)	65,5 (58,7; 77,7)	80 (80; 80)	0,124
Диастолическая дисфункция, абс. (%)	2 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	4 (57,1%)	5 (31,2%)	14 (73,7%)	3 (27,2%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (100%)	0,032*

Таблица 17. Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров при гипертрофическом типе ремоделирования миокарда в зависимости от генетической причины заболевания, n = 73. Продолжение.

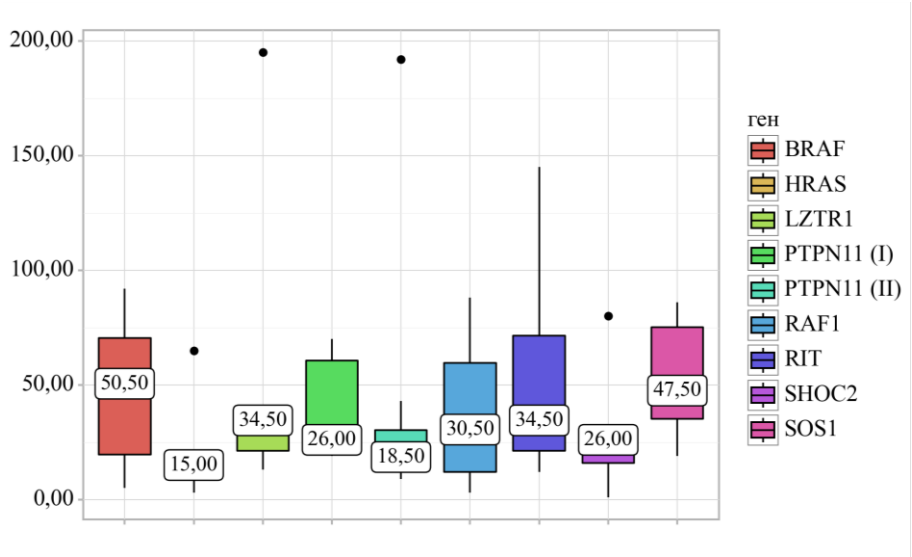
Основные параметры ЭХО-КГ/Ген	*BRAF*	*HRAS*	*KRAS*	*LZTR1*	*PTPN11 (**I)*	*PTPN11 (**II)*	*RAF1*	*RIT1*	*SHOC2*	*SOS1*	*SOS2*	*p*
МЖП мм, Me (IQR)	9,35 (7,2; 12,2)	6,25 (5,9; 6,6)	6 (6; 6)	11,1 (10,9; 11,9)	12 (10,5; 16,5)	12 (11; 14,1)	11,7 (9,5; 13,7)	11 (8,9; 12,5)	7,3 (7,3; 7,3)	10 (7,5; 14,8)	12,67 (12,67; 12,67)	0,210
Zscore МЖП, Me (IQR)	3,55 (2,6; 4,4)	2,2 (2,1; 2,3)	2 (2; 2)	4,02 (3,6; 4,5)	4,56 (3,4; 7)	4,64 (3,9; 5,4)	3,9 (3,1; 4,9)	2,85 (2,2; 3,5)	2,7 (2,7; 2,7)	3,7 (2,6; 5,6)	5,18 (5,18; 5,18)	0,077
ЗСЛЖ мм, Me (IQR)	5,5 (4,3; 6,7)	6,5 (6; 7)	6 (6; 6)	5,9 (5,3; 7,4)	6,7 (6; 10,7)	5,3 (4,75; 7)	8 (5,7; 10,5)	9 (5,5; 10,5)	5 (5; 5)	5,6 (5; 6)	12,15 (12,15; 12,15)	0,364
Zscore ЗСЛЖ, Me (IQR)	1,8 (0,4; 3,1)	2,95 (2,9; 3,02)	2,3 (2,2; 2,3)	2,42 (1,92; 2,94)	4 (1,35; 5,1)	2,04 (1,1; 2,7)	3,2 (2,1; 4,8)	2,09 (1,43; 2,8)	2,1 (2,1; 2,1)	2 (1,8; 2)	6,54 (6,54; 6,54)	0,452
Обструкция ВОЛЖ	3 (50,0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	4 (57,1%)	11 (68,8%)	17 (89,5%)	3 (27,3%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (100%)	0,028*
Систолический ГД ВОЛЖ мм рт ст, Me (IQR)	54 (35; 68)	–	–	76,5 (48; 113,3)	86 (69; 100)	77 (30,5; 108,8)	52 (32,8; 72,5)	32,5 (31,5; 37)	–	64,5 (47,3; 81,8)	57 (57; 57)	–
Обструкция ВОПЖ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	3 (42,8%)	4 (25%)	5 (26,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0,830
Систолический ГД ВОПЖ мм рт ст, Me (IQR)	–	–	–	20 (20; 20)	36,5 (28,3; 44,8)	59 (30; 89,7)	45 (45, 60)	–	–	–	86 (86; 86)	–
НМК II-IV ст., абс. (%)	1 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	1 (14,2%)	7 (43,75%)	6 (31,5%)	0 (0,0%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (100%)	0,039*
SAM-феномен, абс. (%)	2 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	5 (62,5%)	8 (50%)	16 (84,2%)	4 (36,3%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (100%)	0,036*

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

4.2 Сравнительная характеристика клинической и инструментальной динамики у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах

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

Медиана срока наблюдения составила 27 (16,5–38) месяцев и в различных группах статистически не отличалась (p = 0,173) (Рисунок 51).



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

Рисунок 51 – Медиана срока наблюдения пациентов с RAS-патиями, обусловленными различными генетическими причинами.

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

При анализе динамики ремоделирования гипертрофического типа чаще отмечены случаи стабилизации гипертрофии миокарда (n = 30, 41,1%), реже –

прогрессирования (n = 28, 38,4%) и развития обратного ремоделирования (n = 15, 20,5%). Статистически чаще абсолютный и относительный регресс гипертрофии миокарда регистрировался при вариантах *RIT1,* прогрессирование – при вариантах генов *LZTR1* и *RAF1* (p = 0,003, p*RAF1 – RIT1* = 0,020) (Таблица 18).

Таблица 18 – Динамика гипертрофии миокарда в процессе наблюдения пациентов в зависимости от генетической причины заболевания, n=73

Динамика/Ген	*BRAF*	*HRAS*	*KRAS*	*LZTR1*	*PTPN11 (**I)*	*PTPN11 (**II)*	*RAF1*	*RIT1*	*SHOC2*	*SOS1*	*SOS2*
Прогрессирование	2 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	2 (28,6%)	5 (31,2%)	15 (78,9%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Абсолютный регресс	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (28,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Относительный регресс	1 (16,7%)	0 (0%)	1 (100 %)	0 (0%)	1 (14,3%)	3 (18,8%)	0 (0%)	4 (36%)	1 (100%)	1 (20%)	-
Без динамики	3 (50%)	2 (100 %)	0 (0%)	1 (25%)	2 (28,6%)	8 (50%)	4 (21,1%)	5 (46%)	0 (0%)	4 (80%)	1 (100%)
Примечание – ** I – синдром Нунан; II – синдром Нунан с множественными лентиго											

При анализе параметров ЭХО-КГ через 24 месяца зарегистрировано статистически значимое уменьшение z-score МЖП у пациентов с вариантами в генах *PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго) и *RIT1* и нарастание при вариантах гена *RAF1*. При сравнении толщины миокарда (z-score МЖП и z-score ЗСЛЖ) у пациентов с вариантами гена *RAF1* гипертрофия миокарда через 24 месяца была статистически более выраженной по сравнению с толщиной миокарда у пациентов с вариантами в других генах (Таблица 19).

У 85,8% пациентов с ДКМП отмечена положительная динамика с полной нормализацией клинико-инструментальных показателей спустя 24 месяца. К концу периода наблюдения размеры камер сердца и фракция выброса ЛЖ достигли возрастной нормы, уровень NT-proBNP нормализовались.

Среди обследованных пациентов в 10 случаях (10,7%) была отмечена и регрессия стеноза клапана ЛА: 2 пациента с вариантами в гене *BRAF,* 2 – *PTPN11* (синдром Нунан), 1 – *RAF1,* 2 – *RIT1* и 3 – *SHOC2*.

Таблица 19. Сравнительная характеристика динамики параметров ЭХО-КГ в зависимости от генетической причины заболевания, n = 73

Основные параметры ЭХО-КГ/ Ген	ЛП, мм Me (IQR)	ЛП, мм Me (IQR)	КДР, мм Me (IQR)	КДР, мм Me (IQR)	КДР, Z-score Me (IQR)	КДР, Z-score Me (IQR)	МЖП, мм Me (IQR)	МЖП, мм Me (IQR)	МЖП, Z-score Me (IQR)	МЖП, Z-score Me (IQR)	ЗСЛЖ, мм Me (IQR)	ЗСЛЖ, мм Me (IQR)	ЗСЛЖ, Z-score Me (IQR)	ЗСЛЖ, Z-score Me (IQR)
Временной период	Исходно	24 мес.	Исходно	24 мес.	Исходно	24 мес.	Исходно	24 мес.	Исходно	24 мес.	Исходно	24 мес.	Исходно	24 мес.
BRAF	19 (17; 25)	27 (19; 29)	20 (20; 24)	25 (20; 35)	-1,5 (-2,2; 0,7)	-1 (-2,2; -1)	7,7 (7; 12,6)	10 (7; 10)	3,55 (2,6; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)	5,5 (4,3; 6,7)	8 (7; 8)	1,8 (0,4; 3,1)	2,7 (1; 2,9)
HRAS	17,5 (16,7; 18,3)	17,5 (16,5; 19)	21,6 (19,3; 23,9)	21 (19; 23,1)	-0,4 (-0,9; 0,16)	-0,41 (-0,98; 0,16)	6,25 (5,9; 6,6)	6,2 (5,8; 6,8)	2,2 (2,1; 2,3)	2,2 (2,1; 2,3)	6,5 (6; 7)	6,5 (6,5; 7)	2,95 (2,9; 3,02)	2,25 (2,1; 2,4)
KRAS	17 (17; 17)	17 (17; 17)	17 (17; 17)	19 (19; 19)	-0,6 (-0,6; -0,6)	0,4 (0,4; 0,4)	6 (6; 6)	6,5 (6,5; 6,5)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	6 (6; 6)	6,5 (6,5; 6,5)	2,3 (2,2; 2,3)	2 (2; 2)
LZTR1	28,5 (22; 33,4)	35,5 (31,5; 41)	25,12 (16,5; 32,1)	36,5 (33; 41,8)	-2 (-2,3; -1,6)	-1,75 (-1,9; -1,5)	11,1 (10,9; 11,9)	12 (11,5; 17,3)	4,02 (3,6; 4,5)	3,04 (2,8; 4,5)	5,9 (5,3; 7,4)	6,7 (6; 10,7)	2,42 (1,92; 2,94)	2,2 (1,7; 4,1)
*PTPN11 (**I)*	23 (15,8; 27)	27 (23,3; 39)*	25,12 (19,1; 30,8)	21,6 (16,9; 28,5)*	-2,16 (-3,1; -0,4)	-2 (-2,15; -0,8)	12 (10,5; 16,5)	10,8 (7,5; 12,3)	4,56 (3,4; 7)	3,8 (2; 4,2)	6,7 (6; 10,7)	7,9 (6; 10,3)	4 (1,35; 5,1)	2,85 (2,2; 3,51)
*PTPN11 (**II)*	22 (15; 29)	27,5 (23; 30,5)*	21 (17,7; 28,5)	28,5 (21; 36)*	-1,91 (-2,2; -0,63)	-1,45 (-2,8; -0,6)	12 (11; 14,1)	12 (10,5; 16,5)	4,64 (3,9; 5,4)	3,5 (2,8; 6,05)*	5,3 (4,75; 7)	6 (5,5; 6,8)	2,04 (1,1; 2,7)	2,3 (1; 5,01)
RAF1	25,5 (21,8; 29,4)	28,5 (26; 31,8)*	21,6 (16,9; 28,5)	26 (20,8; 30,8)*	-2,53 (-3; -1,4))	-2,5 (-2,9; -2,1)	11,7 (9,5; 13,7)	14 (12; 15,8)	3,9 (3,1; 4,9)	4,05 (3,6; 5,7)*	8 (5,7; 10,5)	8,55 (6,9; 10,8)	3,2 (2,1; 4,8)	3,22 (2,6; 4,2)
RIT1	24,5 (20; 27,4)	29,5 (24,8; 32,8)*	29,5 (23,4; 37,8)	39,3 (28; 44)*	-0,96 (-2,2; -0,6)	-1,05 (-1,5; -0,8)	11 (8,9; 12,5)	11,1 (8,7; 13)	2,5 (2,2; 3,5)	2,1 (1,8; 2,2)*	9 (5,5; 10,5)	7,6 (5,8; 9)	2,09 (1,43; 2,8)	1,65 (1,2; 1,9)
SHOC2	21 (21; 21)	22 (22; 22)	27 (27; 27)	30 (30; 30)	0,78 (0,78; 0,78)	1 (1; 1)	7,3 (7,3; 7,3)	7 (7; 7)	2,7 (2,7; 2,7)	1,9 (1,9; 1,9)	5 (5; 5)	6 (6; 6)	2,1 (2,1; 2,1)	2 (2; 2)
SOS1	19,6 (19; 23)	29 (21; 31)	25 (21; 28,9)	30 (27; 38)	-1,2 (-1,2; -0,5)	0,28 (-1,5; 0,3)	10 (7,5; 14,8)	11 (8,2; 12)	3,7 (2,6; 5,6)	3,5 (2,5; 3,8)	5,6 (5; 6)	6,5 (5; 8)	2 (1,8; 2)	1,5 (1,5; 2)
SOS2	27 (27; 27)	-	11,6 (11,6; 11,6)	-	-4,69 (-4,69; -4,69)	-	12,7 (12,7; 12,7)	-	5,2 (5,2; 5,2)	-	12,2 (12,2; 12,2)	-	6,5 (6,5; 6,5)	-
p	0,694	0,256	0,645	0,206	0,368	0,066	0,258	0,048*	0,150	0,007*	0,364	0,221	0,452	0,049*

Примечание: * – значения статистически значимые (p < 0,05). Используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса и критерий Уилкоксона. ** I – синдром Нунан; II – синдром Нунан с множественными лентиго. ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый жедудочек, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие

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

У 36 (36,7%) пациентов было зафиксировано одно из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым были отнесены летальный исход или потребность проведения оперативного лечения. В Таблице 20 представлен полный перечень кардиохирургических вмешательств, выполненных пациентам.

Таблица 20 – Структура кардиохирургических вмешательств, выполненных пациентам с RAS-патиями

№ пациента в приложении	*Ген*	*Нуклеотидный, аминокислотный вариант*	*Событие*
1	*BRAF*	*c.770A>G, p.Q257R*	Баллонная вальвулопластика стеноза клапана ЛА в возрасте 2 мес.; баллонная вальвулопластика стеноза клапана ЛА в возрасте 6 мес.; комиссуротомия клапана ЛА в возрасте 6 мес.
2	*BRAF*	*c.928A>G, p.T310A*	Пластика ДМПП и ДМЖП, клипирование ОАП в возрасте 2 мес.
3	*BRAF*	*c.1406G>A, p.G469E*	ТРСМЭ, пластика аортального клапана 36 мес.
5	*BRAF*	*c.1495A>C, p.L499G*	Баллонная вальвулопластика стеноза клапана ЛА, комиссуротомия клапана ЛА в 3 мес.
9	*CBL*	*c.838C>T, p.R280W*	Иссечение инфундибулярного стеноза клапана ЛА, пластика выводного отдела правого желудочка, резекция створки трикуспидального клапана, пластика септальных дефектов в 4 мес., имплантация однокамерного электрокардиостимулятора в 4 мес., замена на двухкамерный электрокардиостимулятор в 92 мес.
16	*LZTR1*	*c.299T>G, p.V100G; c.842C>T, p.P281L*	ТРСМЭ, пластика ДМЖП, ушивание ООО в 78 мес.
18	*LZTR1*	*c.1259A>G, Q420R; c.2051T>C, p.I684T*	ТРСМЭ, пластика митрального клапана 175,4 мес., протезирование аортального клапана в 176 мес.
20	*LZTR1*	*c.2264G>A, p.R755Q*	ТРСМЭ в 137 мес.
22	*LZTR1*	*c.2428C>T, p.R810W*	ТРСМЭ, протезирование митрального клапана в 36,4 мес.
26	*PTPN11 (**I)*	*c.182A>G, p.D61G*	Суживание ЛА в 4 мес.; радикальная коррекция отхождения аорты и ЛА от правого желудочка с применением кондуитов, пластика ДМПП, снятие манжеты с ЛА в 24 мес.
27	*PTPN11 (**I)*	*c.182A>G, p.D61G*	ТРСМЭ, резекция коарктации аорты, пластика ДМПП, резекция вторичных хорд от задней створки и пластика митрального клапана 7,5 мес.
29	*PTPN11 (**I)*	*c.214G>T, p.A72S*	Баллонная вальвулопластика стеноза клапана ЛА в 0,16 мес.; Баллонная вальвулопластика стеноза клапана ЛА в 1 мес.; Комиссуротомия клапана ЛА, трансаннулярная пластика ЛА, ушивание ДМПП, наложение двунаправленного кавопульмонального анастомоза, пересечения аорто-легочной связки и грудного лимфатического протока, имплантации мембраны PRECLUDE и клипирования грудолимфатического протока справа в 12 мес.
30	*PTPN11 (**II)*	*c.836A>C, p.Y279S*	Бивентрикулярная миоэктомия, комиссуротомия клапана ЛА, трансаннулярная пластика ВОПЖ и ЛА, пластика восходящей аорты в 7 мес.
31	*PTPN11 (**II)*	*c.836A>C, p.Y279S*	ТРСМЭ, пластика ДМПП в 20 мес.

Таблица 20 – Структура кардиохирургических вмешательств, выполненных пациентам с RAS-патиями. Продолжение.

№ пациента в приложении	*Ген*	*Нуклеотидный, аминокислотный вариант*	*Событие*
32	*PTPN11 (**II)*	*c.836A>G, p.Y279C*	ТРСМЭ в 9 мес.
36	*PTPN11 (**I)*	*c.923A>G, p.N308S*	Бивентрикулярная миоэктомия, комиссуротомия клапана ЛА, трансаннулярная пластика ВОПЖ и ЛА, резекция аномальных хорд и пластика митрального клапана, пластика ДМЖП в 48 мес.; Имплантация эпикардиального электрокардиостимулятора в 49 мес.; Пластика клапана ЛА в 172 мес.
38	*PTPN11 (**I)*	*c.1226G>C, p.G409A*	Постановка кардиовертера-дефибрилятора в возрасте 161 мес.
40	*PTPN11 (**II)*	*c.1403C>T, p.T468M*	Бивентрикулярная миоэктомия в 17 мес.
48	*PTPN11 (**II)*	*c.1517A>C, p.G506P*	Баллонная вальвулопластика стеноза клапана ЛА в 2 мес.
49	*PTPN11 (**II)*	*c.1528C>G, p.Q510E*	Баллонная вальвулопластика стеноза клапана ЛА в 4 мес., ТРСМЭ, комиссуротомия стеноза клапана ЛА в 4 мес.
50	*PTPN11 (**II)*	*c.1528C>G, p.Q510E*	ТРСМЭ в 144 мес.
51	*PTPN11 (**II)*	*c.1528C>G, p.Q510E*	Баллонная вальвулопластика стеноза клапана ЛА в 4 мес.
53	*RAF1*	*c.731_778del, p.S244_S259del*	ТРСМЭ в 59 мес.
55	*RAF1*	*c.770C>T, p.S257L*	ТРСМЭ, протезирование митрального клапана в 36,4 мес.
58	*RAF1*	*c.770C>T, p.S257L*	Баллонная вальвулопластика стеноза клапана ЛА в 7,5 мес.
59	*RAF1*	*c.770C>T, p.S257L*	Бивентрикулярная миоэктомия, комиссуротомия клапана ЛА, трансаннулярная пластика ВОПЖ и ЛА в 96 мес.
60	*RAF1*	*c.770C>T, p.S257L*	ТРСМЭ в 60 мес.
62	*RAF1*	*c.770C>T, p.S257L*	Бивентрикулярная миоэктомия, комиссуротомия клапана ЛА, трансаннулярная пластика ВОПЖ и ЛА, клипирование ОАП в 7 мес.
61	*RAF1*	*c.770C>T, p.S257L*	ТРСМЭ, протезирование митрального клапана в 28 мес.
63	*RAF1*	*c.770C>T, p.S257L*	Бивентрикулярная миоэктомия, комиссуротомия клапана ЛА, трансаннулярная пластика ВОПЖ и ЛА, пластика митрального клапана, ушивание ООО в 15 мес.
65	*RAF1*	*c.781C>T, p.P261S*	Аортовентрикулопластика по Конно, пластика ДМПП в 60 мес., Имплантация электрокардиостимулятора в 60 мес.,
67	*RAF1*	*c.781C>T, p.P261S*	Пластика ДМПП в 36 мес.
75	*RIT1*	*c.246T>A, p.P82L*	Баллонная вальвулопластика стеноза клапана ЛА в 6 мес.; Баллонная вальвулопластика стеноза клапана ЛА в 9 мес.
80	*RIT1*	*c.321G>A, p.M107I*	Резекция инфундибуллярного стеноза клапана ЛА, пластика ствола ЛА и ВОПЖ, пластика ДМПП в возрасте 21 месяца.
88	*SOS1*	*c.508A>G, p.K170E*	Бивентрикулярная миоэктомия, трансаннулярная пластика ВОПЖ и ствола ЛА аутоперикадиальной заплатой, клипирование, пересечение ОАП в условиях, имплантация мембраны PRECLUDE в переднее средостение в 38 мес.

Примечание – ** I – синдром Нунан; II – синдром Нунан с множественными лентиго; ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ЛА – легочная артерия, ОАП – открытый артериальный проток, ООО – открытое овальное окно, ТРСМЭ – трансаортальная расширенная септальная миоэктомия

Оперативное лечение было проведено 35 (35,7%) пациентам, в 7 случаях возникла необходимость повторного хирургического вмешательства. Медиана возраста первого оперативного вмешательства составила 20 (4 – 60) месяцев.

По причине обструктивной формы ГКМП в 22 (22,4% от общего количества или 30,1% от пациентов с ГКМП) случаях была выполнена септальная миоэктомия, у 7 из них – с устранением бивентрикулярной обструкции. Медиана возраста септальной миоэктомии составила 36,4 (15 – 69) месяца. Для устранения обструкции ВОЛЖ 3 детям потребовалось протезирование МК механическим двустворчатым протезом, 4-м – пластика МК. Хирургические вмешательства по поводу сопутствующих ВПС были выполнены 15 пациентам, из них, чаще других, требовалось устранение стеноза клапана ЛА (7 случаев), проведение пластики ДМПП или ДМЖП (по 3 случая).

При контрольном обследовании у всех больных зафиксировано значимое снижение систолического градиента давления в выходном отделе ЛЖ (Рисунки 52, 53), разрешение недостаточности и систолического движения передней створки (SAM-феномена) митрального клапана.

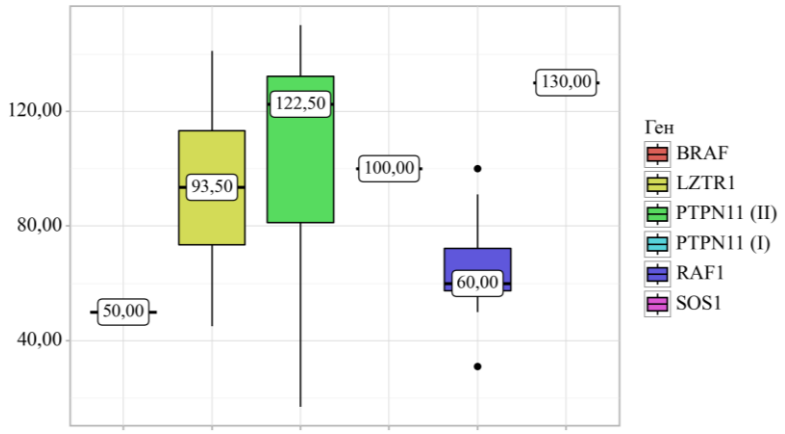


Рисунок 52 – Уровень систолического градиента давления до оперативного лечения у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах

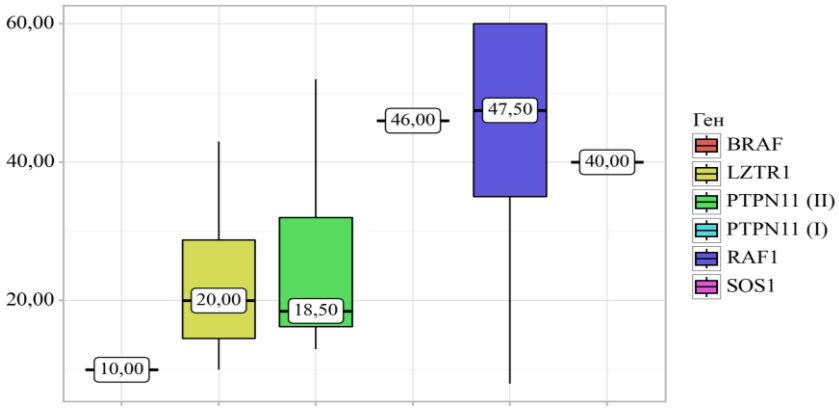


Рисунок 53 – Динамика систолического градиента давления после оперативного лечения у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах

Снижение уровня NT-proBNP отмечено в большинстве случаев и достигло статистичеки значимой разницы для пациентов с вариантами гена *PTPN11*, связанного с синдромом Нунан с множественными лентиго (p = 0,043). Только у пациентов с вариантами гена *RAF1* отмечено нарастание уровня NT-proBNP (Рисунки 54, 55).

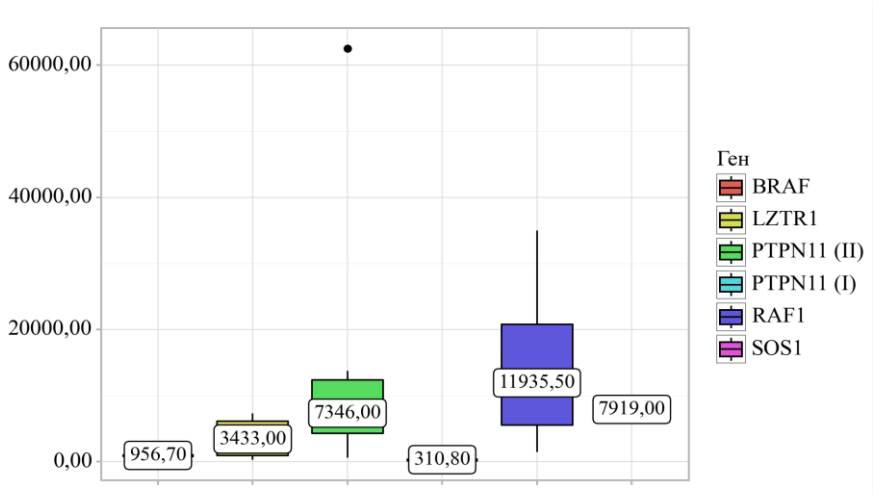


Рисунок 54 – Уровень NT-proBNP до оперативного лечения у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах

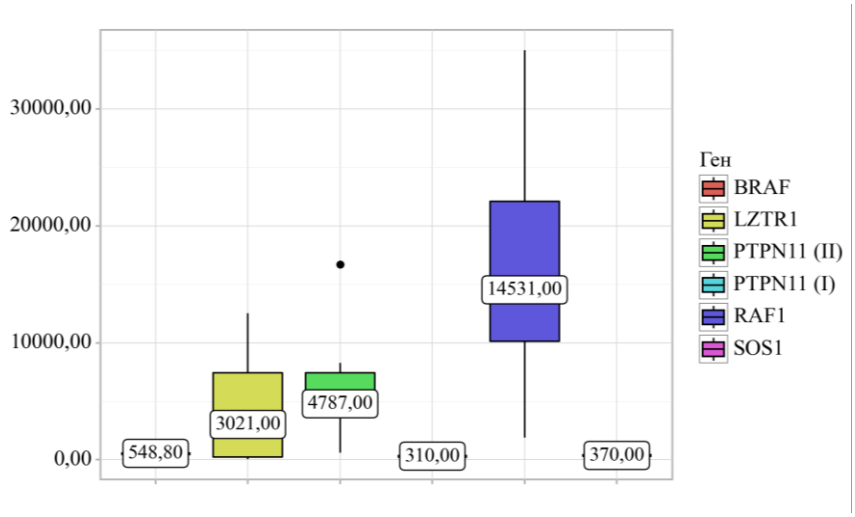


Рисунок 55 – Динамика NT-proBNP после оперативного лечения у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах

В раннем послеоперационном периоде 1 ребенку потребовалось протезирование аортального клапана по причине развития тотальной недостаточности. Значительный плевральный/перикардиальный выпот у 6 пациентов, хилоторакс у 1 – являлись причиной раннего повторного вмешательства. В связи с развившейся полной АВ-блокадой в 2 случаях была проведена имплантация постоянного ЭКС.

Хирургическая коррекция врождённых пороков сердца выполнена 28 (28,6%) пациентам. Из них у 15 операция сочеталась с септальной миоэктомией, а у 13 была изолированной. Медиана возраста составила 11,25 (4–36,4) месяца. 15 (15,3% от общего количества или 31,25% от детей со стенозом клапана) пациентам потребовалось хирургическое лечение по причине гемодинамически значимого стеноза клапана ЛА. Транслюминальная баллонная вальвулопластика была выполнена в 10 случаях, в 5 (50%) – потребовалось повторное вмешательство: баллонная вальвулопластика, комиссуротомия клапана ЛА, реконструкция ВОПЖ или создание двунаправленного кавопульмонального анастомоза. Оперативное лечение других ВПС потребовалось меньшему числу пациентов (4 пациента).

При сопоставлении спектра хирургического лечения и генетической причины не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,668$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Наибольшее число случаев

септальной миоэктомии зафиксированы в группах с вариантами генов *LZTR1*, *PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго) и *RAF1* (100%, 4 пациента; 37,5%, 6 пациентов; 42,1%, 8 пациентов соответственно).

За период динамического наблюдения 4 ребенка умерли, 3 ранее было проведено кардиохирургическое лечение: 2 мальчика с синдромом Нунан с вариантами в гене *PTPN11* с вариантом *c.923A>G, p.N308S* и с вариантом *c.182A>G, p.D61G*, 1 пациент с синдромом Нунан с множественными лентиго с вариантом *c.1517 A>C, p.G506P* в гене *PTPN11*, и 1 ребенок с гетерозиготным нуклеотидным вариантом *c.770C>T, p.S257L* в гене *RAF1*. Медиана возраста летального исхода составила 27 (18–105) месяцев.

Таким образом, в нашей работе общая выживаемость у пациентов с патологией миокарда в структуре RAS-патий через 12 месяцев составила 97,8% (95% ДИ 91,3–99,4%), через 60 и 120 месяцев 96,3% (95% ДИ 88,8–98,8%) и статистически не различалась между пациенов с вариантами в различных генах.

Бессобытийная выживаемость через 12 месяцев составила 86,9% (95% ДИ 78,1–92,3%), через 60 месяцев 65,5% (95% ДИ 53,4–75,2%), через 120 месяцев 58,5% (95% ДИ 45,2–69,6%) и варьировала в зависимости от генетической причины. Различия бессобытийной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы (p = 0,014) (Рисунок 56).

12-месячная бессобытийная выживаемость у пациентов с вариантами гена *BRAF* составила 66,7 (95% ДИ 25,3–87,2%), *PTPN11* (синдром Нунан с множествеными лентиго) – 75,6 (95% ДИ 47,3–90,1), *PTPN11* (синдром Нунан) – 81,8 (95% ДИ 44,7–95,1), *RAF1* – 84,2 (95% ДИ 58,7–94,6), *RIT1* – 90,9 (95% ДИ 50,8–98,7), у пациентов с вариантами в генах *HRAS*, *LZTR1*, *SHOC2* и *SOS1* – 100% (95% ДИ 100–100).

60-месячная бессобытийная выживаемость снизилась среди детей с вариантами в генах *BRAF* – 48,6% (95% ДИ 12,8–77,6%), *PTPN11* (синдром Нунан с множествеными лентиго) – 62,4% (95% ДИ 34,5–81,2%), *PTPN11* (синдром Нунан) – 58,4% (95% ДИ 22,7–82,3%), *RAF1* – 41% (95% ДИ 17,8–63), *RIT1* – 79,5% (95% ДИ 39,3–94,5%), *SOS1* – 83,3% (95% ДИ 27,3–97,5%).

120-и месячная бессобытийная выживаемость снизилась у пациентов с вариантами в генах *LZTR1* до 50% (95% ДИ 5,8–84,5), *RAF1* – до 32,8% (95% ДИ 11,6–56,1), у других осталась на прежнем уровне.

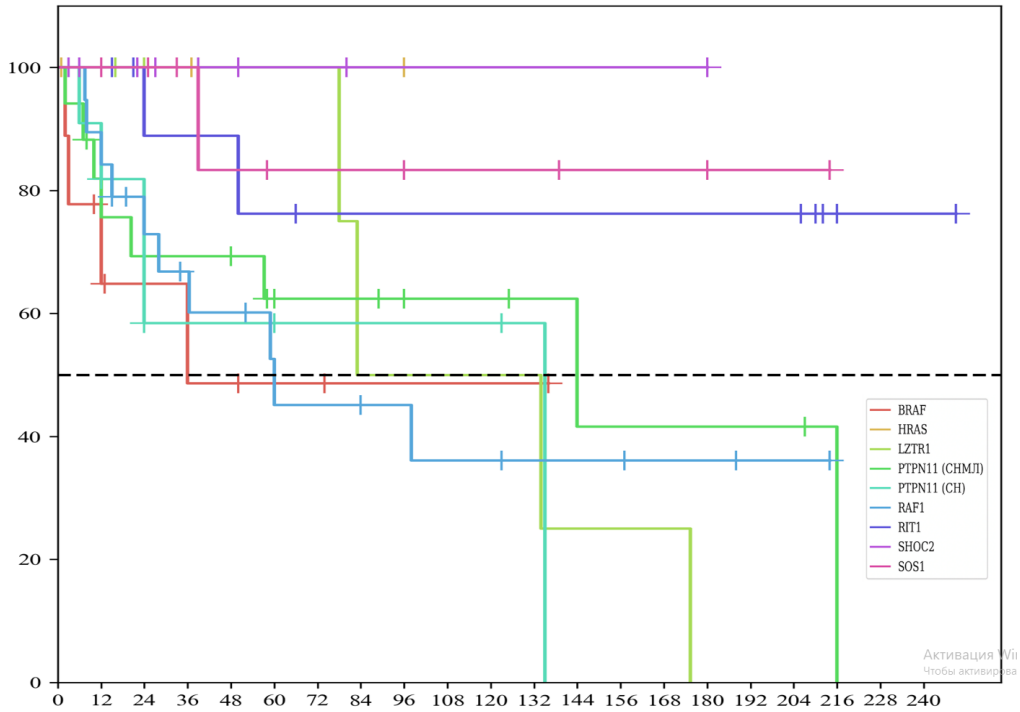
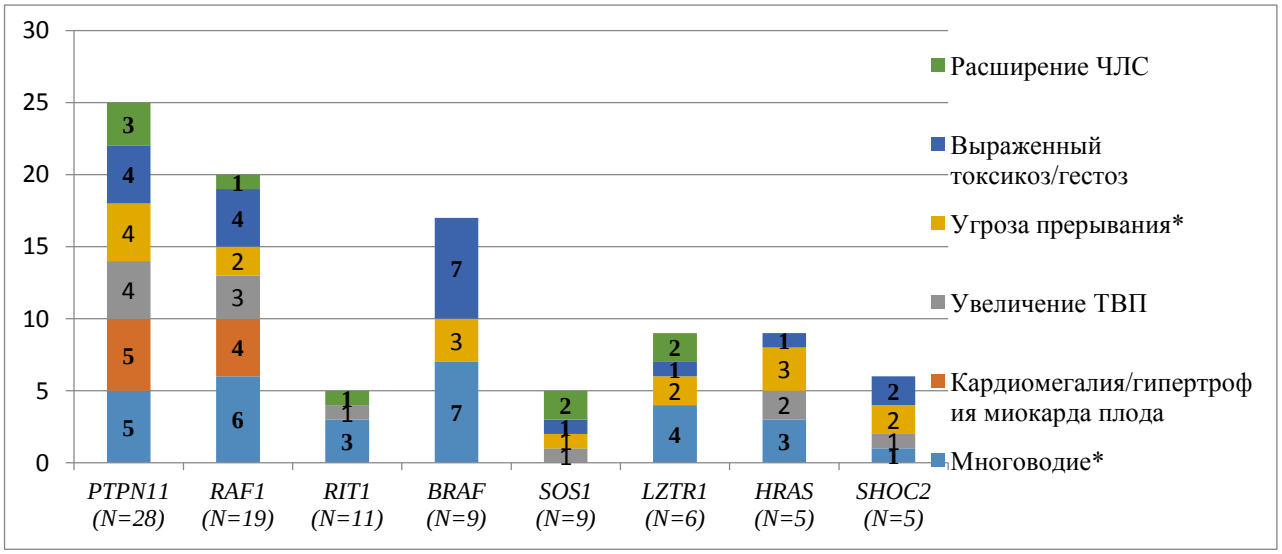


Рисунок 56 – Кривые Каплана – Мейера, характеризующие выживаемость пациентов с RAS-патиями без оперативного лечения в зависимости от генетической причины, n = 98

4.4 Анализ связи экстракардиальных клинических проявлений у пациентов с RAS-патиями, обусловленными вариантами в различных генах

При анализе данных анамнеза было установлено, что в совокупности у 56 (57,1%) пациентов имелось упоминание о патологии внутриутробного периода. Статистически значимые различия были получены при анализе частоты многоводия, угрозы прерывания беременности и плацентарной недостаточности у пациентов с вариантами в различных генах (Рисунок 57).

Внешний вид пациентов с вариантами в различных генах представлен на Рисунке 58. При оценке частоты и спектра внешних фенотипических признаков между пациентов с варианатми в различных генах для некоторых лицевых дисморфий были установлены статистически значимые различия (Таблица 21).



Примечание – * – значения статистически значимые (p < 0,05); ** – I – синдром Нунан; II – синдром Нунан с множественными лентиго

Рисунок 57 – Распределение спектра патологии внутриутробного периода в зависимости от генетической причины заболевания.

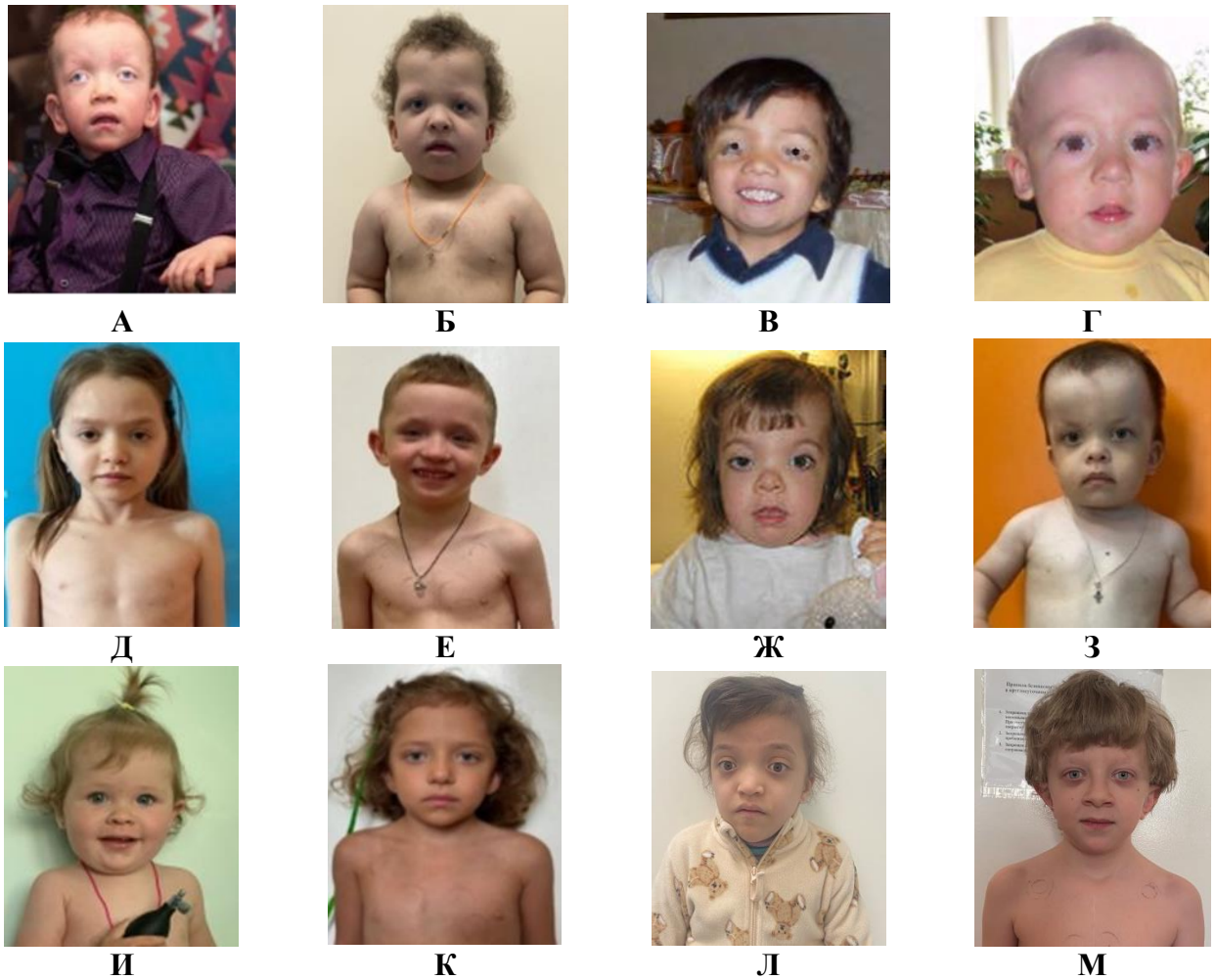
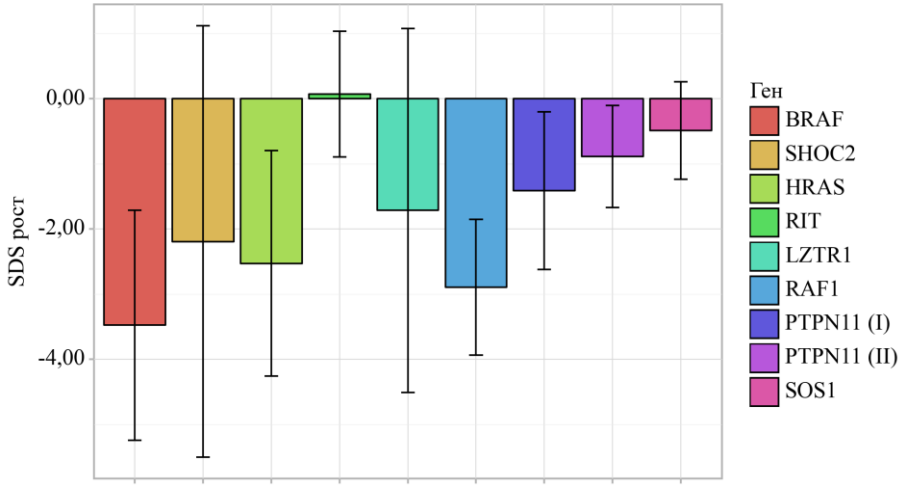


Рисунок 58 – Фенотип пациентов с вариантами в гене *BRAF* (А-Б), в гене *KRAS* (В)**,** в гене *LZTR1* (Г), в гене *PTPN11* (Д-Е), в гене *RAF1* (Ж-З), в гене *RIT1* (И-Л), в гене *SOS1*(М)

Таблица 21 – Сравнительная характеристика спектра лицевых дисморфий в зависимости от генетического варианта (абсолютные и относительные величины), n = 93

Показатель/ген	*BRAF (n = 9)*	*HRAS (n = 5)*	*LZTR1 (n = 6)*	*PTPN11 (**I) (n = 11)*	*PTPN11 (**II) (n = 17)*	*RAF1 (n = 19)*	*RIT1 (n = 11)*	*SHOC2 (n = 5)*	*SOS1 (n = 9)*	p
Макроцефалия	7 (77,8%)	3 (60%)	1 (16,7%)	2 (18,2%)	0 (0%)	14 (73,2%)	0 (0%)	4 (80%)	1 (11,1%)	< 0,001*
Высокий лоб	7 (77,8%)	4 (80%)	2 (33,3%)	8 (72,7%)	10 (58,8%)	8 (42,1%)	1 (9,1%)	3 (60%)	2 (22,2%)	0,025*
Выступающие лобные бугры	7 (77,8%)	4 (80%)	1 (16,7%)	6 (54,5%)	1 (5,8%)	16 (84,2%)	2 (18,2%)	3 (60%)	2 (22,2%)	< 0,001*
Плоское переносье	1 (11,1%)	4 (80%)	1 (16,7%)	5 (45,5%)	9 (53%)	6 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,001*
Широкий кончик носа	1 (11,1%)	4 (80%)	2 (33,3%)	7 (63,6%)	11 (64,7%)	6 (33,3%)	5 (45,5%)	0 (0%)	0 (0%)	< 0,001*
Длинный фильтр	2 (22,2%)	0 (0%)	3 (50%)	6 (54,5%)	4 (23,5%)	7 (36,8%)	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,036*
Гипертелоризм глаз	3 (33,3%)	2 (40%)	2 (33,3%)	5 (44,5%)	10 (58,8%)	7 (36,8%)	3 (27,3%)	2 (40%)	3 (33,3%)	0,737
Антимонголоидный разрез глаз	7 (77,8%)	2 (40%)	5 (83,3%)	9 (81,8%)	13 (76,4%)	15 (83,3%)	5 (45,5%)	2 (40%)	3 (33,3%)	0,062
Эпикант	3 (33,3%)	1 (20%)	1 (16,7%)	7 (63,6%)	7 (41,2%)	13 (68,4%)	2 (18,2%)	2 (40%)	3 (33,3%)	0,162
Птоз/полуптоз	2 (22,2%)	0 (0%)	1 (16,7%)	4 (36,4%)	3 (17,6%)	9 (47,4%)	0 (0%)	1 (20%)	3 (33,3%)	0,135
Низкопосаженные/ротированные ушные раковины	5 (55,6%)	3 (60%)	4 (66,7%)	11 (100%)	11 (64,7%)	13 (68,4%)	4 (36,4%)	5 (100%)	5 (55,6%)	0,243
Диспластичные ушные раковины	5 (55,6%)	3 (60%)	2 (33,3%)	7 (63,6%)	11 (64,7%)	8 (42,1%)	6 (54,6%)	5 (100%)	8 (88,9%)	0,369
Деформация грудной клетки	6 (66,7%)	4 (80%)	2 (33,3%)	10 (90,9%)	13 (76,4%)	15 (78,9%)	4 (36,4%)	5 (100%)	5 (55,6%)	0,059
Короткая шея	7 (77,8%)	3 (60%)	3 (50%)	6 (54,5%)	9 (52,9%)	17 (89,5%)	6 (54,6%)	5 (100%)	3 (33,3%)	0,104
Примечание – * – значения статистически значимые (p < 0,05); ** – I – синдром Нунан; II – синдром Нунан с множественными лентиго										

При оценке физического развития на момент включения в исследование значение SDS роста было статистически значимо выше у детей с вариантами в генах *RIT1* и ниже у пациентов с вариантами в генах *BRAF*, *RAF1* и *SHOC2* ($p < 0,001$) (Рисунок 59).



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

Рисунок 59 – Медиана SDS роста в зависимости от генетического варианта, n = 93

Недостаточность питания чаще регистрировалась у пациентов с вариантами гена *SHOC2* и *HRAS* в сравнении с детьми, RAS-патия которых обусловлена вариантами других генов ($p = 0,035$).

Аномалии эктодермы в большем числе присутствовали у детей с вариантами в генах *BRAF* и *SHOC2*. Среди пациентов с вариантами *BRAF* статистически чаще формировались гиперкератоз, жесткие и/или кудрявые волосы, а у пациентов с вариантами *SHOC2* редкие и/или тонкие волосы и редкие брови ($p < 0,001$). Также статистически значимые различия были установлены между частотой повышенной дряблости, глубокой складчатости кожи на ладонях и подошвах и изменениями дерматоглифики у пациентов с генетическими вариантами в генах *HRAS* и *SHOC2* в сравнении с детьми, RAS-патии которых обусловлены вариантами других генов ($p < 0,001$). У пациентов с генетическими вариантами в гене *RAF1* отмечено наиболее частое формирование невусов ($p < 0,001$). Пятна цвета «кофе с молоком» и множественные лентиго были обнаружены только у 58,8% пациентов с вариантами в гене *PTPN11*, связанного с

синдромом Нунан с множественными лентиго, однако, данное отличие достигло статистически значимой разницы (p = 0,003).

При оценке спектра неврологической патологии и нарушений развития нами было установлено, что у пациентов с вариантами в генах *BRAF, HRAS* и *SHOC2* нарушения когнитивных функций встречались статистически чаще (p < 0,001). Задержка психо-речевого развития статистически чаще регистрировалась у детей, обладающих вариантами генов *BRAF* и *SHOC2* (100%) в сравнении с вариантами гена *RIT1* (10%) (p = 0,027 и p = 0,005). Также у пациентов с вариантами *HRAS, RAF1* и *SHOC2* частота встречаемости задержки моторного развития была выше в сравнении с пациентами, обладающими вариантами в гене *RIT1* (p = 0,004, p = 0,048, p = 0,010). Диффузная мышечная гипотония статистически чаще встречалась у пациентов с вариантами *HRAS, PTPN11* (синдром Нунан) и *SHOC2* в сравнении с геном *SOS1* (p = 0,029, p = 0,034, p = 0,029). Эпилепсия или стойкие признаки эпилептиформной активности на ЭЭГ статистически чаще встречались у пациентов с вариантами в гене *BRAF* и *SHOC2* в сравнении с другими пациентами с RAS-патиями (p = 0,019 и p = 0,018).

Анализ состояния опорно-двигательного аппарата позволил обнаружить статистически значимые различия частоты встречаемости позиционной деформации стоп, реже выявляемой у пациентов с вариантами генов *PTPN11*, связанного с синдромом Нунан с множественными лентиго (18,8%), *RIT1* (9,1%) и *SOS1* (22,2%) в сравнении с пациентами с другими RAS-патиями (p = 0,019). Тугоподвижность дистальных суставов конечностей, за счет патологии связочного аппарата, чаще регистрировалась у детей с вариантами *RAF1*, хотя статистически значимых различий установить не удалось (p = 0,057).

При анализе патологии органов зрения и слуха были установлены достоверные различия между большей частотой встречаемости косоглазия у пациентов с вариантами в гене *RAF1* (p = 0,011) и тугоухостью у пациентов с вариантами в гене *PTPN11*, связанного с синдромом Нунан с множественными лентиго, (p = 0,024) в сравнении с другими RAS-патиями.

Крипторхизм статистически чаще формировался у пациентов мужского пола при вариантах генов *PTPN11* (синдром Нунан) и *RAF1* (p = 0,001).

Гепатомегалия была статистически характерной для пациентов с вариантами генов *RAF1* и *SHOC2* (p < 0,001), а спленомегалия – с вариантами генов *PTPN11* (синдром Нунан), *RAF1* и *SHOC2* (p = 0,034) в сравнении с другими группами.

Лабораторные признаки миелодиспластического синдрома были характерны только для пациентов с вариантами в гене *PTPN11*, вызывающих синдром Нунан (p = 0,005).

За период наблюдения, среди наших пациентов не было зафиксировано случаев неблагоприятных исходов по причине сопутствующей экстракардиальной патологии или случаев развития онкологической патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования генетических причин RAS-патий и уточнение генотип-фенотипических характеристик активно проводятся зарубежом, однако на территории РФ подобные данные отсутствуют.

В зарубежных исследованиях частота встречаемости КМП у пациентов с RAS-патиями отличается по данным разных авторов. Из последних лидеров по числу изученных и описанных случаев следует отметить ретроспективное когортное исследование 2017 г. из 7 педиатрических центров Соединенного Королевства Великобритании и Италии, включившее 371 ребенка с RAS-патией, где ГКМП присутствовала у 81 (27,2%) пациента. Однако в данной работе отсутствовал учет случаев заболевания, обусловленных вариантами генов *LZTR1, RIT1* и *SOS2* [37]. Аналогичные ограничения прослеживаются и в других крупных когортных исследованиях [33, 78, 120, 191]: лишь у части пациентов проводилась молекулярно-генетическая верификация RAS-патии, нередко анализ ограничивался узкой панелью генов, а оценка генотип-фенотипических взаимосвязей либо отсутствовала, либо носила лишь описательный характер. В российской научной литературе в настоящее время отсутствует информация о частотах различных синдромов RAS-патий, спектре характерных для российской популяции генетических вариантах и информация о взаимосвязи генотипа и фенотипа.

Объемы нашей работы сопоставимы с рядом зарубежных исследований, в него вошло 98 российских детей с RAS-патиями, верифицированными молекулярно-генетическими методами исследования. Все пациенты были отобраны по критерию наличия патологии ССС, преимущественно КМП, что обеспечивает относительную однородность когорты и позволяет сфокусироваться на связи конкретных генов с типом и тяжестью ремоделирования миокарда.

Распределение генов, каузальные варианты которых обусловили RAS-патии в нашей выборке, в целом соответствует мировой литературе, однако имеет и существенные отличия. Наиболее частой причиной развития RAS-патии у российских детей являются вариант в гене *PTPN11*, выявленные нами в 29%

случаев, в то время как по данным литературы мутации данного гена являются причиной около 50-60% случаев RAS-патий [93, 37]. Частота вариантов гена *SOS1* (10%) и *RIT1* (5-10%) аналогичны зарубежным данным [37, 93]. Существенно выше доля пациентов с вариантами в гене *RAF1* – 19% случаев, против 5–8% [93, 158]. Мутации гена *BRAF* в основном описаны у пациентов с кардио-фацио-кожным синдромом (75%), и с небольшой долей (2,3%) у пациентов с синдромом Нунан [156, 158], в нашей работе присутствовали у 8% пациентов соответственно. Мутации в генах *HRAS* и *SHOC2* не часто встречались среди российских детей с RAS-патиями (по 5% соответственно). Мутации в гене *NF1* обнаруживаются более чем у 5% пациентов с RAS-патиями, что немного выше частоты, обнаруженной у обследованных нами детей (3%). Варианты в генах *CBL, KRAS, SOS2* представлены у нас единичными случаями, что может быть связано с тем, что данные генетические причины обусловливают меньшее число случаев RAS-патий [38, 93, 155]. Патогенные, вероятно патогенные, а также варианты с неопределенной клинической значимостью в других генах выявлено не было. Учитывая, что наше исследование имело ограничение с критерием включения детей только с патологией ССС и, преимущественно, с патологией миокарда, можно сделать вывод о существенном вкладе вариантов в генах *PTPN11, RAF1, RIT1* и *SOS1* в формирование ремоделирования миокарда, на что указывает их высокий процент в нашей работе. В то же время низкая представленность мутаций гена *NF1,* вероятнее связана с их меньшим влиянием на белки миокарда, что делает заниженным их процент по сравнению с неотобранной когортой пациентов.

Известно, что мутации, идентифицированные как причина RAS-патий, представлены преимущественно миссенс-мутациями, реже непротяженными делециями без сдвига рамки считывания или инсерциями [108, 134, 208]. В литературе имеется упоминание о единичных случаях, связанных с дупликациями генов пути RAS/MAPK [47, 120, 122]. Аналогично зарубежным данным, в нашей работе обращает на себя внимание значительное преобладание миссенс-

вариантов. Можно предположить, что это является характерной особенностью генетического спектра RAS-патий.

В результате нашего исследования также было подтверждено, что генетические варианты в вышеупомянутых генах, обнаруженные у пациентов с RAS-патиями, преимущественно располагаются в определенных кластерных частях гена (доменах N-SH2 и PTP PTPN11, домене CR2 RAF1, switch-доменах RIT1) [41, 73, 75, 78, 82, 160].

Для 18 ранее не описанных вариантов нами приведено полное описание клинических особенностей (Приложение А), что может помочь практикующим врачам в диагностики и принятии решения относительно дальнейшей тактики ведения.

По данным литературы большинство случаев RAS-патий связаны с мутациями de novo [21], тогда как согласно данным GeneReviews (интернет-ресурс), семейный характер заболевания наблюдается в 30–75% случаев [191]. У ряда авторов обсуждается роль неполной пенетрантности и вариабельной экспрессивности при RAS-патиях: клинически мягко выраженный или субклинический фенотип у родителей нередко приводит к тому, что диагноз устанавливается только после рождения ребёнка с более тяжёлыми проявлениями заболевания [19, 155, 158, 183, 192]. В нашей работе данные семейного анамнеза были доступны в 82 семьях (83,6% случаев). Из них, в рамках нашего исследования, в 59 семьях был проведен анализ семейной сегрегации нуклеотидного варианта, выявленного у ребенка, методом секвенирования по Сэнгеру, в ДНК обоих родителей. Наследственный характер заболевания подтвержден в 15 из 59 семей с вариантами в различных генах, что составило 25,4% (15,4% от общего числа семей), de novo – в 74,6%. В 4 случаях установлена передача варианта от родителя, не имеющего клинических проявлений RAS-патий.

Большинство мутаций наследуются по аутосомно-доминантному механизму, однако о существовании подтипа с аутосомно-рецессивным типом наследования было известно еще до открытия первого гена RAS-патий [188].

Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные варианты описаны у пациентов с вариантами гена *LZTR1* и, не характерны для других генов пути RAS/MAPK. Описания пациентов с компаунд-гетерозиготными или гомозиготными вариантами крайне малочисленны, поэтому исходя из имеющихся литературных данных можно предположить, что такие пациенты имеют крайне негативный прогноз заболевания и низкую выживаемость. В нашей работе у двух пациентов были выявлены компаунд-гетерозиготные миссенс-варианты в гене *LZTR1*. И, хотя мы не имеем доказательств того, что в одной из семей с биаллельными вариантами заболевания перинатальные смерти и летальный исход у сибсов обусловлены именно ими, мы предполагаем, что это может быть именно так.

Основное внимание в нашей работе было уделено особенностям ремоделирования миокарда при RAS-патиях. В нашей выборке пациентов отмечены различия в спектре и тяжести патологии, клинических исходах. Ожидаемо, что наиболее частым типом ремоделирования миокарда, выявленным у 74,4% пациентов, стал гипертрофический. При оценке вклада различных генов установлено, что наибольшей относительной частотой обладали генетические варианты в гене *RAF1*. Все варианты в данном гене были сгруппированы в экзоне 7 и затрагивают область домена CR2. О тесной связи мутаций домена CR2 с гипертрофией миокарда также упоминается в зарубежных работах [78, 103]. Известно, что более 50% случаев синдрома Нунан, обусловленных патогенным вариантом гена *RAF1*, затрагивают аминокислотный остаток Ser257 [78, 103]. В нашей работе, также превалирует миссенс-мутация *c.770C>T, p.S257L*, обусловившим заболевание у 10 (52,6% от пациентов с вариантом гена *RAF1* и 10,2% от общего числа пациентов) детей. Такой высокий процент может свидетельствовать о том, что данный вариант является мажорным и для российской популяции. Ряд сообщений свидетельствуют о том, что у пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* обычно развивается особенно тяжелая и быстро прогрессирующая ГКМП, подразумевающая чрезвычайно высокую и раннюю смертность [37, 78]. Наши результаты подтверждают, что данный генетический вариант связан с наиболее тяжелым сердечным фенотипом. В нашей работе при

оценке клинических проявлений у детей, геном которых содержит варианты гена *RAF1,* наличие гипертрофии миокарда сочеталось наиболее тяжелым течением с выраженными проявлениями гемодинамических нарушений. Также характерными особенностями являлись значительное уменьшение полости ЛЖ, дилатация ЛП, диастолическая дисфункция и аномалии строения клапанного аппарата МК, что рассматривается как фактор риска осложнений ГКМП. Важным маркером оценки тяжести состояния пациентов с ГКМП является наличие обструкции ВТЛЖ [117]. В нашей работе отмечена высокая распространенность обструктивных форм. Высокий градиент обструкции, частая гемодинамически значимая недостаточность МК за счет аномалии строения клапанного аппарата и SAM-феномен, атриомегалия и клинические признаки ХСН регистрировались у большинства пациентов уже с раннего возраста. Что касается экстракардиальных проявлений, у всех пациентов с вариантами в гене *RAF1* присутствовали ярко выраженные фенотипические признаки: макроцефалия, выступающие лобные бугры, гипертелоризм глазных щелей, эпикант, низко посаженные ушные раковины, крыловидная шея, широкая грудная клетка. Интересно, что в нашей когорте пациентов имеются признаки, которые можно охарактеризовать как дефект соединительной ткани (множественные грыжи, тугоподвижность дистальных суставов конечностей, миопия, в том числе изменение клапанного аппарата АВ-клапанов), также было характерно увеличение линейных размеров почек или кистозная дисплазия почек, гепато- и спленомегалия, некоррелирующие с вовлечением ССС). Подобные наблюдения в литературе ранее не описаны.

В 2013 г. Aoki и соавторы впервые установили связь вариантов в гене *RIT1* с синдромом Нунан и с гипертрофией миокарда [24]. В настоящее время имеется информация только о 40 мутациях гена. Считается, что большинство мутаций затрагивают кодон 82, на втором месте – кодоны 57 и 95 [24, 80]. В нашей работе превалировал миссенс-вариант *c.284G>C*, приводящий к аминокислотному варианту *p.G95A* (3 из 10 пациентов). Два варианта (*c.214+1G>A* и *c.251C>G, A84G*), кластеризующийся в области горячей точки домена G, были описаны

впервые. Частота гипертрофии миокарда у лиц с каузальными вариантами в гене *RIT1* составляет 49%, тогда как у пациентов с синдром Нунан, обусловленных мутациями в других генах, формируется лишь в 16% [37, 39, 117]. В нашем исследовании гипертрофический тип ремоделирования сформировался у всех пациентов с вариантами гена *RIT1*. Гипертрофия миокарда обследованных нами детей протекает в благоприятной, необструктивной форме с наиболее гладким течением, что согласуется с ранее опубликованными данными [37, 47, 104, 117]. При динамическом наблюдении выявлена тенденция к уменьшению выраженности признаков недостаточности кровообращения и уменьшению относительной толщины миокарда по мере роста ребенка. По данным зарубежных авторов, пациенты демонстрируют «мягкие» характерные фенотипические признаки с частым формированием аномалий лимфатической системы. Наши пациенты также не отличались ярко выраженными лицевыми дисморфиями с нормальным уровнем интеллекта ($p<0,001$) и отсутствием задержки роста ($p=0,008$), но, в отличие от зарубежных сообщений, аномалии лимфатической системы отсутствовали.

По данным литературы, пациенты с патогенными вариантами в гене *PTPN11* формируют преимущественно ВПС (около 80%), при этом больше половины случаев приходится на стеноз клапана ЛА [27, 46, 112]. Дети с RAS-патиями, обусловленными вариантами гена *PTPN11*, гипертрофический тип ремоделирования миокарда (78,5%), который отличается ранним дебютом, высокой частотой обструктивных форм (47,8%) и частым бивентрикулярным характером заболевания (39,1%). В большинстве исследований, направленных на выявление генотип-фенотипических корреляций, упомянута более тесная связь гипертрофии миокарда с патогенными вариантами в экзонах 7, 12 и 13 ($p = 0,010$), являющихся горячими точками у пациентов с синдромом Нунан с множественными лентиго, обусловленных вариантами гена *PTPN11* [48, 112, 117], что подтверждается и нашими результатами. В работе Mona et al. 2023 г. [137] отмечено, что при синдроме Нунан с множественными лентиго, генетические варианты в экзоне 13 связаны с более тяжелой гипертрофией миокарда и высоким

риском неблагоприятных исходов. Хотя статистических различий установить не удалось, у российских детей, обладающих вариантами данной локализации, также отмечены более высокие значения уровня NT-proBNP, толщины миокарда и градиента давления ВОЛЖ, причем 3 из 4 пациентов потребовалось проведение оперативной коррекции обструкции ВОЛЖ и, в последующем, в послеоперационном периоде в 1 случае развился летальный исход.

Высокая частота встречаемости ВПС, обнаруженная нами, также согласуется с данными описанными зарубежными специалистами [38, 117, 137]. Сложные и наиболее тяжелые ВПС (ДОС от ПЖ или коарктация аорты с ДМПП) в сочетании с классическим фенотипом синдрома Нунан (низкий рост, выраженные черепно-лицевые аномалии, задержку развития и в одном случае лимфопролиферативный синдром) сформировались у пациентов с вариантом, *c.182A>G*, приводящим к аминокислотному варианту *p.D61G*. При создании животных моделей синдрома Нунан зарубежными авторами установлено, что случаи гомозиготного варианта *p.D61G* являются летальными для эмбриона, а гетерозиготные представители демонстрировали потенциально низкую жизнеспособность [26].

Сообщения в зарубежной литературе о случаях ДКМП при RAS-патиях способствовали началу изучения взаимосвязи мутаций в генах пути RAS/MAPK и ДКМП [79]. На животной модели синдрома Нунан с мутацией в гене *PTPN11* было продемонстрировано формирование ремоделирования миокарда, схожего с ДКМП, в условиях сниженной сигнализации ERK и гиперактивации пути AKT. Поэтому, несмотря на то что у одного из наших пациентов с ДКМП, влияние варианта *c.1226G>C, p.G409A* достоверно не доказано, полностью отвергнуть его мы не можем. В литературе, при данном варианте описано несколько случаев мягкого фенотипа синдрома Нунан [62, 68]. Экстракардиальные признаки, обусловленные вариантом, представлены характерными признаками.

Отличие синдрома Нунан от синдрома Нунан с множественными лентиго только на основании клинического фенотипа затруднительно, особенно у младенцев, у которых множественные лентиго встречаются редко [46, 117, 137,

155]. В нашей работе характерные, для синдрома Нунан с множественными лентиго, пятна цвета «кофе с молоком» или множественные лентиго, встречались только у 62,5% пациентов, что позволяет сделать вывод о необходимости проведения дополнительных методов исследования с применением технологий высокопроизводительного секвенирования для более точной постановки диагноза. При оценке других наиболее частых экстракардиальных клинических признаков (гипертелоризм. антимонголоидный/монголоидный разрез глаз, эпикант, диспластичные и низкопосаженные ушные раковины, короткая шея, деформация грудной клетки, гепато и спленомегалия), значимой корреляционной разницы между двумя синдромами получено не было. По данным литературы, генетические варианты *PTPN11*, в сравнении с другими генами, в большей степени связаны с низким ростом (около 71%) [46, 117]. В нашем исследовании, только 39,2% пациентов имели низкий рост (-2 z-score).

Около 75% пациентов с вариантами гена *BRAF* имеют поражение ССС, ГКМП формируется в 40–85% случаев и отличается вариабельным течением – от легкой гипертрофии до выраженной, быстропрогрессирующей с ранним летальным исходом. В нашей работе, гипертрофический тип ремоделирования присутствовал у 62,5% пациентов. Из числа пациентов с ГКМП доля детей с вариантами гена *BRAF* составила 7,0%. По результатам ЭХО-КГ, полученным в нашей работе, у пациентов с вариантами гена *BRAF* была характерна асимметричная гипертрофия ЛЖ преимущественно за счет МЖП. В большинстве случаев (60%) гипертрофия МЖП незначительная (Z-score 2-4), однако превалировала обструктивная форма (60%). По данным литературы, у пациентов часто поражается ПЖ. В нашем исследовании гипертрофия ПЖ присутствовала только у одного пациента, что было обусловлено выраженным стенозом клапана ЛА. Именно стеноз клапана ЛА являлся ведущей патологией со стороны ССС и был обнаружен в 87,5% случаев российских детей с RAS-патиями, что несколько чаще, чем в сообщениях зарубежных авторов [39, 61, 112]. Мутации в гене *BRAF* коррелируют с низким ростом, трудностями с приемом пищи, мышечной гипотонией, аномалиями скелета и эктодермы (гиперкератоз, ксероз, редкие

волосы, редкие брови, надбровная ульэритема), патологией центральной нервной системы и когнитивными нарушениями. Лицевой фенотип характеризуется долихо-/макроцефалией, гипертелоризмом и широким переносьем [162]. Аналогично зарубежным сообщениям, в нашей работе у пациентов с вариантами в гене *BRAF* обращали на себя внимание выраженные лицевые дисморфии, низкий рост, патология эктодермы и аномалии скелета. Также важными отличительными особенностями, определяющими тяжесть состояния у всех пациентов данной группы, явились патология центральной нервной системы и тяжелые когнитивные нарушения.

Ген *SOS1* является второй (10%) по частоте причиной развития синдрома Нунан. Большинство мутаций связаны с аминоксилотными остатками, соединяющими домен PH и домен REM (аминокислотные остатки 547–567), при этом замены аминокислотного остатка *Arg552* составляют треть всех мутаций. Второй кластер мутаций, составляющий примерно 20%, включает короткие участки в пределах домена PH (остатки 432-434), а третий – находится в области взаимодействия между DH-доменом и REM (16% от общего числа мутаций) [113]. В нашей работе на долю пациентов с вариантами гена *SOS1* приходится 10,4%, однако наиболее часто миссенс-мутации локализуются в области «гистоновой складки» и DH-домена, а вариант *Arg552* был выявлен только у одного пациента. По данным зарубежных авторов [113], пациенты с мутациями гена *SOS1* демонстрируют высокую распространенность стеноза клапана ЛА (68% случаев), относительно высокую распространенность септальных дефектов (39% случаев) и низкую распространенность гипертрофического ремоделирования миокарда (< 10% случаев). У наших пациентов стеноз клапана ЛА был диагностирован у 62,5%, септальные дефекты встречались у 40%, ГКМП диагностирована у 60%, при этом в общей структуре выборки на ее долю пришлось 8,5%. Гипертрофия миокарда выявлена преимущественно незначительная (Z-score 2–4) и асимметричная (71,43%), вовлеченность в общий процесс миокарда ПЖ присутствовала в 42,86% случаев. Важно отметить, что при вариантах гена *SOS1* чаще других формировался дилатационный тип ремоделирования миокарда (у

50% пациентов), во всех случаях в сочетании с повышенной трабекулярностью миокарда ЛЖ, что достигло статистически значимой разницы ($p < 0,001$). В нашей работе внешние фенотипические проявления отмечены у вех пациентов и представлены преимущественно лицевыми дисморфиями (гипертелоризм глаз, антимонголоидный/монголоидный разрез глаз, эпикант, птоз/полуптоз, широкий кончик носа, диспластичные, ротированные и низкопосаженные ушные раковины), эктодермальные аномалии и макроцефалия встречались в незначительном проценте случаев (30%). Аналогично зарубежным данным [179], низкий рост и когнитивные нарушения не были характерны для данной группы пациентов.

У российских пациентов с нуклеотидными вариантами в гене *LZTR1*, наследуемыми как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу, описана высокая частота гипертрофии миокарда левого желудочка (67%) с ранним формированием обструктивных форм [38, 117, 149]. Часто встречаются пороки развития клапанного аппарата, септальные дефекты и нарушения сердечного ритма [70, 147, 201]. Среди наших пациентов гипертрофия миокарда присутствовала в 66,6% случаев, у всех детей имела обструктивный характер с ГД более 50 мм рт. ст. при первичной оценке. У 50% пациентов выявлено уменьшение полости ЛЖ и увеличение полости ЛП, при этом у всех детей были отмечены признаки НМК и НТК более 2 степени. Оперативное лечение потребовалось 3 из 4 пациентов с ГКМП. Случай формирования дилатационного ремоделирования миокарда описан в работе Sun L. и соавторов [170], среди наших пациентов также в 1 случае у пациента с ДКМП был выявлен вариант в гене *LZTR1*. При оценке клинических проявлений в литературе описаны различные вариации типичных фенотипических признаков [48, 70, 147]. В нашей когорте у всех пациентов отмечены специфические фенотипические признаки RAS-патий (вытянутое лицо 50%, длинный фильтр 66,6%, гипертелоризм глаз 50%, антимонголоидный/монголоидный разрез глаз 66,6%, диспластичные (33,3%), низкопосаженные и ротированные ушные раковины 50%, короткая шея с крыловидными складками 33,3%). Только у 2 пациентов z-score роста составил < -

2. Однако, никаких достоверных корреляций с генотипом выявить не удалось.

Среди пациентов с вариантами *HRAS* и *SHOC2*, на которые пришлись по 5,2% случаев RAS-патий, КМП формировалась значительно реже.

Согласно данным литературы, при генетических вариантах гена *HRAS* гипертрофия миокарда формируется примерно в 65% случаев. Генетические варианты обычно затрагивают две онкогенные горячие точки (*p.Gly12, p.Gly13*), что, как предполагается, способствует высокой частоте опухолей у пациентов [108, 140] Тяжелая ГКМП, связанная с плевральным и перикардиальным выпотом, а также аномалиями легких, описана у носителей вариантов *G12C* и *G12D* гена *HRAS*. Предсердные тахиаритмии наблюдаются более чем у 50% пациентов, особенно нереципрокная предсердная тахикардия и мультифокальная/эктопическая предсердная тахикардия [117]. В нашей работе у всех пациентов был выявлен один и тот же вариант с.*34G>A, p. G12S* и в 100% случаев регистрировалась пароксизмальная или хроническая суправентрикулярная тахикардия. При этом умеренная ассиметричная ГКМП присутствовала у 40% пациентов и отличалась стабильным течением. Течение НРС считается доброкачественным, с частой спонтанной регрессией в течение первого года жизни и быстрым эффектом от медикаментозной терапии. Среди наших пациентов не было зафиксировано случаев спонтанного купирования аритмии, кроме того, у одного пациента отмечена устойчивость к антиаритмической терапии. Аналогично зарубежным данным, у пациентов с вариантами гена *HRAS* присутствовал большой спектр экстракардиальных проявлений. У всех пациентов отмечена низкорослость, значения SDS роста были статистически ниже, в сравнении с вариантами генов *SOS1* или *RIT1*. Статистически чаще регистрировалась задержка моторного и психо-речевого развития и когнитивные нарушения.

У пациентов с Нунан-подобным синдромом потери анагена волос, обусловленным единственным миссенс-вариантом *c.4A>G, p.S2G* в гене *SHOC2*, описана низкая распространенность ГКМП (25%). Основными характеристиками пациентов с мутацией *SHOC2* стали высокая частота антенатальных аномалий,

трудности с кормлением в неонатальном периоде, низкорослость и когнитивные нарушения. Эти результаты соответствуют ранее опубликованным сообщениям. В целом проблемы с кормлением, по-видимому, чаще возникают у детей с RAS-патиями, обусловленными вариантами *SHOC2* по сравнению с лицами, имеющими варианты в других генах, однако, эта разница не достигла статистической значимости. Аналогично зарубежным данным [13, 52, 155, 207], патогенный вариант гена *SHOC2* вызывает структурные аномалии ЦНС и аномалии эктодермы. Стеноз клапана ЛА у пациентов с вариантом гена *SHOC2* встречался значительно реже по сравнению с пациентами, обладающими вариантами в генах *PTPN11* и *SOS1*. ГКМП присутствовала у одного из 5 пациентов, что соответствует 20% и достоверно отличается в сравнении с когортой *RAF1* (100%). Редкие или легко выпадающие волосы присутствовали у всех пациентов с мутациями *SHOC2*. Это уникальная особенность пациентов с мутациями *SHOC2*, которая была хорошо описана в литературе [52]. Задержка моторного, психо-речевого развития и когнитивные нарушения встречались статистически чаще в сравнении с пациентами, обладающими мутациями генов *PTPN11*, *RAF1*, *RIT1* и *SOS1*.

Проводится активное изучение естественного течения КМП при RAS-патиях. По данным ряда зарубежных работ установлено, что пациенты с RAS-патиями чаще нуждаются в трансплантации сердца и подвержены более высоким рискам летального исхода по сравнению с пациентами, имеющими идиопатическую или саркомерную форму ГКМП. К факторам риска раннего летального исхода относят дебют клиники сердечной недостаточности в первые 6 месяцев жизни и повторные инвазивные [195]. В нашей работе нам не удалось установить статистически значимого влияния возраста дебюта на тяжесть ХСН, однако в подгруппах пациентов с вариантами *SOS1* и *RIT1*, в которых возраст начала заболевания более поздний, бессобытийная выживаемость получилась выше.

Мы попытались проанализировать взаимосвязь между генотипом и прогнозами течения сердечно-сосудистой патологии. За период наблюдения у 35

(35,7%) пациентов зафиксировано сердечно-сосудистое событие. 22 пациентам (23,9%) была проведена ТРСМЭ, 15 пациентам (15,3%) потребовалось оперативное лечение по поводу ВПС, из них 3 пациента с вариантами гена *PTPN11* достигли первичной конечной точки. Также летальный исход развился у одного пациента с миссенс-вариантом в гене *RAF1* до получения какого-либо хирургического лечения. При анализе кривых Каплана-Мейера (рисунок 56) установлено, что причинные варианты генов *BRAF, PTPN11* (обе группы) и *RAF1* повышали риск более раннего хирургического лечения патологии ССС; пациенты с вариантами в гене *LZTR1* подвергались клиническим событиям в более взрослом возрасте. Пациенты с вариантами генов *HRAS*, *SOS1* и *SHOC2* продемонстрировали более положительные прогнозы относительно бессобытийной выживаемости. Данные отличия достигли статистически значимой разницы (p =0,014). В группе детей с вариантами гена *RIT1*, необходимо отметить, что оперативное лечение проводилось исключительно по причине наличия тяжелого стеноза клапана ЛА.

При обструктивной форме ГКМП, резистентной к медикаментозной терапии, предпочтительным вариантом хирургической коррекции является ТРСМЭ [49, 90, 100, 195]. В нашей работе наибольшее число пациентов, которым потребовалась септальная миоэктомия, пришлось на детей с RAS-патиями, обусловленными вариантами генов *PTPN11* (синдром Нунан с множественными лентиго) и *RAF1*. Данная процедура продемонстрировала безопасность и эффективность для пациентов с RAS-патиями. После проведения ТРСМЭ у всех больных зафиксировано уменьшение уровня NT-proBNP, значимое снижение систолического ГД в ВТЛЖ/ВТПЖ, разрешение НМК и отсутствие SAM-феномена, что доказало эффективность и безопасность этого метода хирургического лечения. Стоит отметить, что положительные результаты ТРСМЭ не исключают дальнейшего прогрессирования заболевания и необходимости повторного вмешательства [117, 137]. При оперативном лечении стеноза клапана ЛА методом чрезкожной баллонной вальвулопластики 50% пациентов в

последующем потребовалось проведение повторного оперативного вмешательства, что ранее было описано в зарубежных исследованиях [152]

Случаи уменьшения выраженности гипертрофии миокарда по мере роста ребенка описаны зарубежными авторами [100, 137], а также упоминается в сообщениях группы европейских кардиологов (около 39% сталкивались с развитием абсолютного спонтанного регресса гипертрофии миокарда или нормализацией градиента стеноза клапана ЛА). Среди наших пациентов наблюдалась как абсолютная регресс толщины миокарда (6 пациентов), так и относительная регрессия в (10 пациентов) по мере изменения массо-ростовых параметров. Достоверных различий между генетическими группами выявить не удалось, однако, среди пациентов с вариантами гена *RAF1* не отмечено ни одного случая уменьшения выраженности гипертрофии. Регресс стеноза клапана ЛА выявлена в 10 случаях (23%) у детей с RAS-патиями, обусловленными генетическими вариантами в различных генах. Стоит отметить, что нормализация ГД отмечена только при исходно умеренном стенозе клапана.

Таким образом, в нашей работе впервые был изучен спектр синдромов RAS-патий с выделением типов ремоделирования миокарда. Нами дана генетическая характеристика российских детей, которая может отражать реальную картину спектра и относительных частот нуклеотидных вариантов генома, при RAS-патиях. Впервые в России проведен анализ клинико-генетических характеристик, позволяющий прогнозировать вероятное течение КМП и возможный спектр экстракардиальной патологии и помочь для дальнейшей оптимизации ДНК-диагностики.

В настоящее время, тактика ведения пациентов носит посиндромный характер. Учитывая превалирование определенных нуклеотидных вариантов, в перспективе возможно рассмотрение вопросов о таргетной диагностике.

Некоторые особенности фенотипа у пациентов с вариантами в различных генах сигнального пути RAS/MAPK, установленные в нашей работе, могут помочь практикующим врачам в принятии решений для правильной и своевременной диагностики таких пациентов. Кроме того, наличие семейных

случаев заболевания подчеркивает важность сегрегационного скрининга для членов семей. Необходимо отметить, что в случае обнаружения патогенного варианта генома у пробанда, рекомендуется пренатальная и предимплантационная генетическая диагностика в случае возникновения и планирования беременности в отягощенных семьях.

С учетом вышесказанного, предложена схема оптимизации диагностического подхода при гипертрофическом типе ремоделирования миокарда (Рисунок 60).

Несмотря на то, что нам удалось установить ряд генотип-фенотипических взаимосвязей, необходимо учитывать и клиническую изменчивость, в том числе, у пациентов с идентичными генетическими вариантами, что требует дальнейшей исследовательской работы для объяснения этих различий. В настоящее время существуют различные базы данных, накапливающие информацию об опубликованных мутациях, в том числе о соматических мутациях в генах пути RAS/MAPK, а также информацию о фенотипе.

База данных мутаций генов человека (HGMD), доступная для ограниченного числа специалистов, и база данных клинических вариаций (ClinVar) представляют собой авторитетные ресурсы, однако, информация о фенотипах и динамике проявлений в них может различаться. В ряде стран были созданы национальные регистры, которые позволили выработать клинические рекомендации по учету и мониторингу состояния пациентов с RAS-патиями. В рамках нашей работы была создана электронная база данных «Пополняемая база данных для изучения кардиомиопатий у детей с RAS-патиями» [9], которая представляет собой потенциально перспективный инструмент по сбору, хранению и анализу информации о характере течения заболевания и может быть использована как модель для получения информации о генотип-фенотипических корреляциях с целью дальнейшей оптимизации оказания медицинской помощи пациентам. Анализ демографических, клинико-генетических параметров, естественного течения, эффектов от лечения и исходов заболевания в сравнении с международными данными улучшит алгоритм ведения пациентов.

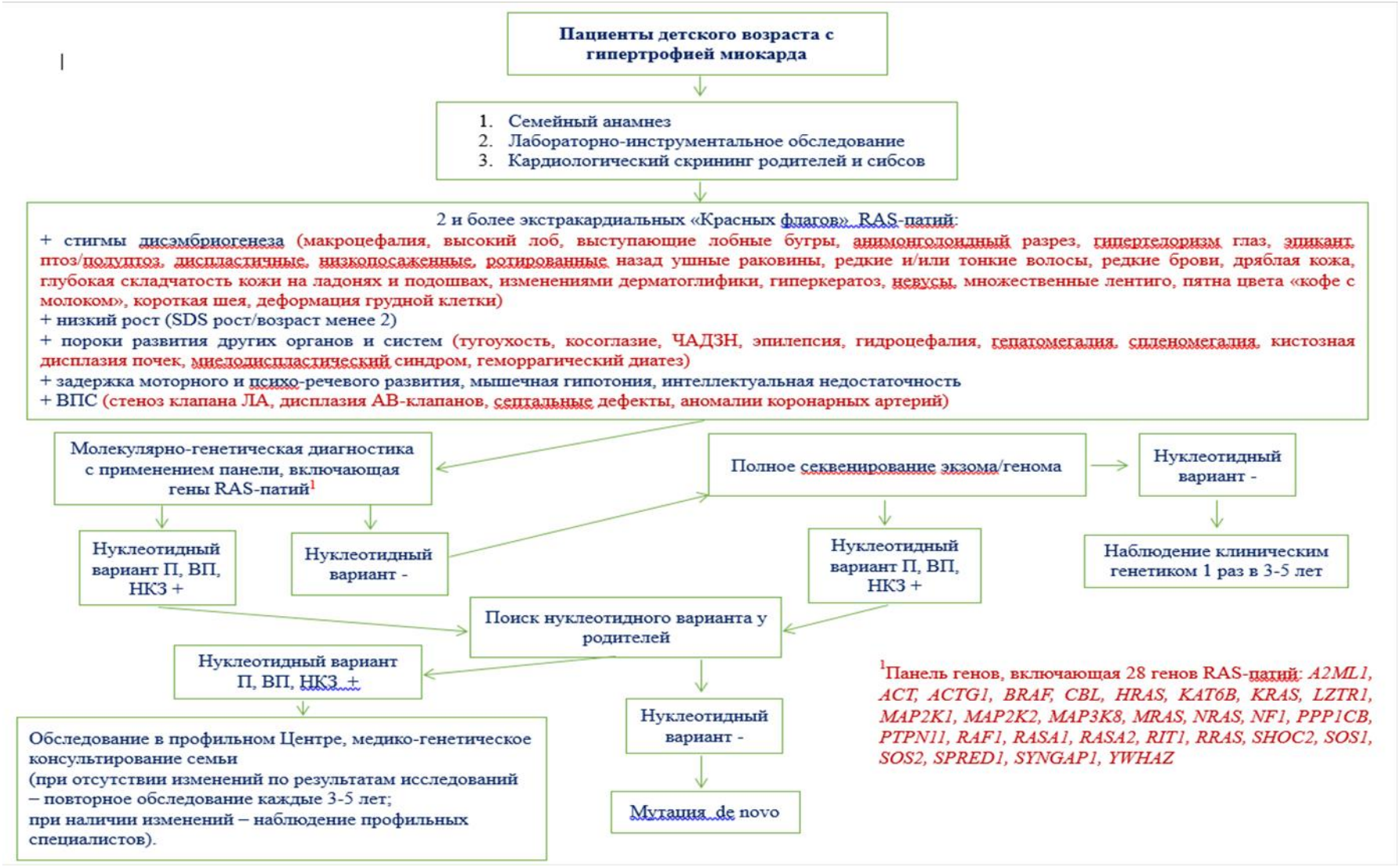


Рисунок 60 – Алгоритм диагностики гипертрофии миокарда у детей с признаками RAS-патий

ВЫВОДЫ

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

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

3. Определен спектр и относительные частоты генетических вариантов, обусловливающих развитие RAS-патий у российских детей с кардиомиопатиями. Наиболее часто причиной развития RAS-патий являются патогенные варианты гена *PTPN11*. Патология миокарда формируется преимущественно у детей, обладающих вариантами генов *BRAF, HRAS, LZTR1, PTPN11, RAF1, RIT1*, *SHOC2*, *SOS1*. Большинство генетических вариантов представлены миссенс-мутациями,

кластеризующимися в области «горячих точек» генов пути RAS/МАРК (90%). Выявлены мажорные нуклеотидные варианты – *c.770C>T, p.S257L* в гене *RAF1* и *c.1403C>T, p.T468M* в гене *PTPN11,* на долю которых приходится 10,3% и 6,1% случаев RAS-патий у российских детей. Доля спорадических случаев RAS-патий составила 74,6%, семейный характер заболевания установлен у 25,4%.

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

5. Пациенты с RAS-патией нуждаются в обследовании и динамическом наблюдении в условиях многопрофильного лечебного учреждения, где имеется

возможность взаимодействия специалистов различных профилей. Для оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с RAS-патиями рекомендуется использовать алгоритм мониторинга пациентов с выявленными генетическими вариантами в генах пути RAS/MAPK (Рисунок 61).

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

Рисунок 61 – Алгоритм мониторинга пациентов, с RAS-патиями и выявленными генетическими вариантами

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АК – аортальный клапан

Ао – аорта

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка

ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка

ВСС – внезапная сердечная смерть

ВП – вероятно патогенный

ВПС – врожденный порок сердца

ГД – градиент давления

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КМП – кардиомиопатия

КТИ – кардиоторакальный индекс

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

МК – митральный клапан

НКЗ – неизвестного клинического значения

НМ - некомпактный миокард левого желудочка

НРС – нарушения ритма сердца

ОАП – открытый артериальный проток

П – патогенный

ПП – правое предсердие

ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка

ПТ – повышенная трабекулярность миокарда

РКМП – рестриктивная кардиомиопатия

ССС – сердечно-сосудистая система

ТРСМЭ – трансаортальная расширенная септальная миоэктомия

ФВ – фракция выброса

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

ACC (American College of Cardiology) – Американская коллегия кардиологов

ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) – Американская коллегия медицинской генетики и геномики

AHA (American Heart Association) – Американская ассоциация сердца

ESC (European Society of Cardiology) – Европейского общества кардиологов

IQ (intelligence quotient) – количественная оценка уровня интеллекта человека

MAPK (mitogen-activated protein kinase) – миоген-активируемая протеинкиназа

NGS (Next Generation Sequencing) – секвенирование нового поколения

SDS (standard Deviation Score) – коэффициент стандартного отклонения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Басаргина Е.Н., Ермоленко В.С., Сильнова И.В. Гипертрофия миокарда у детей раннего возраста в практике педиатра // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 647–653.

2. Букаева А.А., Котлукова Н.П., Заклязьминская Е.В. Синдром Нунан, вызванный мутацией p.S257L в гене RAF1: клиническое наблюдение и обзор литературы // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 10. – С. 93–97.

3. Вайханская Т.Г. Новая система moge(s) классификации кардиомиопатий // Медицинские новости. – 2014. – № 11 (242). – С. 13–19.

4. Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 4541.

5. Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре RAS-патий у детей // Детские болезни сердца и сосудов. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 297–303. – doi: 10.24022/1810-0686-2022-19-4-297-303.

6. Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Редкий случай синдрома Нунан, обусловленный биаллельными вариантами в гене LZTR1 // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. – 2023. – Т. 4, № 3. – С. 120–129. – doi: 10.46563/2686-8997-2023-4-3-120-129

7. Гандаева Л.А. Электронный ресурс. Пополняемая база данных для изучения кардиомиопатий у детей с RAS-патией : база данных / Л.А. Гандаева, В.Г. Каверина, Е.Н. Басаргина, К.В. Савостьянов. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624593 ; опубл. 13.12.2023.

8. Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., и др. Молекулярно-генетические и клинические характеристики патологии сердечно-сосудистой системы при RAS-патиях, обусловленных генетическими вариантами в гене PTPN11 у 27 российских детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2025. Т. 104, № 4. С. 33-48. DOI: 10.24110/0031-403X-2025-104-4-33-48

9. Каверина В.Г., Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 19 российских пациентов с синдромом Нунан, обусловленным вариантами в гене RAF1 // Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2025. Т. 6, № 2. С. 85-97. DOI: 10.46563/2686-8997-2025-6-2-85-97.

10. Каплунова В.Ю., Шакарьянц В.А., Кожевникова М.В., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца. Варианты сочетанной патологии // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 12. – С. 16–24.

11. Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н., и др. Клинический случай некомпактной кардиомиопатии у пациента с мутацией в гене PKP2 // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 106–111.

12. Михайлова А.А. Особенности ведения пациентов, страдающих синдромом Ноонан, при хирургическом лечении врожденных пороков сердца // Детские болезни сердца и сосудов. – 2009. – № 2. – С. 32–40.

13. Плотко И.С., Федотов В.П., Федотова Т.В., и др. Случай пренатальной ультразвуковой идентификации синдрома Нунан // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 4. – С. 17–19.

14. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 3–23.

15. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72, № 4. – С. 242–253. – doi: 10.15690/vramn872.

16. Abe Y., Aoki Y., Kuriyama S., et al. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardiofaciocutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey // Am. J. Med. Genet. A. – 2012. – Vol. 158A, No. 5. – P. 1083–1094. – doi: 10.1002/ajmg.a.35292.

17. Aizaki K., Sugai K., Saito Y., et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination // Brain Dev. – 2011. – Vol. 33, No. 2. – P. 166–169. – doi: 10.1016/j.braindev.2010.03.008.

18. Albakri A. 2019. RASopathy-associated cardiomyopathy. Internal Med. Care 3. https://doi.org/10.15761/ IMC.1000134

19. Alfieri P., Piccini G., Caciolo C., et al. Behavioral profile in RASopathies // Am. J. Med. Genet. A. – 2014. – Vol. 164A, No. 8. – P. 934–942. – doi: 10.1002/ajmg.a.36374.

20. Allanson J.E. Cardio-Facio-Cutaneous syndrome: does genotype predict phenotype // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2011. – Vol. 157C, No. 2. – P. 129–135. – doi: 10.1002/ajmg.c.30299.

21. Aly S.A., Boyer K.M., Muller B.A., et al. Complicated ventricular arrhythmia and hematologic myeloproliferative disorder in RIT1-associated Noonan syndrome: expanding the phenotype and review of the literature // Mol. Genet. Genomic Med. – 2020. – Vol. 8, No. 7. – P. e1253. – doi: 10.1002/mgg3.1253.

22. Andelfinger G., Marquis C., Raboisson M.J., et al. Hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome treated by MEK-inhibition // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 73, No. 17. – P. 2237–2239. – doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.066.

23. Andreola J, Shugh S, Winchester R, Fricker F, Chrisant M, D'Addese L. Heart Transplantation Outcomes in Pediatric Patients with Noonan Syndrome: An Institutional Case Series. Pediatr Cardiol. 2025 Feb 25. doi: 10.1007/s00246-025-03812-w.

24. Aoki Y., Niihori T., Banjo T., et al. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome // Am. J. Hum. Genet. – 2013. – Vol. 93, No. 1. – P. 173–180. – doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.021.

25. Aoki Y., Niihori T., Inoue S., Matsubara Y. Recent advances in RASopathies // J. Hum. Genet. – 2016. – Vol. 61, No. 1. – P. 33–39. – doi: 10.1038/jhg.2015.114.

26. Araki T., Mohi M.G., Ismat F.A., et al. Mouse model of Noonan syndrome reveals cell type- and gene dosage-dependent effects of Ptpn11 mutation // Nat. Med. – 2004. – Vol. 10, No. 8. – P. 849–857. – doi: 10.1038/nm1084.

27. Armstrong S.C. Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61, No. 3. – P. 427–436. – doi: 10.1016/j.cardiores.2003.09.031.

28. Athota J.P., Bhat M., Nampoothiri S., et al. Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with PTPN11 mutations // BMC Med. Genet. – 2020. – Vol. 21, No. 1. – P. 50. – doi: 10.1186/s12881-020-0986-5.

29. Baban A., Olivini N., Lepri F.R., et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: cardiomyopathies and not only congenital heart defects! Report of six patients including two novel variants and literature review // Am. J. Med. Genet. A. – 2019. – Vol. 179, No. 10. – P. 2083–2090. – doi: 10.1002/ajmg.a.61312.

30. Bentires-Alj M., Paez J.G., David F.S., et al. Activating mutations of the Noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 gene in human solid tumors and adult acute myelogenous leukemia // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, No. 24. – P. 8816–8820. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1923.

31. Bertola D.R., Castro M.A.A., Yamamoto G.L., et al. Phenotype-genotype analysis of 242 individuals with RASopathies: 18-year experience of a tertiary center in Brazil // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2020. – Vol. 184, No. 4. – P. 896–911. – doi: 10.1002/ajmg.c.31847.

32. Bessis D., Miquel J., Bourrat E., et al. Dermatological manifestations in Noonan syndrome: a prospective multicentric study of 129 patients positive for mutation // Br. J. Dermatol. – 2019. – Vol. 180, No. 6. – P. 1438–1448. – doi: 10.1111/bjd.17393.

33. Boleti O.D., Roussos S., Norrish G., et al. Sudden cardiac death in childhood RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: Validation of the HCM risk-kids model and predictors of events // Int. J. Cardiol. – 2023. – Vol. 393. – P. 131405. – doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131405.

34. Bueno O.F., De Windt L.J., Tymitz K.M., et al. The dual-specificity phosphatase MKP-1 limits the cardiac hypertrophic response in vitro and in vivo // Circ. Res. – 2001. – Vol. 88, No. 1. – P. 88–96. – doi: 10.1161/01.RES.88.1.88

35. Burke M.S., Ragi J.M., Karamanoukian H.L., et al. New strategies in nonoperative management of meconium ileus // J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 37, No. 5. – P. 760–764. – doi: 10.1053/jpsu.2002.32272.

36. Calcagni G., Digilio M.C., Marino B., Tartaglia M. Pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: the multifaceted consequences of PTPN11 mutations // Orphanet J. Rare Dis. – 2019. – Vol. 14, No. 1. – P. 163. – doi: 10.1186/s13023-019-1151-0.

37. Calcagni G., Limongelli G., D'Ambrosio A., et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 245. – P. 92–98. – doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.068.

38. Calcagni G., Limongelli G., D'Ambrosio A., et al. Data on cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results // Data Brief. – 2018. – Vol. 16. – P. 649–654. – doi: 10.1016/j.dib.2017.11.085.

39. Calcagni G., Unolt M., Digilio M.C., et al. Congenital heart disease and genetic syndromes: new insights into molecular mechanisms // Expert Rev. Mol. Diagn. – 2017. – Vol. 17, No. 9. – P. 861–870. – doi: 10.1080/14737159.2017.1360766.

40. Capri Y., Flex E., Krumbach O.H.F., et al. Activating mutations of RRAS2 are a rare cause of Noonan syndrome // Am. J. Hum. Genet. – 2019. – Vol. 104, No. 6. – P. 1223–1232. – doi: 10.1016/j.ajhg.2019.04.013.

41. Castel P., Cheng A., Cuevas-Navarro A., et al. RIT1 oncoproteins escape LZTR1-mediated proteolysis // Science. – 2019. – Vol. 363, No. 6432. – P. 1226–1230. – doi: 10.1126/science.aav1444.

42. Cavé H., Caye A., Ghedira N., et al. Mutations in RIT1 cause Noonan syndrome with possible juvenile myelomonocytic leukemia but are not involved in acute lymphoblastic leukemia // Eur. J. Hum. Genet. – 2016. – Vol. 24, No. 8. – P. 1124–1131. – doi: 10.1038/ejhg.2015.273.

43. Cessans C., Ehlinger V., Arnaud C., et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype // Eur. J. Endocrinol. – 2016. – Vol. 174, No. 5. – P. 641–650. – doi: 10.1530/EJE-15-0922.

44. Chan C.H., Chu M.F., Lam U.P., et al. Distinctive cardiac features and phenotypic characteristics of Noonan syndrome with multiple lentigines among three generations in one family: case report // Front. Cardiovasc. Med. – 2023. – Vol. 10. – P. 1225667. – doi: 10.3389/fcvm.2023.1225667.

45. Chan W., Yang S., Wang J., et al. Clinical characteristics and survival of children with hypertrophic cardiomyopathy in China: a multicentre retrospective cohort study // EClinicalMedicine. – 2022. – Vol. 49. – P. 101466. – doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101466.

46. Chen H., Li X., Liu X., et al. Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: results from a Chinese cohort // Orphanet J. Rare Dis. – 2019. – Vol. 14, No. 1. – P. 29. – doi: 10.1186/s13023-019-1005-9.

47. Chen J.L., Zhu X., Zhao T.L., et al. Rare copy number variations containing genes involved in RASopathies: deletion of SHOC2 and duplication of PTPN11 // Mol. Cytogenet. – 2014. – Vol. 7, No. 1. – P. 28. – doi: 10.1186/1755-8166-7-28.

48. Chen P.C., Wakimoto H., Conner D., et al. Activation of multiple signaling pathways causes developmental defects in mice with a Noonan syndrome–associated Sos1 mutation // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120, No. 12. – P. 4353–4365. – doi: 10.1172/JCI43910.

49. Chen S., Chen L., Jiang Y., et al. Early outcomes of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children with Noonan syndrome // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2022. – Vol. 34, No. 2. – P. 655–665. – doi: 10.1053/j.semtcvs.2021.04.030.

50. Chen S., Hu J., Xu Y., et al. Transcriptome analysis of human hypertrophic cardiomyopathy reveals inhibited cardiac development pathways in children // iScience. – 2023. – Vol. 26, No. 12. – P. 108642. – doi: 10.1016/j.isci.2023.108642.

51. Chessel A., De Crozé N., Molina M.D., et al. RAS-independent ERK activation by constitutively active KSR3 in non-chordate metazoa // Nat. Commun. – 2023. – Vol. 14, No. 1. – P. 3970. – doi: 10.1038/s41467-023-39606-y.

52. Colyer J.H., Ratnayaka K., Slack M.C., et al. Renal artery stenosis in children: therapeutic percutaneous balloon and stent angioplasty // Pediatr. Nephrol. – 2014. – Vol. 29, No. 6. – P. 1067–1074. – doi: 10.1007/s00467-014-2785-8.

53. Cordeddu V., Di Schiavi E., Pennacchio L.A., et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, No. 9. – P. 1022–1026. – doi: 10.1038/ng.425.

54. Cornwall J.W., Green R.S., Nielsen J.C., Gelb B.D. Frequency of aortic dilation in Noonan syndrome // Am. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 113, No. 2. – P. 368–371. – doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.034.

55. Cowan J.R., Salyer L., Wright N.T., et al. SOS1 Gain-of-Function Variants in Dilated Cardiomyopathy // Circ. Genom. Precis. Med. – 2020. – Vol. 13, No. 4. – P. e002892. – doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002892.

56. Cox A.D., Fesik S.W., Kimmelman A.C., et al. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? // Nat. Rev. Drug Discov. – 2014. – Vol. 13, No. 11. – P. 828–851. – doi: 10.1038/nrd4389.

57. Cullingford T.E., Butler M.J., Marshall A.K., et al. Temporal regulation of expression of immediate early and second phase transcripts by endothelin-1 in cardiomyocytes // Genome Biol. – 2008. – Vol. 9, No. 3. – P. R32. – doi: 10.1186/gb-2008-9-3-r32.

58. D’Andrea A., Sperlongano S., Russo V., et al. The role of multimodality imaging in athlete's heart diagnosis: current status and future directions // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, No. 22. – P. 5126. – doi: 10.3390/jcm10225126.

59. Dahlgren J., Noordam C. Growth, endocrine features, and growth hormone treatment in Noonan syndrome // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, No. 7. – P. 2034. – doi: 10.3390/jcm11072034.

60. Dard L., Bellance N., Lacombe D., et al. RAS signalling in energy metabolism and rare human diseases // Biochim. Biophys. Acta Bioenerg. – 2018. – Vol. 1859, No. 9. – P. 845–867. – doi: 10.1016/j.bbabio.2018.05.003.

61. Delogu A.B., Limongelli G., Versacci P., et al. The heart in RASopathies // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2022. – Vol. 190, No. 4. – P. 440–451. – doi: 10.1002/ajmg.c.32014.

62. Demir K., Yntema H.G., Altincik A., Böber E. A mother and son with Noonan syndrome resulting from a PTPN11 mutation: first report of molecularly proven cases from Turkey // Turk. J. Pediatr. – 2010. – Vol. 52, No. 3. – P. 321–324.

63. Dhandapany P.S., Razzaque M.A., Muthusami U., et al. RAF1 mutations in childhood-onset dilated cardiomyopathy // Nat. Genet. – 2014. – Vol. 46, No. 6. – P. 635–639. – doi: 10.1038/ng.2963.

64. Digilio M.C., Conti E., Sarkozy A., et al. Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene // Am. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 71, No. 2. – P. 389–394. – doi: 10.1086/341528.

65. Dogan A., Kern P., Schultheis B., et al. Radiogenic angiosarcoma of the breast: case report and systematic review of the literature // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18, No. 1. – P. 463. – doi: 10.1186/s12885-018-4374-x.

66. Draaisma J.M.T., Drossaers J., van den Engel-Hoek L., et al. Young children with Noonan syndrome: evaluation of feeding problems // Eur. J. Pediatr. – 2020. – Vol. 179, No. 11. – P. 1683–1688. – doi: 10.1007/s00431-020-03664-x.

67. Drenckhahn J.D., Nicin L., Akhouaji S., et al. Cardiomyocyte hyperplasia and immaturity but not hypertrophy are characteristic features of patients with RASopathies // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2023. – Vol. 178. – P. 22–35. – doi: 10.1016/j.yjmcc.2023.03.003.

68. Eerola I., Boon L.M., Mulliken J.B., et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations // Am. J. Hum. Genet. – 2003. – Vol. 73, No. 6. – P. 1240–1249. – doi: 10.1086/379793.

69. Ekvall S., Hagenäs L., Allanson J., et al. Co-occurring SHOC2 and PTPN11 mutations in a patient with severe/complex Noonan syndrome-like phenotype // Am. J. Med. Genet. A. – 2011. – Vol. 155A, No. 6. – P. 1217–1224. – doi: 10.1002/ajmg.a.33987.

70. El B.I., Belhassan K., Moufid F.Z., et al. Noonan syndrome-causing genes: molecular update and an assessment of the mutation rate // Int. J. Pediatr. Adolesc. Med. – 2016. – Vol. 3, No. 4. – P. 133–142. – doi: 10.1016/j.ijpam.2016.06.003.

71. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, No. 2. – P. 270–276. – doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.

72. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, No. 39. – P. 2733–2779. – doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

73. Estep A.L., Tidyman W.E., Teitell M.A., et al. HRAS mutations in Costello syndrome: detection of constitutional activating mutations in codon 12 and 13 and loss of wild-type allele in malignancy // Am. J. Med. Genet. A. – 2006. – Vol. 140, No. 1. – P. 8–16. – doi: 10.1002/ajmg.a.31011.

74. Fahrner J.A., Frazier A., Bachir S., et al. A rasopathy phenotype with severe congenital hypertrophic obstructive cardiomyopathy associated with a PTPN11 mutation and a novel variant in SOS1 // Am. J. Med. Genet. A. – 2012. – Vol. 158A, No. 6. – P. 1414–1421. – doi: 10.1002/ajmg.a.35316.

75. Flex E., Jaiswal M., Pantaleoni F., et al. Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis // Hum. Mol. Genet. – 2014. – Vol. 23, No. 16. – P. 4315–4327. – doi: 10.1093/hmg/ddu148.

76. Fuller S.J., Finn S.G., Downward J., Sugden P.H. Stimulation of gene expression in neonatal rat ventricular myocytes by Ras is mediated by Ral guanine nucleotide dissociation stimulator (Ral.GDS) and phosphatidylinositol 3-kinase in addition to Raf // Biochem. J. – 1998. – Vol. 335, Pt 2. – P. 241–246. – doi: 10.1042/bj3350241.

77. García-Miñaur S., Burkitt-Wright E., Verloes A., et al. European Medical Education Initiative on Noonan syndrome: A clinical practice survey assessing the diagnosis and clinical management of individuals with Noonan syndrome across Europe

// Eur. J. Med. Genet. – 2022. – Vol. 65, No. 1. – P. 104371. – doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104371.

78. Gazzin A., Fornari F., Cardaropoli S., et al. Exploring new drug repurposing opportunities for MEK inhibitors in RASopathies: a comprehensive review of safety, efficacy, and future perspectives of trametinib and selumetinib // Life (Basel). – 2024. – Vol. 14, No. 6. – P. 731. – doi: 10.3390/life14060731.

79. Gelb B.D., Roberts A.E., Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies // Prog. Pediatr. Cardiol. – 2015. – Vol. 39, No. 1. – P. 13–19. – doi: 10.1016/j.ppedcard.2015.01.002.

80. Gos M., Fahiminiya S., Poznański J., et al. Contribution of RIT1 mutations to the pathogenesis of Noonan syndrome: four new cases and further evidence of heterogeneity // Am. J. Med. Genet. A. – 2014. – Vol. 164A, No. 9. – P. 2310–2316. – doi: 10.1002/ajmg.a.36646.

81. Grant A.R., Cushman B.J., Cavé H., et al. Assessing the gene-disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework // Hum. Mutat. – 2018. – Vol. 39, No. 11. – P. 1485–1493. – doi: 10.1002/humu.23624.

82. Grenier J.M., Borst A.J., Sheppard S.E., et al. Pathogenic variants in PIK3CA are associated with clinical phenotypes of kaposiform lymphangiomatosis, generalized lymphatic anomaly, and central conducting lymphatic anomaly // Pediatr. Blood Cancer. – 2023. – Vol. 70, No. 8. – P. e30419. – doi: 10.1002/pbc.30419.

83. Gripp K.W., Schill L., Schoyer L., et al. The sixth international RASopathies symposium: Precision medicine – from promise to practice // Am. J. Med. Genet. A. – 2020. – Vol. 182, No. 3. – P. 597–606. – doi: 10.1002/ajmg.a.61470.

84. Gripp K.W., Stabley D.L., Geller P.L., et al. Molecular confirmation of HRAS p.G12S in siblings with Costello syndrome // Am. J. Med. Genet. A. – 2011. – Vol. 155A, No. 9. – P. 2263–2268. – doi: 10.1002/ajmg.a.34150.

85. Gross A.M., Frone M., Gripp K.W., et al. Advancing RAS/RASopathy therapies: an NCI-sponsored intramural and extramural collaboration for the study of

RASopathies // Am. J. Med. Genet. A. – 2020. – Vol. 182, No. 4. – P. 866–876. – doi: 10.1002/ajmg.a.61485.

86. Guo K., Liu J.W., Zhang R., et al. Genetic and phenotypic heterogeneity of multiple lentigines and precise diagnosis in four Chinese families with multiple lentigines // Pigment Cell Melanoma Res. – 2023. – Vol. 36, No. 3–4. – P. 288–298. – doi: 10.1111/pcmr.13086.

87. Hagino M., Ota C., Onoki T., Iwasawa S. Male infant with Noonan syndrome with RAF-1 gene mutation who survived hypertrophic cardiomyopathy-induced fatal heart failure and uncontrollable arrhythmias // BMJ Case Rep. – 2022. – Vol. 15, No. 9. – P. e250342. – doi: 10.1136/bcr-2022-250342.

88. Hahn A., Lauriol J., Thul J., et al. Rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy in an infant with Noonan syndrome with multiple lentigines: palliative treatment with a rapamycin analog // Am. J. Med. Genet. A. – 2015. – Vol. 167A, No. 4. – P. 744–751. – doi: 10.1002/ajmg.a.36925.

89. Hebron K.E., Hernandez E.R., Yohe M.E. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics // Dis. Model. Mech. – 2022. – Vol. 15, No. 2. – P. dmm049107. – doi: 10.1242/dmm.049107.

90. Hemmati P., Dearani J.A., Daly R.C., et al. Early outcomes of cardiac surgery in patients with Noonan syndrome // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2019. – Vol. 31, No. 3. – P. 507–513. – doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.11.009.

91. Hernández-Martín A., Torrelo A. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas // Actas Dermosifiliogr. – 2011. – Vol. 102, No. 6. – P. 402–416. – doi: 10.1016/j.ad.2011.02.010.

92. Hernandez-Porras I., Fabbiano S., Schuhmacher A.J., et al. K-RasV14I recapitulates Noonan syndrome in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2014. – Vol. 111, No. 46. – P. 16395–16400. – doi: 10.1073/pnas.1418126111.

93. Hilal N., Chen Z., Chen M.H., Choudhury S. RASopathies and cardiac manifestations // Front. Cardiovasc. Med. – 2023. – Vol. 10. – P. 1176828. – doi: 10.3389/fcvm.2023.1176828.

94. Hinton R.B. First principles // Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med. Soc. – 2016. – Vol. 79, No. 1. – P. 24–26.

95. Horikawa R., Ogata T., Matsubara Y., et al. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients // Endocr. J. – 2020. – Vol. 67, No. 8. – P. 803–818. – doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0547.

96. Human Gene Mutation Database (HGMD) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.hgmd.cf.ac.uk

97. Hunter J.J., Tanaka N., Rockman H.A., et al. Ventricular expression of a MLC-2V-Ras fusion gene induces cardiac hypertrophy and selective diastolic dysfunction in transgenic mice // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270, No. 39. – P. 23173–23178. – doi: 10.1074/jbc.270.39.23173.

98. Johnston J.J., van der Smagt J.J., Rosenfeld J.A., et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants // Genet. Med. – 2018. – Vol. 20, No. 10. – P. 1175–1185. – doi: 10.1038/gim.2017.249.

99. Kalliokoski R.J., Kantola I., Kalliokoski K.K., et al. The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial perfusion in patients with Fabry disease // J. Inherit. Metab. Dis. – 2006. – Vol. 29, No. 1. – P. 112–118. – doi: 10.1007/s10545-006-0129-9.

100. Kaltenecker E., Schleihauf J., Meierhofer C., et al. Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy // Cardiovasc. Diagn. Ther. – 2019. – Vol. 9, Suppl. 2. – P. S299–S309. – doi: 10.21037/cdt.2019.09.13.

101. Kawsara A., Núñez Gil I.J., Alqahtani F., et al. Management of coronary artery aneurysms // JACC Cardiovasc. Interv. – 2018. – Vol. 11, No. 13. – P. 1211–1223. – doi: 10.1016/j.jcin.2018.02.041.

102. Kiel C., Matallanas D., Kolch W. The ins and outs of RAS effector complexes // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11, No. 2. – P. 236. – doi: 10.3390/biom11020236.

103. Kobayashi T., Aoki Y., Niihori T., et al. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation // Hum. Mutat. – 2010. – Vol. 31, No. 3. – P. 284–294. – doi: 10.1002/humu.21187.

104. Koenighofer M., Hung C.Y., McCauley J.L., et al. Mutations in RIT1 cause Noonan syndrome – additional functional evidence and expanding the clinical phenotype // Clin. Genet. – 2016. – Vol. 89, No. 3. – P. 359–366. – doi: 10.1111/cge.12608.

105. Kolch W. Coordinating ERK/MAPK signalling through scaffolds and inhibitors // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2005. – Vol. 6, No. 11. – P. 827–837. – doi: 10.1038/nrm1743.

106. Kolch W. Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions // Biochem. J. – 2000. – Vol. 351, Pt 2. – P. 289–305. – doi: 10.1042/bj3510289.

107. Kouz K., Lissewski C., Spranger S., et al. Genotype and phenotype in patients with Noonan syndrome and a RIT1 mutation // Genet. Med. – 2016. – Vol. 18, No. 12. – P. 1226–1234. – doi: 10.1038/gim.2016.32.

108. Kratz C.P., Franke L., Peters H., et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes // Br. J. Cancer. – 2015. – Vol. 112, No. 8. – P. 1392–1397. – doi: 10.1038/bjc.2015.75.

109. Lake D., Corrêa S.A., Müller J. Negative feedback regulation of the ERK1/2 MAPK pathway // Cell Mol. Life Sci. – 2016. – Vol. 73, No. 23. – P. 4397–4413. – doi: 10.1007/s00018-016-2297-8.

110. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation // Genet. Med. – 2021. – Vol. 23, No. 8. – P. 1506–1513. – doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.

111. Leo C., Ghabrial A., Wu T.P., Croucher D.R. Activated Met signalling in the developing mouse heart leads to cardiac disease // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, No. 4. – P. e14675. – doi: 10.1371/journal.pone.0014675.

112. Leoni C., Blandino R., Delogu A.B., et al. Genotype-cardiac phenotype correlations in a large single-center cohort of patients affected by RASopathies: clinical implications and literature review // Am. J. Med. Genet. A. – 2022. – Vol. 188, No. 2. – P. 431–445. – doi: 10.1002/ajmg.a.62529.

113. Lepri F., De Luca A., Stella L., et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations // Hum. Mutat. – 2011. – Vol. 32, No. 7. – P. 760–772. – doi: 10.1002/humu.21492.

114. Li A., Voleti R., Lee M., et al. High-throughput profiling of sequence recognition by tyrosine kinases and SH2 domains using bacterial peptide display // eLife. – 2023. – Vol. 12. – P. e82345. – doi: 10.7554/eLife.82345.

115. Li X., Yao R., Tan X., et al. Molecular and phenotypic spectrum of Noonan syndrome in Chinese patients // Clin. Genet. – 2019. – Vol. 96, No. 4. – P. 290–299. – doi: 10.1111/cge.13588.

116. Limongelli G., Pacileo G., Marino B., et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the 62ARD syndrome // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100, No. 4. – P. 736–741. – doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.092.

117. Limongelli G., Monda E., Lioncino M., et al. Rare cardiovascular diseases: from genetics to personalized medicine // Heart Fail. Clin. – 2022. – Vol. 18, No. 1. – P. 19–21. – doi: 10.1016/j.hfc.2021.08.002.

118. Lioncino M., Monda E., Verrillo F., et al. Hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies: diagnosis, clinical characteristics, prognostic implications, and management // Heart Fail. Clin. – 2022. – Vol. 18, No. 1. – P. 19–29. – doi: 10.1016/j.hfc.2021.07.001.

119. Lipshultz S.E., Law Y.M., Asante-Korang A., et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. – 2019. – Vol. 140, No. 1. – P. e9–e68. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000682.

120. Lissewski C., Kant S.G., Stark Z., et al. Copy number variants including RAS pathway genes – how much RASopathy is in the phenotype? // Am. J. Med. Genet. A. – 2015. – Vol. 167A, No. 11. – P. 2685–2690. – doi: 10.1002/ajmg.a.37155.

121. Lorenz K., Schmitt J.P., Schmitteckert E.M., Lohse M.J. A new type of ERK1/2 autophosphorylation causes cardiac hypertrophy // Nat. Med. – 2009. – Vol. 15, No. 1. – P. 75–83. – doi: 10.1038/nm.1893.

122. Luo C., Yang Y.F., Yin B.L., et al. Microduplication of 3p25.2 encompassing RAF1 associated with congenital heart disease suggestive of Noonan syndrome // Am. J. Med. Genet. A. – 2012. – Vol. 158A, No. 8. – P. 1918–1923. – doi: 10.1002/ajmg.a.35418.

123. Lynch A., Tatangelo M., Ahuja S., et al. Risk of sudden death in patients with RASopathy hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2023. – Vol. 81, No. 11. – P. 1035–1045. – doi: 10.1016/j.jacc.2023.01.012.

124. Maheshwari M., Belmont J., Fernbach S., et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome type I: detection of recurrent mutations in exons 3 and 13 // Hum. Mutat. – 2002. – Vol. 20, No. 4. – P. 298–304. – doi: 10.1002/humu.10129.

125. Mangels R., Blumenfeld Y.J., Homeyer M., et al. RASopathies: a significant cause of polyhydramnios? // Prenat. Diagn. – 2021. – Vol. 41, No. 3. – P. 362–367. – doi: 10.1002/pd.5868.

126. Marin T.M., Keith K., Davies B., et al. Rapamycin reverses hypertrophic cardiomyopathy in a mouse model of LEOPARD syndrome-associated PTPN11 mutation // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, No. 3. – P. 1026–1043. – doi: 10.1172/JCI44972.

127. Marino B., Digilio M.C., Toscano A., et al. Congenital heart defects in patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome and del22q11 // Genet. Couns. – 1999. – Vol. 10, No. 1. – P. 25–33.

128. Maron B.J. The 2006 American Heart Association classification of cardiomyopathies is the gold standard // Circ. Heart Fail. – 2008. – Vol. 1, No. 1. – P. 72–75. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.770826.

129. Maron M.S., Olivotto I., Harrigan C., et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2011. – Vol. 124, No. 1. – P. 40–47. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985812.

130. Martinez-Quintana E., Rodriguez-Gonzalez F. ARD syndrome: clinical features and gene mutations // Mol. Syndromol. – 2012. – Vol. 3, No. 4. – P. 145–157. – doi: 10.1159/000342258.

131. Matalon D.R., Stevenson D.A., Bhoj E.J., et al. Congenital polyvalvular disease expands the cardiac phenotype of the RASopathies // Am. J. Med. Genet. A. – 2021. – Vol. 185, No. 5. – P. 1486–1493. – doi: 10.1002/ajmg.a.62121.

132. Mazzaccara C., Mirra B., Barretta F., et al. Molecular epidemiology of mitochondrial cardiomyopathy: a search among mitochondrial and nuclear genes // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, No. 11. – P. 5742. – doi: 10.3390/ijms22115742.

133. McCallen L.M., Ameduri R.K., Denfield S.W., et al. Cardiac transplantation in children with Noonan syndrome // Pediatr. Transplant. – 2019. – Vol. 23, No. 6. – P. e13535. – doi: 10.1111/petr.13535.

134. Mercadante F., Piro E., Busè M., et al. Cutis verticis gyrata and Noonan syndrome: report of two cases with pathogenetic variant in SOS1 gene // Ital. J. Pediatr. – 2022. – Vol. 48, No. 1. – P. 152. – doi: 10.1186/s13052-022-01340-4.

135. Messiaen L. Molecular diagnosis for NF1. – Cham: Springer, 2020.

136. Metrich M., Lucas A., Gastineau M., et al. Epac mediates beta-adrenergic receptor-induced cardiomyocyte hypertrophy // Circ. Res. – 2008. – Vol. 102, No. 8. – P. 959–965. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.164947.

137. Monda E., Rubino M., Lioncino M., et al. Hypertrophic cardiomyopathy in children: pathophysiology, diagnosis, and treatment of non-sarcomeric causes // Front. Pediatr. – 2021. – Vol. 9. – P. 632293. – doi: 10.3389/fped.2021.632293.

138. Motta M., Fasano G., Gredy S., et al. SPRED2 loss-of-function causes a recessive Noonan syndrome-like phenotype // Am. J. Hum. Genet. – 2021. – Vol. 108, No. 11. – P. 2112–2129. – doi: 10.1016/j.ajhg.2021.09.007.

139. Muslin A.J. MAPK signalling in cardiovascular health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets // Clin. Sci. (Lond). – 2008. – Vol. 115, No. 7. – P. 203–218. – doi: 10.1042/CS20070430.

140. Ney G., Gross A., Livinski A., et al. Cancer incidence and surveillance strategies in individuals with RASopathies // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2022. – Vol. 190, No. 4. – P. 530–540. – doi: 10.1002/ajmg.c.32018.

141. Neyrand S., Trecourt A., Lopez J., et al. Role of gene sequencing in classifying struma ovarii: BRAF p.G469A mutation and TERT promoter alterations favour malignant struma ovarii // Histopathology. – 2024. – Vol. 84, No. 2. – P. 291–300. – doi: 10.1111/his.15052.

142. Norrish G., Field E., McLeod K., et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, No. 12. – P. 986–993. – doi: 10.1093/eurheartj/ehy798.

143. Nyström A.M., Ekvall S., Berglund E., et al. Noonan and cardio-facio-cutaneous syndromes: two clinically and genetically overlapping disorders // J. Med. Genet. – 2008. – Vol. 45, No. 8. – P. 500–506. – doi: 10.1136/jmg.2008.057653.

144. Ommen S.R., Mital S., Burke M.A., et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2020. – Vol. 142, No. 25. – P. e558–e631. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000937.

145. Onesimo R., Giorgio V., Viscogliosi G., et al. Management of nutritional and gastrointestinal issues in RASopathies: a narrative review // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2022. – Vol. 190, No. 4. – P. 478–493. – doi: 10.1002/ajmg.c.32019.

146. Östman-Smith I. Beta-blockers in pediatric hypertrophic cardiomyopathies // Rev. Recent Clin. Trials. – 2014. – Vol. 9, No. 2. – P. 82–85. – doi: 10.2174/1574887108666131128194405.

147. Pagnamenta A.T., Kaisaki P.J., Bennett F., et al. Delineation of dominant and recessive forms of LZTR1-associated Noonan syndrome // Clin. Genet. – 2019. – Vol. 95, No. 6. – P. 693–703. – doi: 10.1111/cge.13533.

148. Palacios-Diaz R.D., Pozuelo-Ruiz M., De Unamuno-Bustos B., et al. Melanoma and LEOPARD syndrome: understanding the role of PTPN11 mutations in melanomagenesis // Acta Derm. Venereol. – 2024. – Vol. 104. – P. adv14720. – doi: 10.2340/actadv.v104.14720.

149. Perin F., Trujillo-Quintero J.P., Jimenez-Jaimez J., et al. Two novel cases of autosomal recessive Noonan syndrome associated with LZTR1 variants // Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.). – 2019. – Vol. 72, No. 11. – P. 978–980. – doi: 10.1016/j.rec.2019.05.002.

150. Pimienta G., Pascual J. Canonical and alternative MAPK signaling // Cell Cycle. – 2007. – Vol. 6, No. 21. – P. 2628–2632. – doi: 10.4161/cc.6.21.4820.

151. Plotnikov A., Zehorai E., Procaccia S., Seger R. The MAPK cascades: signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1813, No. 9. – P. 1619–1633. – doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.12.012.

152. Pongsakul N., Vinaiphat A., Chanchaem P., et al. Lamin A/C in renal tubular cells is important for tissue repair, cell proliferation, and calcium oxalate crystal adhesion, and is associated with potential crystal receptors // FASEB J. – 2016. – Vol. 30, No. 10. – P. 3368–3377. – doi: 10.1096/fj.201600377R.

153. Prendiville T.W., Gauvreau K., Tworog-Dube E., et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome // Arch. Dis. Child. – 2014. – Vol. 99, No. 7. – P. 629–634. – doi: 10.1136/archdischild-2013-305047.

154. Qiu W., Wang X., Romanov V., et al. Structural insights into Noonan/LEOPARD syndrome-related mutants of protein-tyrosine phosphatase SHP2 (PTPN11) // BMC Struct. Biol. – 2014. – Vol. 14. – P. 10. – doi: 10.1186/1472-6807-14-10.

155. Rauen K.A. Defining RASopathy // Dis. Model. Mech. – 2022. – Vol. 15, No. 2. – P. dmm049344. – doi: 10.1242/dmm.049344.

156. Rauen K.A., Schoyer L., Schill L., et al. Proceedings of the fifth international RASopathies symposium: when development and cancer intersect // Am. J. Med. Genet. A. – 2018. – Vol. 176, No. 12. – P. 2924–2929. – doi: 10.1002/ajmg.a.40612.

157. Ratola A., Silva H.M., Guedes A., et al. A novel Noonan syndrome RAF1 mutation: lethal course in a preterm infant // Pediatr. Rep. – 2015. – Vol. 7, No. 2. – P. 5955. – doi: 10.4081/pr.2015.5955.

158. Roberts A.E., Allanson J.E., Tartaglia M., Gelb B.D. Noonan syndrome // Lancet. – 2013. – Vol. 381, No. 9863. – P. 333–342. – doi: 10.1016/S0140-6736(12)61023-X.

159. Rodríguez F., Ponce D., Berward F.J., et al. RAF1 variant in a patient with Noonan syndrome with multiple lentigines and craniosynostosis // Am. J. Med. Genet. A. – 2019. – Vol. 179, No. 8. – P. 1598–1602. – doi: 10.1002/ajmg.a.61203.

160. Rojnueangnit K., Xie J., Gomes A., et al. High incidence of Noonan syndrome features including short stature and pulmonic stenosis in patients carrying NF1 missense mutations affecting p.Arg1809: genotype-phenotype correlation // Hum. Mutat. – 2015. – Vol. 36, No. 11. – P. 1052–1063. – doi: 10.1002/humu.22832.

161. Rose B.A., Force T., Wang Y. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale // Physiol. Rev. – 2010. – Vol. 90, No. 4. – P. 1507–1546. – doi: 10.1152/physrev.00054.2009.

162. Sarkozy A., Carta C., Moretti S., et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum // Hum. Mutat. – 2009. – Vol. 30, No. 4. – P. 695–702. – doi: 10.1002/humu.20955.

163. Sarkozy A., Conti E., Seripa D., et al. Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes // J. Med. Genet. – 2003. – Vol. 40, No. 9. – P. 704–708. – doi: 10.1136/jmg.40.9.704.

164. Scott A., Di Giosaffatte N., Pinna V., et al. When to test fetuses for RASopathies? Proposition from a systematic analysis of 352 multicenter cases and a postnatal cohort // Genet. Med. – 2021. – Vol. 23, No. 6. – P. 1116–1124. – doi: 10.1038/s41436-021-01104-1.

165. Shaw A.C., Kalidas K., Crosby A.H., et al. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study // Arch. Dis. Child. – 2007. – Vol. 92, No. 2. – P. 128–132. – doi: 10.1136/adc.2006.104547.

166. Siegel D.H., Mann J.A., Krol A.L., et al. Dermatological phenotype in Costello syndrome: consequences of Ras dysregulation in development // Br. J. Dermatol. – 2012. – Vol. 166, No. 3. – P. 601–607. – doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10765.x.

167. Sigamani V., Rajasingh S., Gurusamy N., et al. In-silico and in-vitro analysis of human SOS1 protein causing Noonan syndrome – a novel approach to explore the molecular pathways // Curr. Genomics. – 2021. – Vol. 22, No. 7. – P. 526–540. – doi: 10.2174/1389202922666211130144221.

168. Simanshu D.K., Nissley D.V., McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease // Cell. – 2017. – Vol. 170, No. 1. – P. 17–33. – doi: 10.1016/j.cell.2017.06.009.

169. Stagi S., Ferrari V., Ferrari M., et al. Inside the Noonan “universe”: literature review on growth, GH/IGF axis and rhGH treatment: facts and concerns // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P. 951331. – doi: 10.3389/fendo.2022.951331.

170. Sun L., Xie Y.M., Wang S.S., Zhang Z.W. Cardiovascular abnormalities and gene mutations in children with Noonan syndrome // Front. Genet. – 2022. – Vol. 13. – P. 915129. – doi: 10.3389/fgene.2022.915129.

171. Tajan M., de Rocca Serra A., Valet P., et al. SHP2 sails from physiology to pathology // Eur. J. Med. Genet. – 2015. – Vol. 58, No. 10. – P. 509–525. – doi: 10.1016/j.ejmg.2015.08.005.

172. Tajan M., Paccoud R., Branka S., et al. The RASopathy family: consequences of germline activation of the RAS/MAPK pathway // Endocr. Rev. – 2018. – Vol. 39, No. 5. – P. 676–700. – doi: 10.1210/er.2017-00232.

173. Takai Y., Sasaki T., Matozaki T. Small GTP-binding proteins // Physiol. Rev. – 2001. – Vol. 81, No. 1. – P. 153–208. – doi: 10.1152/physrev.2001.81.1.153.

174. Tamburrino F., Scarano E., Schiavariello C., et al. Endocrinological manifestations in RASopathies // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2022. – Vol. 190, No. 4. – P. 471–477. – doi: 10.1002/ajmg.c.32013.

175. Tartaglia M., Aoki Y., Gelb B.D. The molecular genetics of RASopathies: an update on novel disease genes and new disorders // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2022. – Vol. 190, No. 4. – P. 425–439. – doi: 10.1002/ajmg.c.32012.

176. Tartaglia M., Kalidas K., Shaw A., et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity // Am. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 70, No. 6. – P. 1555–1563. – doi: 10.1086/340847.

177. Tartaglia M., Martinelli S., Stella L., et al. Diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN11 mutations in human disease // Am. J. Hum. Genet. – 2006. – Vol. 78, No. 2. – P. 279–290. – doi: 10.1086/499925.

178. Tartaglia M., Mehler E.L., Goldberg R., et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome // Nat. Genet. – 2001. – Vol. 29, No. 4. – P. 465–468. – doi: 10.1038/ng772.

179. Tartaglia M., Pennacchio L.A., Zhao C., et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome // Nat. Genet. – 2007. – Vol. 39, No. 1. – P. 75–79. – doi: 10.1038/ng1939.

180. Tedesco M.A., Caputo S., Di Salvo G., et al. The hypertension-related organ damage: a poorly perceived danger in subjects with low education // J. Hum. Hypertens. – 2002. – Vol. 16, No. 6. – P. 449–451. – doi: 10.1038/sj.jhh.1001413.

181. Thompson D., Patrick-Esteve J., Surcouf J.W., et al. RAF1 variants causing biventricular hypertrophic cardiomyopathy in two preterm infants: further phenotypic delineation and review of literature // Clin. Dysmorphol. – 2017. – Vol. 26, No. 4. – P. 195–199. – doi: 10.1097/MCD.0000000000000194.

182. Tidyman W.E., Rauen K.A. Pathogenetics of the RASopathies // Hum. Mol. Genet. – 2016. – Vol. 25, No. R2. – P. R123–R132. – doi: 10.1093/hmg/ddw191

183. Tidyman W.E., Rauen K.A. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2009. – Vol. 19, No. 3. – P. 230–236. – doi: 10.1016/j.gde.2009.04.001.

184. Timmermans P., Barradas-Pires A., Ali O., et al. Prednisone and azathioprine in patients with inflammatory cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7, No. 5. – P. 2278–2296. – doi: 10.1002/ehf2.12842.

185. Towbin J.A. Inherited cardiomyopathies // Circ. J. – 2014. – Vol. 78, No. 10. – P. 2347–2356. – doi: 10.1253/circj.CJ-14-0893.

186. Urosevic J., Sauzeau V., Soto-Montenegro M.L., et al. Constitutive activation of B-Raf in the mouse germ line provides a model for human cardio-facio-cutaneous syndrome // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2011. – Vol. 108, No. 12. – P. 5015–5020. – doi: 10.1073/pnas.1016933108.

187. van der Burgt I., Berends E., Lommen E., et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome // Am. J. Med. Genet. – 1994. – Vol. 53, No. 2. – P. 187–191. – doi: 10.1002/ajmg.1320530212.

188. van der Burgt I. Noonan syndrome // Orphanet J. Rare Dis. – 2007. – Vol. 2. – P. 4. – doi: 10.1186/1750-1172-2-4.

189. van Vlimmeren A.E., Voleti R., Chartier C.A., et al. The pathogenic T42A mutation in SHP2 rewires the interaction specificity of its N-terminal regulatory domain // bioRxiv. – 2024. – 2023.07.10.548257. – doi: 10.1101/2023.07.10.548257.

190. Wang N., Shi W., Jiao Y. A PTPN11 mutation in a woman with Noonan syndrome and protein-losing enteropathy // BMC Gastroenterol. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 34. – doi: 10.1186/s12876-020-01187-1.

191. Wang T., Yu H., Hughes N.W., et al. Gene essentiality profiling reveals gene networks and synthetic lethal interactions with oncogenic Ras // Cell. – 2017. – Vol. 168, No. 5. – P. 890–903.e15. – doi: 10.1016/j.cell.2017.01.013.

192. Weaver K.N., Gripp K.W. Central nervous system involvement in individuals with RASopathies // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2022. – Vol. 190, No. 4. – P. 494–500. – doi: 10.1002/ajmg.c.32023.

193. Weichenhan D., Riedel A., Meinen C., et al. Translocation t(6;7) in AML-M4 cell line GDM-1 results in MNX1 activation through enhancer-hijacking // Leukemia. – 2023. – Vol. 37, No. 5. – P. 1147–1150. – doi: 10.1038/s41375-023-01865-5.

194. Wenger B.M., Patel N., Lui M., et al. A genotype-first approach to exploring Mendelian cardiovascular traits with clear external manifestations // Genet. Med. – 2021. – Vol. 23, No. 1. – P. 94–102. – doi: 10.1038/s41436-020-00957-2.

195. Wilkes J.K., Fraser C.D., Seery T.J. Accessory mitral valve leaflet causing severe left ventricular outflow tract obstruction in a preterm neonate with a partial atrioventricular septal defect // Tex. Heart Inst. J. – 2016. – Vol. 43, No. 6. – P. 543–545. – doi: 10.14503/THIJ-15-5215.

196. Wilkinson J.D., Lowe A.M., Salbert B.A., et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // Am. Heart J. – 2012. – Vol. 164, No. 3. – P. 442–448. – doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.002.

197. Wolf C.M., Zenker M., Burkitt-Wright E., et al. Management of cardiac aspects in children with Noonan syndrome – results from a European clinical practice survey among paediatric cardiologists // Eur. J. Med. Genet. – 2022. – Vol. 65, No. 1. – P. 104372. – doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104372.

198. Wu X., Simpson J., Hong J.H., et al. MEK-ERK pathway modulation ameliorates disease phenotypes in a mouse model of Noonan syndrome associated with the Raf1(L613V) mutation // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, No. 3. – P. 1009–1025. – doi: 10.1172/JCI44929.

199. Wu X., Wu J., Yuan Y., Yang L., Yu L. Noonan syndrome: rhGH treatment and PTPN11 mutation // Mol. Genet. Genomic Med. – 2023. – Vol. 11, No. 11. – P. e2266. – doi: 10.1002/mgg3.2266.

200. Xiao L., Pimental D.R., Amin J.K., et al. MEK1/2-ERK1/2 mediates alpha(1)-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. – Vol. 33, No. 4. – P. 779–787. – doi: 10.1006/jmcc.2001.1348.

201. Yamamoto G.L., Aguena M., Gos M., et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome // J. Med. Genet. – 2015. – Vol. 52, No. 6. – P. 413–421. – doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103018.

202. Yang W., Klaman L.D., Chen B., et al. An Shp2/SFK/Ras/Erk signaling pathway controls trophoblast stem cell survival // Dev. Cell. – 2006. – Vol. 10, No. 3. – P. 317–327. – doi: 10.1016/j.devcel.2006.01.002.

203. Yao Z., Yaeger R., Rodrik-Outmezguine V.S., et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS // Nature. – 2017. – Vol. 548, No. 7666. – P. 234–238. – doi: 10.1038/nature23291.

204. Yi J.S., Perla S., Bennett A.M. An assessment of the therapeutic landscape for the treatment of heart disease in the RASopathies // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2022. – Vol. 36, No. 4. – P. 785–798. – doi: 10.1007/s10557-022-07368-2.

205. Yoon S., Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions // Growth Factors. – 2006. – Vol. 24, No. 1. – P. 21–44. – doi: 10.1080/08977190500361812.

206. Yu Z.H., Zhang R.Y., Walls C.D., et al. Molecular basis of gain-of-function LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutations // Biochemistry. – 2014. – Vol. 53, No. 25. – P. 4136–4151. – doi: 10.1021/bi5002695.

207. Zenker M. Clinical overview on RASopathies // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2022. – Vol. 190, No. 4. – P. 414–424. – doi: 10.1002/ajmg.c.32015.

208. Zenker M. Genetic and pathogenetic aspects of Noonan syndrome and related disorders // Horm. Res. – 2009. – Vol. 72, Suppl. 2. – P. 57–63. – doi: 10.1159/000243782.

209. Zenker M., Kutsche K. RASopathien // Medizinische Genetik. – 2016. – Vol. 28, No. 1. – P. 15–38. – doi: 10.1007/s11825-016-0084-4.

210. Zhang H., Cao X., Wang J., et al. LZTR1: A promising adaptor of the CUL3 family // Oncol. Lett. – 2021. – Vol. 22, No. 1. – P. 564. – doi: 10.3892/ol.2021.12825.

Приложение А.

Сердечно-сосудистый тип ремоделирования, некоторые экстракардиальные признаки и генетические особенности обследованных пациентов

Таблица А.1 – Сердечно-сосудистый тип ремоделирования, некоторые экстракардиальные признаки и генетические особенности обследованных пациентов

№	*Ген*	*Нуклеотидная замена*	*Аминокислотная замена*	*Пол*	*Возраст (мес.)*	*Сердечно-сосудистый тип*	*Фенотип*
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
1	*BRAF*	*c.770A>G*	*p.Q257R*	ж	28	ГКМП. ВПС: Стеноз клапана ЛА. Неполная блокада правой ножки пучка Гисса, единичная СВЭ	Избыточные кожные складки, гиперкератоз, ломкие, вьющиеся волосы, короткая шея, складки в области шеи, долихоцефалия, выступающие лобные бугры, сглаженные надбровные дуги, низкопосаженные, ротированные ушные раковины, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, арковидное небо, выступающий фильтр
2	*BRAF*	*c.928A>G*	*p.T310A*	м	11	ДКМП, НМ. ВПС: Стеноз клапана ЛА, ДМПП, ДМЖП. Синдром преждевременного возбуждения миокарда желудочков	Синофриз, выступающий лоб, короткая шея, монголоидный разрез глаз, эпикант, диспластичные, ротированные ушные раковины, широкий кончик носа, широкое переносье, короткий фильтр, полные губы, сандалевидная щель
3	*BRAF*	*c.1406G>A*	*p.G469E*	м	8	ГКМП. ВПС: Стеноз клапана ЛА. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада, единичная СВЭ	Редкие, вьющиеся волосы волосы, выступающий лоб, уплощенный затылок, птоз верхнего века слева, брови практически отсутствуют, сглаженные надбровные дуги, широкое, запавшее переносье, антимонголоидный разрез глаз, широкий, длинный, сглаженный фильтр, макроотия, диспластичные, низко расположенные ушные раковины с крупной мочкой, короткая шея, широкая, уплощенная грудная клетка, невусы, гиперпигментные пятна, гиперкератоз
4	*BRAF*	*c.1454T>C*	*p.L485S*	м	68	ГКМП. ВПС: Стеноз клапана ЛА, ДМПП	Выступающий лоб, редкие, ломкие, вьющиеся волосы, отсутствие ресниц и бровей, экзофтальм, эпикант, гипертелоризм и антимонголоидный разрез глаз, низко расположенные, диспластичные, ротированные ушные раковины, длинный уплощенные фильтр, гиперэластичность, повышенная складчатость кожи, участи гиперпигментации и гиперкератоз, усиленные ладонные складки, деформация грудной клетки, короткая шея
5	*BRAF*	*c.1495A>G*	*p.K499E*	м	34	ВПС: Стеноз клапана ЛА	Макроцефалия, невусы, грубоватые черты лица, ломкие, вьющиеся волосы, эпикант, антимонглоидный разрез глаз, длинный фильтр, диспластичные, ротированные ушные раковины с деформированным завитком, короткая, широкая шея, деформация грудной клетки, гиперпигментные пятна
6	*BRAF*	*c.1502A>G*	*p.E501G*	ж	7	ГКМП	Макроцефалия, выступающий лоб, редкие брови и ресницы, эпикант, гипертелоризм глаз, широкое переносье, низкопосаженные, ротированные ушные раковины с крупной мочкой, широкая грудная клетка, гиперкератоз, кожные мозоли на подошвенной части стопы, невусы

Таблицы А.1. Продолжение.

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
7	*BRAF*	*c.1455G>T*	*p.L485F*	ж	2	ВПС: Стеноз клапана ЛА	Высокий, выступающий лоб, тонкие, вьющиеся волосы гипертелоризм и антимонголоидный разрез глаз, запавшее широкое переносье, диспластичные, ротированные ушные раковины, короткий фильтр, широкая грудная клетка, гиперкератоз
8	*BRAF*	*c.1741A>G*	*p.N581D*	ж	5	ГКМП. ВПС: Стеноз клапана ЛА. Неполная блокада правой ножки пуска Гисса, блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса	Высокий, выступающий лоб, ломкие, вьющиеся волосы гипертелоризм и антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия надбровных дуг, запавшее широкое переносье, широкий кончик носа, низкопосаженные диспластичные ушные раковины, короткий фильтр, короткая шея, широкая грудная клетка, гиперкератоз
9	*BRAF*	*c.1783T>C*	*p. F595L*	ж	38	ГКМП. ВПС: Стеноз клапана ЛА. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Высокий, выступающий лоб, тонкие редкие волосы, редкие брови, анлимонголоидный разрез глаз, эпикант, короткий вздернутый кончик носа, длинный фильтр, глубокие ладонные борозды, гиперэластичноть кожной складки, сухость кожных покровов, короткая шея, низкие ротированный ушные раковины, деформация грудной клетки
10	*CBL*	*c.838C>T*	*p.R280W*	ж	72	ДКМП. ВПС: ДМПП, ДМЖП, стеноз клапана ЛА.	Высокий лоб, гипертелоризм глаз, макроотия, диспластичные, оттопыренные ушные раковины, широкий кончик носа, длинный фильтр
11	*HRAS*	*c.34G>A*	*p.G12S*	ж	0,6	Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий	Скошенный лоб, антимонголоидный разрез и гипертелоризм глаз, диспластичные низкопосаженные ушные раковины, широкая спинка носа, длинный фильтр, короткая шея, избыточная складчатость кожи, нарушение дерматоглифики кистей
12	*HRAS*	*c.34G>A*	*p.G12S*	ж	18	ВПС: Стеноз клапана ЛА. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	Макроцефалия, широкая переносица, гипертелоризм глаз, макроглоссия, полные губы, высокое небо, деформированные ушные раковины, короткая шея, широкие кисти рук, фаланги пальцев, складчатость кожи
13	*HRAS*	*c.34G>A*	*p.G12S*	м	9	ГКМП. Частая наджелудочковая экстрасистолия	Грубые черты лица, макроцефалия, гипертелоризм глаз, макроглоссия, полные губы, деформированные ушные раковины, короткая шея, складчатость кожи
14	*HRAS*	*c.34G>A*	*p.G12S*	ж	24	ГКМП. Частая наджелудочковая экстрасистолия	Грубые черты лица, полные губы, запвшее переносье, эпикант, низкорасположенные, ротироаванные назад ушные раковины с крупной мочкой, крыловидные складки, короткая шея, повышенная пигментация кожи, глубокие кожные складки на ладонях и подошвах, широкие дистальные фаланги, деформация грудной клетки
15	*HRAS*	*c.34G>A*	*p.G12S*	м	1	Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	Грубые черты лица, низкорасположенные, ротироаванные назад ушные раковины с крупной мочкой, избыточная, складчатость кожи, короткая шея, гиперкератоз, деформация грудной клетки
16	*KRAS*	*c.178G>A*	*p. G60S*	м	180	ГКМП. ВПС: Стеноз клапана ЛА. НБПНПГ	Макроцефалия, скошенный лоб, гипертелоризм и антимонголоидный разрез глаз, расходящееся косоглазие, экзофтальм, эпикант, птоз век, широкая спинка носа, микрогения, ушные раковины с приросшими мочками, короткая шея, шейный птеригиум, деформация грудной клетки, лимфатический отек правой голени, сухость кожных покровов, крупнопластинчатое шелушение, гиперэластичность кожных покровов
17	*LZTR1*	*c.299T>G* *c.842C>T*	*p.V100G* *p.P281L*	ж	60	ГКМП. ВПС: ДМЖП. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	Разреженные латеральные участки бровей, гипертелоризм глаз, широкий кончик носа, диспластичные низкопосаженные ушные раковины с крупными мочками ушей, длинный глубокий фильтр, широкое переносье, короткая шея, деформация грудной клетки, широкие плечи, вариант поперечной ладонной борозды слева
18	*LZTR1*	*c.1235G>A*	*p.R412H*	ж	12	ВПС: Стеноз клапана ЛА. Внутрипредсердная блокада	Высокий лоб, полуптоз верхнего века слева, запавшее переносье, длинный фильтр, воронкообраная деформация грудной клетки, особенности дерматоглифики, гиперпигментные пятна

Таблицы А.1. Продолжение.

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
19	*LZTR1*	*c.1259A>G c.2051T>C*	*p. Q420R p.I684T*	м	134	ГКМП. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ЖЭС 5 градации по Lown	Скошенный лоб, антимонголоиодный разрез глаз, оттопыренные диспластичные низкопосаженные ушные раковины, широкий кончик носа, высокая спинка носа, длинный фильтр, высокое небо, поперечная ладонная борозда справа, килевидная асимметричная деформация грудной клетки
20	*LZTR1*	*c.2100G>T*	*p.M700I*	м	5	ДКМП	Разреженные медиальные участки бровей, низко расположенные, ротированные уши, монголоидный разрез глаз, эпикант, длинный фильтр, особенности дерматоглифики
21	*LZTR1*	*c.2264G>A*	*p.R755Q*	ж	64	ГКМП. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Гипертелоризм глаз, монголоидный разрез глаз, расходящееся косоглазие, длинный, сглаженный фильтр, диспластичные ушные раковины с крупными мочками, высокое небо
22	*LZTR1*	*c.2428C>T*	*p.R810W*	м	4	ГКМП. Стеноз клапана ЛА, дилатация коронарных артерий. Синдромы удлиненного интервала QT, ЖЭС 1 градации по Lown, неполная блокада правой ножки в сочетании с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса	Высокий лоб, широкое переносье, антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм глаз, низко расположенные, ротированные ушные раковины, короткая шея, широкая грудная клетка
23	*NF1*	*c.1061A>C*	*p.K354T*	м	84	Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ЖЭС 2 градации по Lown	Асимметрия лица (D>S), антимонголоидный разрез и гипертелоризм, широкое преносье, длинный, глубокий фильтр, диастема, диспластичные ушные раковины с деформированным завитком, гиперпигментные пятна
24	*NF1*	*c.1061A>C*	*p.K354T*	ж	120	ЖЭС 2 градации по Lown	Антимонголоидный разрез глаз, широкое переносье, длинный фильтр, ротированные ушные раковины, гиперпигментные пятна
25	*NF1*	*c.3850del*	*p.1284**	м	15	Синдромы удлиненного интервала QT	Блефарофимоз, птоз, широкое, плоское переносье, длинный фильтр, низкопосаженные, диспластичные ушные раковины с широкой мочкой, множественные пятна "кофе с молоком"
26	*PTPN11*	*c.124A>G*	*p.T42A*	м	14	ГКМП. ВПС: ДМПП, ДМЖП. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Гидроцефалия, скошенный затылок, гипертелоризм глаз, полуптоз, длинный фильтр, низко посаженные ушные раковины, короткая и широкая шея, брахиодактилия
27	*PTPN11*	*c.182A>G*	*p.D61G*	м	21	ВПС: ДОС от ПЖ, ДМПП, ДМЖП, ОАП. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Деформация грудной клетки, короткая, широкая шея, низкопосаженные, оттопыренные ушные раковины, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, широкое переносье
28	*PTPN11*	*c.182A>G*	*p.D61G*	ж	61	ГКМП. ВПС: Коарктация аорты, двустворчатый клапан аорты, ДМПП, добавочная левосторонняя верхняя полая вена. Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	Корткая шея с крыловидными складками, плоское переносье, гипертелоризм глаз, широкий кончик носа
29	*PTPN11*	*c.188A>G*	*p.T63C*	ж	12	ВПС: Стеноз клапана ЛА. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса, АВ-блокада 1 степени	Высокий лоб, птоз века справа, гипертелоризм глаз, широкий кончик носа, длинный глубокий фильтр, низкопосаженные ротированные асимметричные ушные раковины, короткая шея, воронкообразная деформация грудной клетки, гиперпигментированное пятно
30	*PTPN11*	*c.214G>T*	*p.A72S*	ж	5	ГКМП. ВПС: Стеноз клапана ЛА, ДМПП. Полная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой задней ветви левой ножки пучка Гиса	Монголоидный разрез глаз, умеренный параорбитальный отек, эпикант, широкое переносье, широкий кончик носа, низкорасположенное ухо, выступающий лоб, короткая шея
31	*PTPN11*	*c.836A>C*	*p.Y279S*	м	4	ГКМП. ЖЭС 1 градации по Lown, полная блокада левой ножки пучка Гиса	Высокий, выступающий лоб, антимонголоидный разрез глаз, запавшее переносье, длинный фильтр, макроотия, диспластичные, ротированные, низко расположенные ушные раковины

Таблицы А.1. Продолжение.

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
32	*PTPN11*	*c.836A>C*	*p.Y279S*	ж	12	ГКМП. ВПС: ДМПП, общая легочная вена. Синдромы удлиненного интервала QT, полная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой задней ветви левой ножки пучка Гиса	Антимонголоидный разрез глаз, широкое переносе, эпикант, гипертелоризм глаз, низкопосаженные ушные раковины, изменение дерматоглифики
33	*PTPN11*	*c.836A>G*	*p.Y279C*	ж	4	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса	Высокий лоб, широкое переносе, легкий эпикант, гипертелоризм глаз, низкопосаженные ушные раковины
34	*PTPN11*	*c.836A>G*	*p.Y279C*	ж	2	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Высокий лоб, антимонголоидный разрез глаз, запавшее переносье, широкий кончик носа, глубокий фильтр, тонкая верхняя губа, низкопосаженные диспластичные ушные раковины, короткая шея, килевидная деформация грудной клетки, брахидактилия.
35	*PTPN11*	*c.922A>G*	*p.N308D*	ж	6	ВПС: стеноз клапана ЛА	Антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм глаз, широкое переносье, длинный широкий фильтр, низкопосаженные диспластичные ушные раковины, широкая грудная клетка
36	*PTPN11*	*c.923A>G*	*p.N308S*	м	99	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. ЖЭС 1 градации по Lown, неспецифическая внутрижелу- дочковая блокада	Высокий лоб, эпикант, антимонголоидный разрез и гипертелоризм глаз, широкое переносье, длинный широкий фильтр, широкий кончик носа, низкопосаженные диспластичные ушные раковины, широкая грудная клетка
37	*PTPN11*	*c.923A>G*	*p.N308S*	м	3	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА, ДМЖП. Частая НЖЭС	Высокий лоб, разреженные медиальные участки бровей, арковидные брови, гипертелоризм глаз, антимонголоидный разрез глаз, полуптоз верхнего века слева, сглаженный фильтр, диспластичные, оттопыренные, ротированные, низко расположенные ушные раковины, короткая, широкая шея, бочкообразная грудная клетка, особенности дерматоглифики
38	*PTPN11*	*c.923A>G*	*p.N308S*	м	3	ГКМП. Ускорение скорости кровотока на клапане ЛА. ЖЭС 2 радации по Lown, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Монголоидный разрез глаз, голубые склеры, глубокий короткий фильтр, широкий кончик носа, воронкообразная деформация грудной клетки
39	*PTPN11*	*c.1226G>C*	*p.G409A*	м	12	ДКМП. ЖЭС 5 градации по Lown, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	Высокий лоб, суженный в височных областях, монголоидный разрез глаз, эпикант, оттопыренные ушные раковины
40	*PTPN11*	*c.1391G>C*	*p.G464A*	ж	122	ГКМП	Диспластичные ушные раковины, изменение дерматоглифики
41	*PTPN11*	*c.1403C>T*	*p.T468M*	ж	3	ГКМП. Синдромы удлиненного интервала QT, единичная СВЭС, полная блокада правой ножки пучка Гиса	Птоз верхнего века слева, широкое переносье, монголоидный разрез глаз, ротированные, низко расположенные ушные раковины, широкий кончик носа, широкое основание носа, глубокий фильтр, килевидная деформация грудной клетки, мелкие гиперпигментированные пятна
42	*PTPN11*	*c.1403C>T*	*p.T468M*	м	12	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. ЖЭС 3 градации по Lown, неполная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой задней ветви левой ножки пучка Гиса	Антимонголоидный разрез глаз, эпикант, крупные низкопосаженные диспластичные ушные раковины, уплощенный фильтр, нарушение дерматоглифики, множественные мелкие гиперпигментированные пятна
43	*PTPN11*	*c.1403C>T*	*p.T468M*	ж	123	ГКМП. ЖЭС 5 градации по Lown, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Антимонголоидный разрез и гипертелоризм глаз, низкопосаженные диспластичные ушные раковины, широкий кончик носа, деформация грудной клетки, гиперпигментированные пятна

Таблицы А.1. Продолжение.

1	2	3	4	5	6	7	8
44	*PTPN11*	*c.1403C>T*	*p.T468M*	ж	166	ГКМП. Единичная НЖЭС,неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Высокий лоб, антимонголоидный разрез глаз, широкое переносье, длинный фильтр, оттопыренные, низко расположенные, ротированные ушные раковины, деформация грудной клетки, гиперпигментные пятна
45	*PTPN11*	*c.1403C>T*	*p.T468M*	м	4	ГКМП. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	Диспластичные ушные раковины, антимонголоидный разрез глаз, широкое переносье, эпикант, короткая, широкая шея, гиперпигментные пятна
46	*PTPN11*	*c.1403C>T*	*p.T468M*	м	3	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, АВ-блокада 1 степени	Высокий лоб, антимонголоидный разрез и гипертелоризм глаз, низкопосаженные диспластичные ушные раковины, широкая спинка носа, широкий кончик носа, асимметричная килевидная деформация грудной клетки, гипертелоризм сосков, гиперпигментированные пятна
47	*PTPN11*	*c.1493G>T*	*p.A498L*	ж	74	ВПС: стеноз клапана ЛА. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Разреженные брови, монголоидный разрез глаз, макроотия, низкорасположенные, ротированные уши, множественные мелкие гиперпигментные пятна
48	*PTPN11*	*c.1507G>A*	*p.G503R*	м	1	ГКМП. ВПС: ДМПП. Внутрипредсердная блокада, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Высокий лоб, низко расположенные, ротированные, оттопыренные ушные раковины, антимонголоидный разрез глаз, длинный фильтр, широкая грудная клетка, увеличение объема живота, пупочная грыжа, неполная кожная синдактилия 2-3 пальцев стоп
49	*PTPN11*	*c.1517A>C*	*p.Q506P*	м	83	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Единичная НЖЭС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса	Короткая шея, кожные складки на шее, диспластичные, низкопосаженные ушные раковины, антимонголоидные разрез и гипертелоризм глаз, плоское переносье, изменение дерматоглифики
50	*PTPN11*	*c.1528C>G*	*p.Q510E*	м	3	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА	Антимонголоидный разрез глаз, диспластичные ушные раковины, множественные мелкие гиперпигментированные пятна
51	*PTPN11*	*c.1528C>G*	*p.Q510E*	ж	9	ГКМП	Широкое переносье, антимонголоидный разрез и гипертелоризм глаз, короткая шея с крыловидными складками, множественные мелкие гиперпигментированные пятна
52	*PTPN11*	*c.1528C>G*	*p.Q510E*	ж	3	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Единичная НЖЭС, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Широкое переносье, гипертелоризм глаз, короткая шея, деформация грудной клетки, множественные мелкие гиперпигментированные пятна
53	*PTPN11*	*c.1528C>G*	*p.Q510E*	ж	12	ГКМП. ЖЭС 1 градации по Lown, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Антимонголоидный разрез глаз, диспластичные ушные раковины, деформация грудной клетки
54	*RAF1*	*c.731_778del*	*p.S244_S259del*	ж	2	ГКМП. Частая НЖЭС, полная блокада правой ножки пучка Гиса	Макроцефалия, высокий, выступающий лоб, горизонтальные глазные щели, страбизм, запавшая широкая переносица, широкий кончик носа, низко расположенные, ротированные ушные раковины, короткая шея, сандалевидная щель, гиперпигментированное пятно цвета "кофе с молоком"
55	*RAF1*	*c.741_776del*	*p.E248_S259del*	ж	10	ГКМП. ЖЭС 1 градации по Lown, частая НЖЭС, внутрипредсердная блокада и неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Высокий, выступающий лоб, макроцефалия,, горизонтальные глазные щели, запавшая широкая переносица, широкий кончик носа, гиперпигментированное пятно цвета "кофе с молоком" 1 х 1 см
56	*RAF1*	*c.770C>T*	*p.S257L*	м	2	ГКМП. ЖЭС 1 градации по Lown, частая НЖЭС, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Макроцефалия, высокий лоб, выраженные лобные бугры, разреженные латеральные участки бровей, широкое, запавшее переносье, антимонголоидный разрез глаз, широкое основание носа, широкий, сглаженный фильтр, макростомия, диспластичные, низко расположенные, ротированные ушные раковины, короткая шея, килевидная деформация грудной клетки, пигментный невус, брахидактилия, поперечная ладонная складка слева
57	*RAF1*	*c.770C>T*	*p.S257L*	ж	4	ГКМП. Частая НЖЭС, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Высокий, выступающий лоб, антимонголоидный разрез глаз, полуптоз верхнего века слева, широкое переносье, длинный фильтр, диспластичные, низко расположенные ушные раковины, короткая шея, брахидактилия пальцев кистей, пигментный невус

Таблицы А.1. Продолжение.

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
58	*RAF1*	*c.770C>T*	*p.S257L*	ж	3	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Частая НЖЭС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Макроцефалия, высокий, выступающий лоб, гипертелоризм глаз, эпикант, широкое, запавшее переносье, монголоидный разрез глаз, полуптоз сева, нос с открытыми вперед ноздрями, длинный, глубокий фильтр, оттопыренные, низко расположенные, ротированные ушные раковины, корокая шея, воронкообразная деформация грудной клетки, пупочная грыжа
59	*RAF1*	*c.770C>T*	*p.S257L*	ж	3	ГКМП. ВПС: гипоплазия нисходящей аорты и аномалия развития ее ветвей. ЖЭС 1 градации по Lown, частая НЖЭС, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Высокий лоб, выступающие лобные бугры, гипертелоризм глаз, широкое, запавшее переносье, антимонголоидный разрез глаз, полуптоз слева, низко расположенные, ротированные ушные раковины, корокая шея, низкая граница роста волос на затылке, деформация грудной клетки
60	*RAF1*	*c.770C>T*	*p.S257L*	ж	10	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. ЖЭС 1 градации по Lown, полная блокада правой ножки пучка Гиса	Высокий лоб, выступающие лобные бугры, макроцефалия, короткая шея, диспластичные ушные раковины, полуптоз, грубоватые черты лица, изменение дерматоглифики
61	*RAF1*	*c.770C>T*	*p.S257L*	м	1	ГКМП. Полная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса	Брахицефалия, выступающие лобные бугпы, уплощенный затылок, низко расположенные ротированные ушные раковины, антимонголоидный разрез глаз, полуптоз справа, широкое переносье, короткая шировая шея с дополнительными кожными складками, воронкообразная деформация грудной клетки
62	*RAF1*	*c.770C>T*	*p.S257L*	ж	11	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Пароксизмальная суправентрику- лярная тахикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса	Голова гидроцефальной формы, выступающие лобные бугры, антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм глаз, эпикант, широкое переносье, диспластичные, низкопосаженные ушные раковины, короткая широкая шея
63	*RAF1*	*c.770C>T*	*p.S257L*	м	43	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА, гипоплазия нисходящей аорты. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Макроцефалия, высокий, выступающий лоб, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, гипертелоризм глаз, широкий кончик носа, длинный глубокий фильтр, низкопосаженные ротированные диспластичные ушные раковины, короткая шея, деформация грудной клетки, брахидактилия
64	*RAF1*	*c.770C>T*	*p.S257L*	ж	12	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА, ДМПП	Асимметрия черепа, высокий лоб, макроцефалия, гипертелоризм глаз, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, запавшее переносье, широкий кончик носа, нос с открытыми вперед ноздрями, длинный глубокий фильтр, низкопосаженные диспластичные ротированные ушные раковины, полные губы, короткая шея, асимметричная деформация грудной клетки, широкое пупочное кольцо, брахидактилия.
65	*RAF1*	*c.770C>T*	*p.S257L*	м	12	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Высокий, выступающий лоб, асимметричная деформация костей черепа, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, гипертелоризм глаз, широкий кончик носа, длинный глубокий фильтр, низкопосаженные ротированные диспластичные ушные раковины, короткая шея, мышечная гипотония, бочкообразная деформация грудной клетки, брахидактилия, множественные невусы
66	*RAF1*	*c.781C>T*	*p.P261S*	м	125	ГКМП. ВПС: ДМПП. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса	Макроцефалия, гипертелоризм глаз, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, птоз век, низкопосаженные ушные раковины, короткая, широкая шея с крыловидными складками, деформация грудной клетки
67	*RAF1*	*c.781C>T*	*p.P261S*	м	46	ГКМП. Синдром длинного интервала QT	Высокий, выступающий лоб, короткая шея, крыловидные, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, широкое переносье, оттопыренные, низкопосаженные ушные раковины

Таблицы А.1. Продолжение.

1	2	3	4	5	6	7	8
68	*RAF1*	*c.781C>T*	*p.P261S*	ж	180	ГКМП. ВПС: ДМПП. Синдром длинного интервала QT, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Макроцефалия, гипертелоризм глаз, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, птоз век, низкопосаженные ушные раковины, короткая, шея
69	*RAF1*	*c.786T>G*	*p.N262K*	м	3	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА, ДМПП, ДМЖП. ЖЭС 1 градации по Lown, частая НЖЭС	Макроцефалия, высокий, выступающий лоб, короткая шея, диспластичные низкопосаженные ушные раковины, антимонголоидный разрез глаз, полуптоз век, эпикант, широкое переносье, короткая шея, широкая грудная клетка, деформация грудной клетки, расхождение прямых мышц живота
70	*RAF1*	*c.788T>G*	*p.V263G*	м	120	ГКМП. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Эпикант, диспластичные низкопосаженные ушные раковины, уплощенное переносье, широкий кончик носа, глубокий фильтр, короткая шея, незначительная воронкообразная деформация грудной клетки, поперечная ладонная борозда справа
71	*RAF1*	*c.788T>G*	*p.V263G*	ж	2,5	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Высокий, выступающий лоб, эпикант, диспластичные низкопосаженные ушные раковины, уплощение и асимметрия лица, широкий кончик носа, глубокий фильтр, короткая шея
72	*RAF1*	*c.788T>G*	*p.V263G*	м	10	ГКМП. Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	Высокий, выступающий лоб, гипертелоризм глаз, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, птоз век, широкое переносье, диспластичные ушные раковины с приросшими мочками, широкий кончик носа, брахидактилия, асимметричная деформация грудной клетки
73	*RIT1*	*c.112A>G*	*p.T38A*	м	1	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Единичная НЖЭС, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, широкое переносье, широкий кончик носа, короткая шея, широкая грудная клетка, асимметричная деформация грудной клетки, глубокие ладонные борозды, пупочная грыжа
74	*RIT1*	*c.214+1G>A*		ж	104	ГКМП. Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, полная блокада правой ножки пучка Гиса	Треугольное, вытянутое лицо, относительная макростомия, высокая спинка носа
75	*RIT1*	*c.230C>G*	*p.A77G*	ж	120	ГКМП. Блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса, АВ-блокада 1 степени	Множественные стрии в области живота и бедер, монголоидный разрез глаз, асимметрия лица D>S, короткая шея
76	*RIT1*	*c.242A>G*	*p.E81G*	ж	131	ГКМП. ВПС: стеноз МК. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада, внутрипредсердная блокада	Толстая шея с крыловидными складками, диспластичные, низкопосаженные ушные раковины, широкое переносье, широкий кончик носа, гиперпигментные пятна, короткая шея
77	*RIT1*	*c.246T>A*	*p.P82L*	ж	3	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА, ДМПП. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Высокий лоб и линия роста волос, редкие волосы, антимоногоидный разрез глаз, эпикант, разреженные латеральные участки бровей, гипертелоризм, широкое переносье и спинка носа, короткий нос, широкий кончик носа, короткий контурированный фильтр, низко расположенные, диспластичные ротированные кзади ушные раковины, короткая шея, воронкообразная деформация грудной клетки
78	*RIT1*	*c.251C>G*	*p.A84G*	ж	15	ГКМП. Единичная НЖЭС	Эпикант, глубокий фильтр, гипертелоризм, запавшая переносица, диспластичные оттопырнные ушные раковины, короткая шея, поперечная ладонная борозда слева
79	*RIT1*	*c.251C>G*	*p.A84G*	м	174	ГКМП. ВПС: гипоплазия перешейка аорты, пролапс МК и ТК. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Широкий кончик носа, глубокий фильтр, тонкая верхняя губа, широкая грудная клетка
80	*RIT1*	*c.284G>C*	*p.G95A*	м	175,6	ГКМП. ВПС: ДМЖП. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Широкий кончик носа, глубокий фильтр, низкорасположенные ушные раковины, широкая грудная клетка
81	*RIT1*	*c.284G>C*	*p.G95A*	м	118	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА	Антимонголоидный разрез глаз, переорбитальный отек, эпикант, короткий нос с широким кончиком, уплощенный фильтр, диспластичные низко расположенные ушные раковины, деформация грудной клетки

Таблицы А.1. Продолжение.

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
82	*RIT1*	*c.284G>C*	*p.G95A*	ж	18	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА	Высокий лоб, антимонголоидный разрез глаз, диспластичные, низко расположенные, ротированнные ушные раковины, широкое основание носа, широкая грудная клетка, гиперпигментное пятно, клинодактилия 5 пальцев кистей.
83	*RIT1*	*c.270G>A,*	*p.M90I*	ж	118	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА, ДМПП, единая коронарная артерия. Полная блокада правой ножки пучка Гиса	Антимонголоидный разрез глаз, широкое переносье, широкий кончик носа, короткая шея, широкая грудная клетка, асимметричная деформация грудной клетки, глубокие ладонные борозды
84	*SHOC2*	*c.4A>G*	*p.S2G*	ж	48	ВПС: Стеноз клапана ЛА. Атриомегалия. Частая НЖЭС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Голова гидроцефальной формы, высокий лоб, короткая шея, редкие ломкие волосы, эпинкант, антимонголоидный разрез глаз, широкое переносье, диспластичные, низкорасположенные ушные раковины, деформация грудной клетки
85	*SHOC2*	*c.4A>G*	*p.S2G*	ж	10	Атриомегалия. Частая НЖЭС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Макроцефалия, высокий, выступающий лоб, редкие ломкие волосы, эпикант, запавшая переносица, ротированные назад, низкорасположенные ушные раковины с крупной мочкой, множественные гемангиомы, короткая шея с крыловидными складками, множественные кожные складки, деформация грудной клетки
86	*SHOC2*	*c.4A>G*	*p.S2G*	ж	15	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА, умеренная недостаточность ТК. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Макроцефалия, высокий, выступающий лоб, редкие волосы, высокий лоб, антимонголоидный разрез и гипертелоризм глаз, косоглазие, уплощенное переносье, низкопосаженные ушные раковины, короткий фильтр, микростомия, деформация грудной клетки, короткая шея, сухость кожных покровов
87	*SHOC2*	*c.4A>G*	*p.S2G*	м	6	Частая НЖЭС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Макроцефалия, макростомия, редкие ломкие волосы, высокий рост волос на лбу, короткий широкий нос, низкорасположенные ротированные ушные раковины, антимонголоидный разрез глаз, деформация грудной клетки, короткая шея, диастаз прямых мышц живота
88	*SHOC2*	*c.4A>G*	*p.S2G*	м	18	ВПС: стеноз клапана ЛА, ДМПП. Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Высокий, выступающий лоб, редкие тонкие волосы, отсутствие ресниц и бровей, экзофтальм, эпикант, гипертелоризм глаз, антимонголоидный разрез глаз, низко расположенные диспластичные ушные раковины с ротированной мочкой, длинный уплощенные фильтр, макростмия, гиперэластичность кожи, повышенная складчатость кожи, распространенные участи гиперпигментации и шелушения кожных покровов, усиленные ладонные складки, деформация грудной клетки
89	*SOS1*	*c.233T>G*	*p.F78C*	м	120	ДКМП. Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, АВ-блокада 1 степени, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Высокий лоб, суженный в височных областях, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, полуптоз справа, диспластичные, оттопыренные ушные раковны, широкий, сглженный фильтр, узкая грудная клетка, клинодактилия IV пальцев стоп
90	*SOS1*	*c.233T>G*	*p.F78C*	ж	190	РКМП. АВ-блокада 1 степени, неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Диспластичные ушные раковины, широкая гркдная клетка, диспластичные ушные раковны
91	*SOS1*	*c.508A>G*	*p.K170E*	м	7	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА, гипоплазия Ао, ОАП. Феномен предвозбуждения миокарда желудочков, неспецифическая внутрижелу	Антимонголоидный разрез глаз, диспластичные оттопыренные низкопосаженные ушные раковины, широкий кончик носа, глубокий фильтр, короткая шея, широкая грудная клетка, гипертелоризм сосков, пупочная грыжа, глубокие борозды ладоней и стоп, синдактилия II-III пальцев стоп
92	*SOS1*	*c.508A>G*	*p.K170E*	ж	44	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса	Высокий лоб, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, птоз, широкое переносье, широкий фильтр, макростомия, диспластичые, асимметрично оттопыренные, ротированные, низко-расположенные ушные раковины, деформация грудной клетки

Таблицы А.1. Продолжение.

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
93	*SOS1*	*c.643T>C*	*p.Y215H*	ж	138	ГКМП. Неспецифическая внутрижелудочковая блокада	Прогения, контрактура проксимального межфалангового сустава 5 пальца левой кисти, широкое переносье, широкий фильтр, диспластичные ушные раковины, деформация грудной клетки
94	*SOS1*	*c.820A>C*	*p.S274R*	ж	29	ГКМП. АВ-блокада 1-й степени, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	Плагиоцефалия, широкий высокий лоб, гипоплазия надбровных дуг, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, короткие глазные щели, низкопосаженные диспластичные ротированные ушные раковины, длинный фильтр, короткая шея, асимметричная деформация грудной клетки, пятно цвета "кофе с молоком" на правом бедре
95	*SOS1*	*c.940_943del*	*p.Q314Yfs*13*	м	5	ДКМП. Феномен предвозбуждения миокарда желудочков	Антимонголоидный разрез глаз, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа, короткая шея
96	*SOS1*	*c.1654A>G*	*p.R552G*	м	5	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	Гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, диспластичные оттопыренные низкопосаженные ушные раковины, широкий кончик носа, глубокий фильтр, короткая шея, широкая грудная клетка, глубокие борозды ладоней и стоп
97	*SOS1*	*c.3061C>G*	*p.P1021A*	м	3	ДКМП. Полная блокада левой ножки пучка Гисса	Треугольное лицо, оттопыренные, ротированные, низкорасположенные ушные раковины, высокий лоб, изменения дерматоглифики
98	*SOS2*	*c.800T>G*	*p.M267R*	м	6	ГКМП. ВПС: стеноз клапана ЛА	Короткая шея со складками, широкое переносье, эпикант, гипертелоризм глаз, круглое лицо, диспластичные, низкопосаженные ушные раковины, широкая грудная клетка