

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Гандаева Л.А.¹, Каверина В.Г.¹, Басаргина Е.Н.^{1,2}, Пушков А.А.¹, Савостьянов К.В.¹

Редкий случай синдрома Нунан, обусловленный биаллельными вариантами в гене *LZTR1*

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Введение. Синдром Нунан — клинически и генетически гетерогенное заболевание с полиорганным вовлечением, ассоциированное с мутациями в генах сигнального пути RAS/MAPK. До 50–80% пациентов с синдромом Нунан имеют заболевания сердечно-сосудистой системы, которые представлены широким спектром врождённых пороков сердца и/или кардиомиопатией, преимущественно гипертрофическим фенотипом. Благодаря внедрению высокопроизводительного секвенирования знания о генетических причинах данного заболевания существенно расширились, и с 2014 г. в список генов, ответственных за развитие синдрома Нунан, был включен ген *LZTR1* (OMIM 601247). Нуклеотидные варианты этого гена наследуются как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу, однако число публикаций, описывающих клинические и генетические особенности пациентов с мутациями гена *LZTR1*, в мировой научной литературе малочисленны.

Цель исследования: описание клинических особенностей синдрома Нунан с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленного биаллельными вариантами с.1259A>G (p.Q420R) и с.2051T>C (p.I684T) в гене *LZTR1*.

Материалы и методы. Проведены подробный анализ данных анамнеза, результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований, молекулярно-генетическое исследование с использованием технологии высокопроизводительного секвенирования и прямого секвенирования по Сэнгеру. После верификации биаллельных вариантов у пробанда проведён поиск выявленных нуклеотидных замен в образцах венозной крови родителей и сибсов.

Результаты. В статье представлены данные клинического наблюдения редкого случая синдрома Нунан, обусловленного патогенными вариантами в гене *LZTR1* с аутосомно-рецессивным типом наследования, диагностированного на базе кардиологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Заключение. Разнообразие клинических проявлений затрудняет диагностику заболеваний из группы RAS-патий только на основании фенотипа. Возможность применения высокопроизводительного секвенирования повышает качество диагностики, способствует пополнению данных о новых патогенных вариантах и установлению генотип-фенотипических корреляций.

Ключевые слова: синдром Нунан; RAS-патии; гипертрофическая кардиомиопатия; RAS/MAPK сигнальный путь; *LZTR1*; молекулярно-генетическая диагностика; врождённый порок сердца; мышечная гипотония

Соблюдение этических стандартов. Протокол исследования соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации 1975 года, что отражено в предварительном одобрении комитета по исследованиям на людях ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и одобрено Этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ» Минздрава России. Представителем пациента подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Для цитирования: Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Редкий случай синдрома Нунан, обусловленный биаллельными вариантами в гене *LZTR1*. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(3): 120–129.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-120-129>

<https://elibrary.ru/laemcj>

Для корреспонденции: Каверина Валентина Геннадьевна — младший научный сотрудник, врач-педиатр ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: coverina.v@yandex.ru

Участие авторов:

Гандаева Л.А., концепция, редактирование текста;
Каверина В.Г., написание текста;
Басаргина Е.Н., редактирование текста;
Пушков А.А., редактирование текста;
Савостьянов К.В., концепция, редактирование текста.
Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Благодарности. Мы благодарим семью пациента, участвовавшую в данной работе, и выражаем благодарность директору ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России доктору медицинских наук, профессору А.П. Фисенко за поддержку и техническую помощь в осуществлении данной работы.

Поступила 28.06.2023

Принята к печати 30.08.2023

Опубликована 13.10.2023

Leila A. Gandaeva¹, Valentina G. Kaverina¹, Elena N. Basargina^{1,2},
Alexander A. Pushkov¹, Kirill V. Savostyanov¹

A rare case of Noonan syndrome associated with biallelic variants in the *LZTR1*

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Filatov Clinical Institute of Children's Health at the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Noonan syndrome is a clinically and genetically heterogeneous disease with multiple organ involvement associated with mutations in the genes of the RAS/MAPK signalling pathway. Most patients with Noonan syndrome (up to 50–80%) have disorders of the cardiovascular system, presented by a wide range of congenital heart defects and/or cardiomyopathy, predominantly hypertrophic phenotype. Thanks to the introduction of high-throughput sequencing, knowledge of the genetic causes of Noonan syndrome has expanded significantly, so since 2014, the *LZTR1* gene (OMIM 601247) has been included in the list of genes responsible for the development of Noonan syndrome. The nucleotide variants of this gene are known to be inherited both in an autosomal dominant and autosomal recessive manner. However, the number of reports describing the clinical and genetic characteristics of patients with *LZTR1* gene mutations is scarce in the world scientific literature.

Objective. To describe the clinical features of Noonan syndrome with an autosomal recessive type of inheritance caused by biallelic variants *c.1259A>G (p.Q420R)* and *c.2051T>C (p.I684T)* in the *LZTR1* gene.

Materials and methods. A detailed analysis of the history data, the results of clinical, laboratory, and instrumental studies, a molecular genetic study using high-throughput sequencing technology and direct Sanger sequencing was carried out. After verifying the biallelic variants in the proband, a search was made for the identified nucleotide substitutions in the venous blood samples of the parents and sibs.

Results. The article presents the data of a clinical observation of a rare case of Noonan syndrome caused by pathogenic variants in the *LZTR1* gene with an autosomal recessive type of inheritance by the Department of Cardiology of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia.

Conclusion. The diversity of clinical manifestations makes it difficult to diagnose Noonan syndrome based on phenotype alone. The possibility of using high-throughput sequencing improves the quality of diagnostics, contributes to the replenishment of data on new pathogenic variants and the establishment of genotype-phenotypic correlations.

Keywords: Noonan Syndrome; Rasopathies; hypertrophic cardiomyopathy; RAS/MAPK signaling pathway; molecular genetic diagnosis; congenital heart defect; muscle hypotonia

Compliance with ethical standards. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee and was approved by the Ethics. The design of the study was approved by the ethics committee of the National Research Center for Children's Health of the Russian Ministry of Health.

For citation: Gandaeva L., Kaverina V., Basargina E., Pushkov A., Savostyanov K.. A rare case of Noonan syndrome caused by biallelic variants in the *LZTR1* gene. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2023; 4(3): 120–129. (In Russ.)

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-120-129>

<https://elibrary.ru/laemcj>

For correspondence: Valentina G. Kaverina, junior researcher, pediatrician, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: coverina.v@yandex.ru

Contribution:

Gandaeva L.A. concept, editing;
Kaverina V.G. writing text;
Basargina E.N. editing;
Pushkov A.A. editing;
Savostyanov K.V. concept, editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Information about the authors:

Gandaeva L.A., <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>
Kaverina V.G., <https://orcid.org/0000-0001-7784-2837>
Basargina E.N., <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>
Pushkov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>
Savostyanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no financial support. All authors are grateful to the patients and their families for their continuous contributions and support of our research. The authors express their gratitude to the director of the National Research Center for Children's Health, professor A.P. Fisenko for support and technical assistance in the implementation of this work.

Received: June 28, 2023

Accepted: August 30, 2023

Published: October 13, 2023

Введение

RAS-патии представляют собой обширную группу мультисистемных врождённых нарушений развития, обусловленных преимущественно доминантными мутациями в генах сигнального пути RAS/

митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [1], влияющими на процессы роста, дифференцировки и апоптоза клеток. Наиболее часто встречающимся синдромом в этой группе является синдром Нуан, тип 1 (OMIM 163950) — от 1 : 1000 до 1 : 2500 живых новорождённых [2]. К классическим фенотипическим

признакам синдрома Нунан относят черепно-лицевые дизморфии [1, 2], низкий рост, различные неврологические нарушения (структурные аномалии головного мозга, нарушение когнитивных функций, нарушения поведения, мышечная гипотония, эпилепсия и др.), аномалии эктодермы, мочеполовой системы и опорно-двигательного аппарата [3, 4], нарушения свёртывания крови и высокую предрасположенность к онкологическим заболеваниям [3, 5].

Примерно 50–80% пациентов с синдромом Нунан имеют сердечно-сосудистую патологию. Это второй по частоте, после трисомии 21 хромосомы, генетический синдром, связанный с врождёнными пороками развития сердца (ВПС) [4, 6]. Около 50% случаев ВПС приходится на стеноз клапана лёгочной артерии, преимущественно с дисплазией клапанного аппарата, реже встречаются дефекты межпредсердной перегородки (6–10%) и межжелудочковой перегородки (5%), открытый артериальный проток (3%), пороки развития атриовентрикулярного канала, тетрада Фалло, коарктация аорты, аномалия Эбштейна, бicuspidальный аортальный клапан, структурные изменения митрального клапана, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, дилатация коронарных артерий [4]. В 20–30% случаев при данном синдроме формируется гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Наличие ГКМП оказывает негативное влияние на прогнозы и качество жизни пациентов с синдромом Нунан по причине раннего развития клиники хронической сердечной недостаточности высокого функционального класса [4, 6, 7].

Благодаря возможности применения в клинической практике высокопроизводительного секвенирования расширилось понимание спектра молекулярно-генетических причин синдрома Нунан, а также были установлены некоторые генотип-фенотипические корреляции [6].

В настоящее время идентифицированы 15 генов, кодирующих различные компоненты и регуляторы пути RAS/MAPK, ассоциированных с синдромом Нунан [1]. С 2014 г. в список генов, ассоциированных с синдромом Нунан [1], был внесён ген *LZTR1* (OMIM 601247) [8–10], ответственный за ~8% случаев заболевания.

Нуклеотидные варианты данного гена наследуются как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу. В современной литературе описаны менее 50 случаев синдрома Нунан, вызванных патогенными вариантами гена *LZTR1* [8, 9, 11–14], что ограничивает представление о клинических и генетических особенностях этой подгруппы.

Учитывая небольшое количество данных, мы приводим результаты клинического наблюдения редкого случая синдрома Нунан, обусловленного патогенными вариантами в гене *LZTR1* с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Цель исследования: описание клинических особенностей синдрома Нунан с аутосомно-рецессивным

типом наследования, обусловленного биаллельными вариантами *c.1259A>G (p.Q420R)* и *c.2051T>C (p.I684T)* в гене *LZTR1*.

Материалы и методы

В исследование включены 83 пациента (40 мальчиков) в возрасте от 1 мес до 17 лет 11 мес с вариантами в различных генах пути RAS/MAPK и патологией сердечно-сосудистой системы, проходивших обследование в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2012 по 2022 г. У 2 детей выявлены нуклеотидные варианты в гене *LZTR1* в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Проведён подробный анализ данных анамнеза, результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований: эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате «Vivid E9» («GE Healthcare»), электрокардиография (ЭКГ) на 12-канальном электрокардиографе «Mortara ELI 350» («Mortara Instrument»), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) с помощью трёхканального прибора «Schiller AR4», определение содержания в крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP; норма до 62 пг/мл) с помощью иммунохимического анализа на приборе «MiniVidas» («bioMeriux»).

Молекулярно-генетическая диагностика проведена в лаборатории геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Геномную ДНК выделяли с помощью набора реактивов «DNA Blood Mini Kit» («Qiagen») на автоматической станции «QIAQUBE» («Qiagen»). Концентрацию геномной ДНК определяли при помощи флуориметра «Qubit 3.0» («Invitrogen») с использованием набора «Qubit dsDNA HS Kit» («Invitrogen»). Поиск нуклеотидных вариантов осуществляли методом высокопроизводительного секвенирования на платформе «MiSeq System» («Illumina»). Все найденные минорные варианты с частотой встречаемости менее 1% согласно базе данных gnomAD (v. 3.1.2), а также нуклеотидные замены, не описанные в базах данных HGMD и dbSNP, были подвергнуты биоинформатическому анализу в программах «Alamut Batch» и «Alamut Focus» («Interactive Biosoftware») на предмет возможной патогенности. Все каузальные нуклеотидные варианты были валидированы при помощи секвенирования методом Сэнгера на генетическом анализаторе «3500 Genetic Analyzer» («Applied Biosystems»). В семьях, где у пробанда были найдены не описанные ранее мутации, чья патогенность была подтверждена биоинформатическим путём, был проведён семейный анализ. Семейную сегрегацию нуклеотидных вариантов, обнаруженных у пробанда, проводили методом секвенирования по Сэнгеру у обоих родителей и младших сибсов.

Представителем пациента подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработке персональных данных. Дизайн исследования одо-

брен этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Результаты

В статье представлены данные клинического наблюдения редкого случая ГКМП у ребёнка с синдромом Нунан с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленного биаллельными вариантами в гене *LZTR1* с длительным периодом наблюдения и отягощённым семейным анамнезом.

Мальчик Д. впервые обследован в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 2 мес в связи с визуализацией гипертрофии миокарда на ЭхоКГ, симптомами выраженной сердечной недостаточности (деформация грудной клетки по типу «сердечный горб», мраморность кожных покровов, кардиомегалия, тахикардия, приглушённость тонов сердца, гепатомегалия до 3 см от края правой реберной дуги, задержка физического развития — вес 3,2 кг, SDS –3,5, рост 49 см, SDS –3,4, окружность головы 35 см, окружность груди 35 см) и неврологическими симптомами (правосторонняя мышечная кривошея, синдром мышечной дистонии, отсутствие фиксации взгляда).

Из анамнеза известно, что мальчик от 4-й беременности, протекавшей на фоне хронической плацентарной недостаточности, отягощённого акушерского анамнеза: 1-я, 2-я — самопроизвольный выкидыш на сроке 12 нед, 3-я — преждевременные роды на 24-й неделе гестации с летальным исходом плода при рождении, по результатам аутопсии выявлены кардиомегалия и гепатоспленомегалия. Родители соматически здоровы, в родстве не состоят. Роды 1-е на сроке 35 нед, масса тела при рождении 3000 г, длина тела 48 см, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. После рождения диагностированы: «ВПС: транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки. Синдром дыхательных расстройств, ишемическое поражение ЦНС, перинатальная энцефалопатия, конъюгационная желтуха», в возрасте 1 мес ВПС был исключён, но визуализирована гипертрофия миокарда левого желудочка без признаков обструкции. При первичном

обследовании по данным ЭхоКГ увеличение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) до 11 мм (Z-score 4,2), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) до 8 мм (Z-score 5,3), уменьшение полости левого желудочка, градиент давления в выводном отделе левого желудочка 28 мм рт. ст., недостаточность на митральном клапане 2 степени. На ЭКГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, выраженные нарушения процесса реполяризации, на ХМ-ЭКГ — 24 желудочковые экстрасистолы и синусовая тахикардия. Подобрана терапия бета-адреноблокатором (пропранолол) и курсы ноотропных препаратов. При повторном визите в возрасте 7 мес стали заметны особенности фенотипа (рис. 1): короткая, широкая шея, дизморфизм лица (антимонголоидный разрез глаз, эпикант, широкое, плоское переносье), низко расположенные ушные раковины, деформация грудной клетки. Учитывая сочетание ГКМП с характерными фенотипическими проявлениями, было заподозрено заболевание из группы RAS-патий. В процессе диагностического поиска первым этапом было проведено определение кариотипа (46, XY), затем поиск мажорных мутаций в 3-м и 13-м экзонах гена *PTPN11* (не выявлено). Принимая во внимание невозможность более углублённого молекулярно-генетического обследования на тот момент, совместно с генетиком на основании клинических данных был выставлен диагноз «синдром Нунан». В дальнейшем мальчик регулярно наблюдался в нашем Центре до достижения 18 лет в 2023 г., проводилось комплексное обследование с участием невролога, логопеда, психолога и генетика.

В возрасте 6,5 лет впервые появились жалобы на ощущение перебоев в работе сердца, и при проведении лабораторно-инструментального обследования отмечена отрицательная динамика в виде высокого уровня NTproBNP (8206 пг/мл), умеренной левой атриомегалии (27 × 30 мм), увеличение гипертрофии миокарда левого желудочка — МЖП 25 мм (Z-score 7,08), ЗСЛЖ 19 мм (Z-score 6,9) с формированием градиента обструкции (68,56 мм рт. ст.) и недостаточности на митральном клапане 3 степени. По данным ХМ-ЭКГ выявлены парциальный синдром предвозбуждения желу-

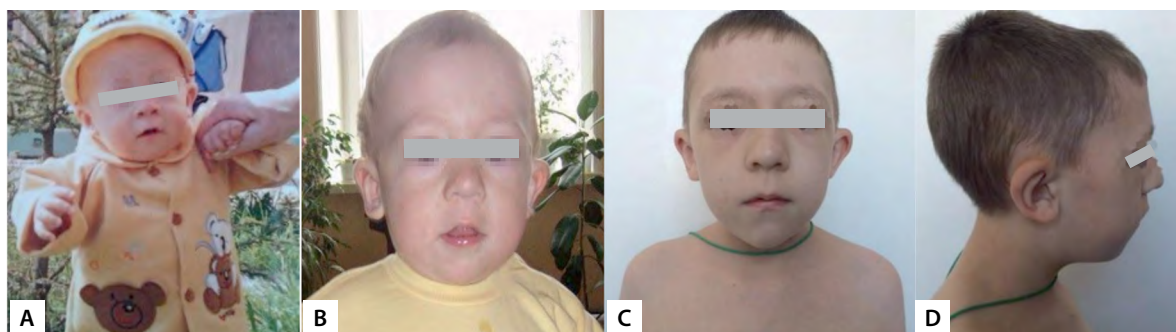


Рис. 1. Фенотип пациента в возрасте 7 месяцев (А), 1 года 5 месяцев (В), 9 лет (С, D).

Fig. 1. Phenotype of 7 months patient (A), 1 year 5 months (B), 9 years (C, D).

дочков и частая желудочковая аритмия, а при проведении МРТ сердца с внутривенным контрастированием (рис. 2) — локальные зоны понижения перфузии миокарда левого желудочка, максимальная гипертрофия миокарда в базальном сегменте до 19 мм с косвенными признаками обструкции. В возрасте 9 лет стали регистрироваться эпизоды потери сознания, а по данным ХМ-ЭКГ регистрировались пробежки желудочковой тахикардии из 3 и 9 комплексов с ЧСС 158 и 162 уд/мин. Учитывая вышеизложенное, родителям было рекомендовано хирургическое лечение ГКМП, от которого они отказались, и с антиаритмической целью был добавлен комбинированный антиаритмический препарат II и III класса (соталола гидрохлорид). С целью снижения дополнительных рисков неблагоприятного исхода заболевания мальчик проходил обучение по единой школьной общеобразовательной программе индивидуально с преподавателем.

До 14 лет состояние оставалось стабильным, повторных синкопальных состояний не отмечалось, но в это время появились жалобы на одышку при минимальной физической активности, при этом по результатам обследований зарегистрировано дальнейшее увеличение толщины миокарда левого желудочка — МЖП 35 мм (Z-score 7,9) и ЗСЛЖ 22 мм (Z-score 6,8) с повышением градиента давления в выводном отделе левого желудочка до 125,6 мм рт. ст. На повторном ХМ-ЭКГ — частая желудочковая экстрасистолия двух

морфологий с прежней представленностью 16,63% (19 183 одиночных, 81 парных полиморфных желудочковых экстрасистол, 860 эпизодов бигеминии и 3 эпизода ускоренного желудочкового ритма, состоящие из 3 комплексов с максимальной ЧСС 89 уд/мин). Принято решение о проведении хирургического лечения ГКМП. На этапе подготовки к операции с целью определения актуального психологического состояния и оказания поддержки пациенту проведена повторная консультация психолога — состояние неустойчивой психологической активности у психологически незрелого сензитивного подростка.

В возрасте 14 лет 7 мес на базе кардиохирургического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России выполнено хирургическое лечение в объёме септальной миоэктомии от фиброзного кольца аортального клапана в направлении верхушки левого желудочка. При эхокардиографическом контроле остаточный пиковый градиент составил 2 мм рт. ст., однако отмечалась аортальная регургитация с прогрессированием в динамике, что потребовало протезирования аортального клапана механическим протезом SJM Masters № 21 через 1 мес после септальной миоэктомии.

Через 1 год после хирургического лечения отмечено стойкое улучшение функционального класса по NYHA, нормализация массо-ростовых показателей, снижение NTproBNP (с 17 486 пг/мл до 8000 пг/мл).

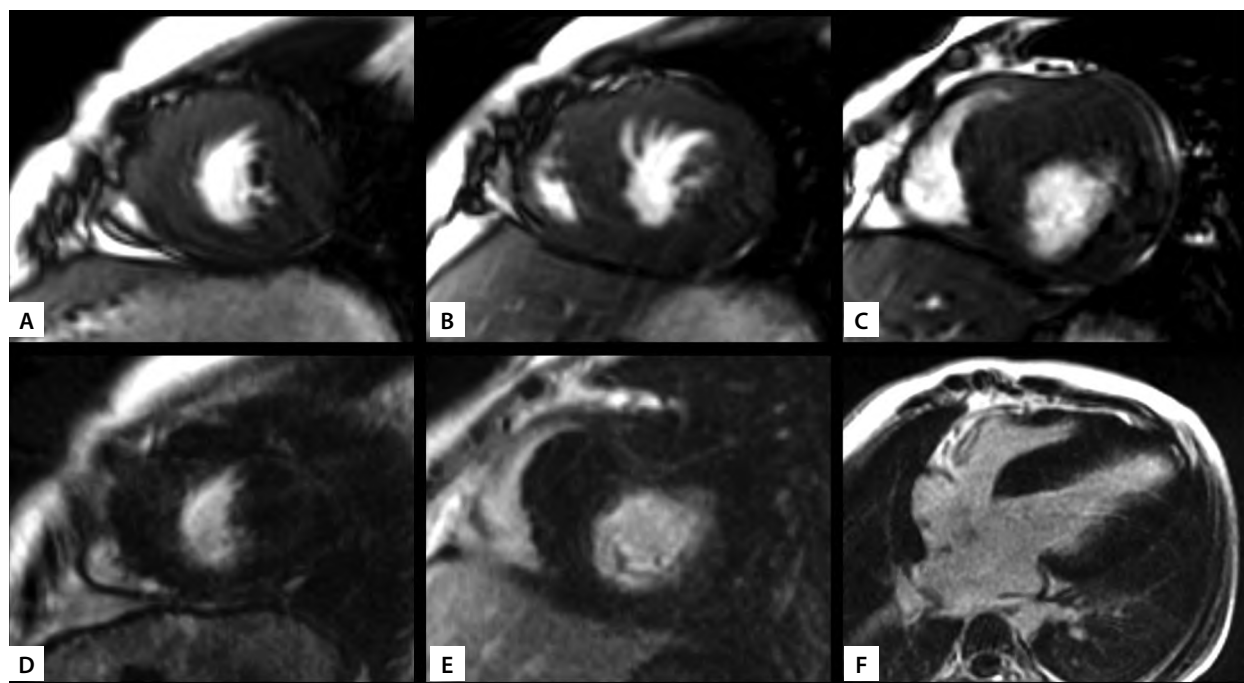


Рис. 2. МРТ сердца с контрастированием пробанда в возрасте 9 лет.

Определяется гипертрофия миокарда ЛЖ без зон фиброза. А–С — кинорежим на разных уровнях, короткая ось; D–E — отсроченное контрастирование на разных уровнях, короткая ось; F — отсроченное контрастирование, 4-камерная проекция.

Fig. 2. MRI of the heart with contrast proband at the age of 9 years.

LV myocardial hypertrophy is determined. Fibrosis zones are not defined. A–C — cinema mode at different levels, short-axis; D–E — delayed enhancement at different levels, short-axis; F — delayed contrast enhancement, for-camera projection.

Оценка неврологического статуса в динамике не показала значимых изменений: в месте, времени, собственной личности ориентирован, эмоциональный фон ровный, стабильный, обращённую речь понимает в полном объёме, экспрессивная речь — полная, сложными предложениями, дизартрия; патологии черепных нервов, двигательной сферы не выявлено; мышечный тонус со склонностью к гипотонии (мышечная сила в верхних конечностях на 4,5 балла, в нижних конечностях на 4,5–5,0 баллов, D = S), сухожильные рефлексы с рук живые, с ног высокие, D = S, рефлексогенные зоны расширены; двигательные навыки не нарушены, верхняя и нижняя проба Барре отрицательная, координаторная сфера без интенции и дисметрии, нарушений чувствительности, симптомов натяжения не выявлено. При очередном проведении ХМ-ЭКГ отмечена сохраняющаяся желудочковая аритмия (216 одиночных полиморфных желудочковых экстрасистол, 2 парные желудочковые экстрасистолы) с эпизодами желудочковой тахикардии из 9 комплексов с ЧСС 125–134 уд/мин) и проведена консультация аритмолога — от имплантации кардиовертера-дефибрилятора рекомендовано воздержаться. Таким образом был продолжен приём комбинации препаратов бисопролола и соталола гидрохлорида.

С появлением новых данных о синдромах группы RAS-патий молекулярно-генетический поиск был продолжен. Проведено исследование таргетных областей генома с помощью кардиологической панели, включающей кодирующие и прилегающие интронные области 409 генов, мутации которых описаны у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, разработанной на базе лаборатории медицинской геномики ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России [15]. В экзоне 11 гена *LZTR1* (OMIM 601247) выявлен нуклеотидный вариант *c.1259A>G* (chr22:21347192A>G; NM_006767.3) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.Q420R*, описанный в контрольной выборке gnomAD (v2.1.1) с частотой 0,00045%. В экзоне 17 гена *LZTR1* (OMIM 601247) выявлен нуклеотидный вариант *c.2051T>C* (chr22:21350143T>C; NM_006767.3) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.I684T*, не описанный в контрольной выборке gnomAD (v2.1.1). В соответствии с российским руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека эти нуклеотидные варианты следует расценивать как варианты с неопределённой клинической значимостью.

Молекулярно-генетическое обследование родителей выявило у отца нуклеотидный вариант *c.2051T>C*, *p.I684T* в гетерозиготном состоянии, у матери — нуклеотидный вариант *c.1259A>G*, *p.Q420R* в гетерозиготном состоянии, что позволило подтвердить диагноз 2 типа (OMIM 605275). Кроме того, при каскадном генетическом обследовании сибсов, у одной из 2 младших сестёр выявлен нуклеотидный вариант *c.1259A>G*,

p.Q420R в гетерозиготном состоянии, унаследованный от матери (рис. 3).

Молекулярно-генетическое исследование одному из младших сибсов проведено не было в связи с летальным исходом в раннем возрасте, однако анализ истории болезни позволяет предположить наличие у неё аналогичного заболевания. Согласно анамнезу, девочка от 5-й беременности, первая из монохориальной, диамниотической двойни, у которой при рождении подтверждён ВПС (тетрада Фалло) и в возрасте 4 мес она была также обследована в кардиологическом отделении нашего Центра. Обращено внимание на фенотипические особенности: голова гидроцефальной формы, высокий лоб, короткая шея, деформация грудной клетки, длина тела 61 см (SDS –0,54). По данным

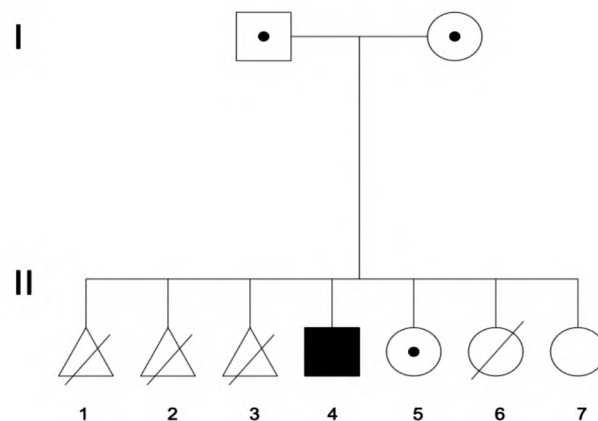


Рис. 3. Схема родословной пробанда.

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 проведён молекулярно-генетический анализ;

II₁₋₃ — перинатальные потери (пол неизвестен);

II₄ — пробанд, унаследовавший оба нуклеотидных варианта *c.1259A>G*, *p.Q420R* и *c.2051T>C*, *p.I684T* в гене *LZTR1*;

II₅ — младший сибс, первая из монохориальной, диамниотической двойни, носитель варианта *c.1259A>G*, *p.Q420R* в гене *LZTR1*, унаследованного от матери, соматически здорова;

II₆ — младший сибс, вторая из монохориальной, диамниотической двойни, летальный исход в возрасте 6 месяцев по причине тяжёлого течения ВПС: двойное отхождение сосудов от правого желудочка;

II₇ — младший сибс, генетически и соматически здорова.

Fig. 3. Scheme of the pedigree of the proband.

I — biological parents who are heterozygous carriers of nucleotide variants *c.1259A>G*, *p.Q420R* (mother) and *c.2051T>C*, *p.I684T* (father) in the *LZTR1*;

II_{1-3,6} — siblings who have not been subjected to molecular genetic analysis;

II₁₋₃ — perinatal losses (gender unknown);

II₄ — proband that inherited both variants *c.1259A>G*, *p.Q420R* and *c.2051T>C*, *p.I684T* in the *LZTR1*;

II₅ — the younger sibling, the first of monochorionic, diamniotic twins, the carrier of the variant *c.1259A>G*, *p.Q420R* in the *LZTR1*, inherited from the mother, is somatically healthy;

II₆ — younger sibling, the second of monochorionic, diamniotic twins, death at the age of 6 months due to severe CHD: double discharge of vessels from the right ventricle

II₇ — younger sibling, genetically and somatically healthy.

обследования уровень NTproBNP более 25 000 пг/мл, КФК-МВ 7,7 нг/мл, кардиоторакальный индекс 73%. По данным ЭхоКГ диагноз был изменён на «ВПС: двойное отхождение сосудов от правого желудочка (корень аорты смещён резко вправо, ДМЖП 5 мм, открытое овальное окно 2 мм, сброс лево-правый, створки клапана лёгочной артерии уплотнены, надклапанное сужение до 5 мм с градиентом давления 71,57 мм рт. ст.)» и обращено внимание на бивентрикулярную гипертрофию миокарда (МЖП 7 мм, Z-score 2,6, ЗСЛЖ 10 мм, Z-score 5,8, передняя стенка правого желудочка 6 мм), градиент давления в выходном отделе левого желудочка 36 мм рт. ст. Назначена медикаментозная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН у детей с положительным эффектом, однако в возрасте 6 мес наступил летальный исход.

Обсуждение

В 2014 г. G.L. Yamamoto и соавт. в когорте из 58 пациентов с фенотипом синдрома Нунан выявили 5 миссенс-мутаций в гене *LZTR1* путём секвенирования экзона, однако функциональная роль гена *LZTR1* в сигнальном пути RAS/MAPK долгое время оставалась неясной [16]. Продукт гена *LZTR1* — белок-регулятор транскрипции 1, подобный лейциновой застёжке-молнии (LZTR1), относящийся к суперсемейству BTV-Kelch в отличие от других белков BTV-Kelch, состоит из 6 мотивов Kelch на N-конце и 2 C-концевых доменов BTV-BACK и локализован в цитоплазматической мембране комплекса Гольджи [16, 17]. Домены Kelch выборочно рекрутируют субстраты, в то время как домены BTV-BACK считаются посредниками в димеризации и связывании с комплексом убиквитинлигазы E3 на основе Cullin3 (CUL3). Почти все члены суперсемейства белков RAS (KRAS, NRAS, RIT1 и RAF1) являются субстратами LZTR1 [17].

Большинство связанных с синдромом Нунан мутаций в гене *LZTR1* наследуются по аутосомно-доминантному типу и сгруппированы в доменах Kelch [17, 18]. Эти мутации приводят к нарушению распознавания белков суперсемейства RAS, что предотвращает образование комплекса RAS/LZTR1/CUL3 и их эффективное убиквитинирование, кроме того, мутации в данном гене нарушают фосфорилирование RAF1 в комплексе RAF1/PPP1CB/SHOC2 [17]. Помимо синдрома Нунан, ранее сообщалось о связи гетерозиготных вариантов гена *LZTR1* со шванноматозом (24,4% случаев), глиобластомой (4,4% случаев) и хроническим миелоидным лейкозом [19]. Таким образом, наряду с заболеваниями мультифакториальной природы [20, 21], пациенты с этим моногенным синдромом, обусловленным патогенными вариантами гена *LZTR1*, демонстрируют широкий спектр клинического полиморфизма.

В представленном клиническом случае причиной заболевания послужили компаунд-гетерозиготные ну-

клеотидные варианты в экзонах 11 и 17 гена *LZTR1*. Возможность аутосомно-рецессивного типа наследования синдрома Нунан была предположена более 5 десятилетий назад, когда L. Dieckman и соавт. впервые описали семью, в которой трое детей имели фенотипические признаки синдрома Нунан и ГКМП, при этом оба родителя были соматически здоровы [22]. Позднее J.J. Johnston в 2018 г. описал биаллельные патогенные варианты *LZTR1* у 23 детей с клинической картиной синдрома Нунан и гетерозиготными, клинически здоровыми родителями [13].

Варианты с аутосомно-рецессивным типом наследования описаны как в кодирующей последовательности гена *LZTR1*, так и в интронных областях, и на разных уровнях меняют функцию *LZTR1*: препятствуют синтезу, нарушают стабильность структуры белка или меняют его aberrантную субклеточную локализацию. Всё это в конечном итоге приводит к увеличению содержания активных белков RAS и гиперактивации пути RAS/MAPK в различных клетках организма и развитию заболевания [19].

При оценке клинических проявлений были описаны различные вариации типичных фенотипических признаков синдрома Нунан, включая лицевые дизморфии (эпикант, антимонголоидный разрез глаз, птоз, низкорасположенные ушные раковины) [9, 10, 12–14, 16], широкую, короткую шею, низкий рост, когнитивные нарушения разной степени выраженности и спорадические случаи шванноматоза. Среди сердечных аномалий отмечается высокая распространённость гипертрофии миокарда левого желудочка с ранним формированием обструктивных форм [6, 7, 23, 24]. Также часто встречаются пороки развития клапанного аппарата, септальные дефекты и нарушения сердечного ритма [8, 12–14]. В представленном клиническом случае обращает на себя внимание ранний дебют патологических проявлений: гипертрофия миокарда с обструкцией выводного отдела левого желудочка и классические экстракардиальные проявления, что позволило предположить синдром Нунан ещё до получения результатов молекулярно-генетического обследования и соответствует описаниям зарубежных коллег.

Для заболевания с биаллельными вариантами гена *LZTR1* описаны также случаи тяжёлого течения с перинатальным началом и неблагоприятными клиническими исходами [13]. Мы предполагаем, что в представленной нами семье перинатальные смерти и летальный исход в первые месяцы жизни у младшего сибса с клинической картиной синдрома Нунан были связаны с вариантами *LZTR1*, хотя мы не можем это подтвердить.

Медико-генетическое консультирование показано всем пациентам при подозрении на заболевания из группы RAS-патий. Учитывая возможность наследственных случаев и широкий спектр клинических проявлений, необходимо проведение каскадного ге-

нетического тестирования среди членов семьи. При аутосомно-рецессивном варианте синдрома Нунан родители пациента могут как являться бессимптомными гетерозиготными носителями патогенного варианта, так и иметь более мягкие черты синдрома [25]. В нашем случае родители и младший сибс пробанда являются носителями одного из гетерозиготных вариантов гена *LZTR1*, у них отсутствовали экстракардиальные признаки синдрома Нунан и изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ведение пациентов с кардиоваскулярной патологией при RAS-патиях на сегодняшний день основано на текущих клинических рекомендациях и аналогично методам, используемым в целом в популяции [6, 7, 26]. Септальная миоэктомия является наиболее предпочтительным вариантом хирургического лечения при обструктивной форме ГКМП с градиентом давления более 50 мм рт. ст. в случае резистентности к медикаментозной терапии [6, 7, 27]. Как правило, пациенты с синдромом Нунан имеют более тяжёлое клиническое состояние и малый возраст на момент проведения септальной миоэктомии [26]. Кроме того, наличие частых сопутствующих клапанных аномалий или других ВПС является дополнительным фактором сложности при оперативной коррекции и связано с высоким риском повторного оперативного вмешательства и неблагоприятного исхода.

В описанном клиническом случае высокий градиент обструкции в выводном отделе левого желудочка, недостаточность митрального клапана за счет SAM-феномена, атриомегалия и клинические признаки сердечной недостаточности регистрировались уже с возраста 6,5 года, что оказывало влияние на клинический прогноз и являлось показанием к хирургическому лечению. Однако отказ от оперативного вмешательства со стороны законных представителей, ограниченная информация о естественном течении ГКМП при синдромальной патологии, а также небольшой опыт подобных манипуляций на тот момент не позволили своевременно провести данную процедуру и, вероятно, способствовали необходимости дополнительного оперативного вмешательства в объёме протезирования аортального клапана в последующем. Тем не менее данный пример показывает безопасность и эффективность хирургического лечения обструктивной ГКМП в специализированных центрах, имеющих опыт септальной миоэктомии у детей [6, 7, 26, 27].

Несмотря на то что устранение обструкции в выводном отделе левого желудочка облегчает симптомы ГКМП, остаётся риск развития устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с ГКМП в структуре RAS-патий. У представленного пациента желудочковая аритмия высоких градаций была зарегистрирована на фоне прогрессивного увеличения гипертрофии миокарда левого желудочка, а также имела место и в позднем послеоперационном периоде, в связи с чем первым этапом назначена антиаритмическая те-

рапия. В настоящее время не определены и остаются предметом для споров специфические для RAS-патий факторы и критерии для имплантации кардиовертера-дефибриллятора [7].

Заключение

Представленный нами клинический случай является редким вариантом аутосомно-рецессивного варианта синдрома Нунан, обусловленным двумя не описанными ранее нуклеотидными вариантами *c.1259A>G*, *p.Q420R* и *c.2051T>C*, *p.I684T* гена *LZTR1*. Для пациентов с синдромом Нунан необходимы регулярное комплексное обследование и наблюдение с привлечением различных специалистов — междисциплинарный подход. В связи с разнообразием клинических проявлений необходимо осуществлять полное физикальное, лабораторно-инструментальное и молекулярно-генетическое обследование пациентов с подозрением на RAS-патию.

Принято считать, что диагноз устанавливается лишь на основании клинического фенотипа. Однако из-за разнообразия фенотипических проявлений, сходства признаков между различными синдромами из группы RAS-патий или даже отсутствия классического фенотипа заболевания, постановка диагноза вызывает трудности даже у ведущих экспертов [1]. Применение высокопроизводительного секвенирования повышает качество диагностики и способствует пополнению данных о новых патогенных вариантах и установлению генотип-фенотипических корреляций, позволяет определить прогноз при планировании дальнейшего деторождения для пациентов и их родственников, а также проводить пренатальную ДНК-диагностику отягощённых семей.

Дальнейшая работа по уточнению молекулярно-генетических причин, патогенеза, естественного клинического течения синдрома Нунан и других родственных заболеваний из группы RAS-патий поможет в преодолении сложностей клинической диагностики, качества ведения пациентов, а также будет способствовать разработке потенциально более эффективных и более персонализированных методов лечения, направленных на компоненты пути RAS/MAPK.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rauen K.A. Defining RASopathy. *Dis. Model. Mech.* 2022; 15(2): dmm049344. <https://doi.org/10.1242/dmm.049344>
2. Tartaglia M., Gelb B.D., Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25(1): 161–79. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.002>
3. Leoni C., Blandino R., Delogu A.B., De Rosa G., Onesimo R., Verusio V., 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; 188(2): 431–45. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62529>
4. Stevenson D.A., Yang F.C. The musculoskeletal phenotype of the RASopathies. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2011; 157(2): 90–103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
5. Romano A.A., Allanson J.E., Dahlgren J., Gelb B.D., Hall B., Pierpont M.E., et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and

- management guidelines. *Pediatrics*. 2010; 126(4): 746–59. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3207>
6. Calcagni G., Limongelli G., D'Ambrosio A., Gesualdo F., Digilio M.C., Baban A., et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int. J. Cardiol.* 2017; 245: 92–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.068>
7. Lioncino M., Monda E., Verrillo F., Moscarella E., Calcagni G., Drago F., et al. Hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies: Diagnosis, clinical characteristics, prognostic implications, and management. *Heart Fail. Clin.* 2022; 18(1): 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.004>
8. Yamamoto G.L., Aguen M., Gos M., Hung C., Pilch J., Fahiminiya S., et al. Rare variants in *SOS2* and *LZTR1* are associated with Noonan syndrome. *J. Med. Genet.* 2015; 52(6): 413–21. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103018>
9. Chen P.C., Yin J., Yu H.W., Yuan T., Fernandez M., Yung C.K., et al. Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014; 111(31): 11473–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1324128111>
10. Chinton J., Huckstadt V., Mucciolo M., Lepri F., Novelli A., Gravin L.P., et al. Providing more evidence on *LZTR1* variants in Noonan syndrome patients. *Am. J. Med. Genet. A*. 2020; 182(2): 409–14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61445>
11. Li X., Yao R., Tan X., Li N., Ding Y., Li J., et al. Molecular and phenotypic spectrum of Noonan syndrome in Chinese patients. *Clin. Genet.* 2019; 96(4): 290–9. <https://doi.org/10.1111/cge.13588>
12. Pagnamenta A.T., Kaisaki P.J., Bennett F., Burkitt-Wright E., Martin H.C., Ferla M.P., et al. Delineation of dominant and recessive forms of *LZTR1*-associated Noonan syndrome. *Clin. Genet.* 2019; 95(6): 693–703. <https://doi.org/10.1111/cge.13533>
13. Johnston J.J., van der Smagt J.J., Rosenfeld J.A., Pagnamenta A.T., Alsaid A., Baker E.H., et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic *LZTR1* variants. *Genet. Med.* 2018; 20(10): 1175–85. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.249>
14. El Bouchikhi I., Belhassan K., Moufid F.Z., Iraqui Houssaini M., Bouguenouch L., Samri I., et al. Noonan syndrome-causing genes: molecular update and an assessment of the mutation rate. *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.* 2016; 3(4): 133–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2016.06.003>
15. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Пушков А.А. и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017; 72(4): 242–53. <https://doi.org/10.15690/vramn872> <https://elibrary.ru/zfourx>
16. Tidyman W.E., Rauen K.A. Pathogenetics of the RASopathies. *Hum. Mol. Genet.* 2016; 25(R2): 123–32. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw191>
17. Zhang H., Cao X., Wang J., Li Q., Zhao Y., Jin X. *LZTR1*: A promising adaptor of the CUL3 family. *Oncol. Lett.* 2021; 22(1): 564. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12825>
18. Sewduth R.N., Pandolfi S., Steklov M., Sheryazdanova A., Zhao P., Criem N., et al. The Noonan syndrome gene *LZTR1* controls cardiovascular function by regulating vesicular trafficking. *Circ. Res.* 2020; 126(10): 1379–93. <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.315730>
19. Farncombe K.M., Thain E., Barnett-Tapia C., Sadeghian H., Kim R.H. *LZTR1* molecular genetic overlap with clinical implications for Noonan syndrome and schwannomatosis. *BMC Med. Genomics*. 2022; 15(1): 160. <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01304-x>
20. Чистяков Д.А., Савостьянов К.В., Туракулов Р.И., Шербаева Л.Н., Мамаева Г.Г., Балаболкин М.И. и др. Гены антиоксидантной защиты и предрасположенность к сахарному диабету. *Сахарный диабет*. 2000; (3): 2–7. <https://elibrary.ru/qilnjh>
21. Chistiakov D.A., Savost'yanov K.V., Turakulov R.I., Petunina N., Balabolkin M.I., Nosikov V.V. Further studies of genetic susceptibility to Graves' disease in a Russian population. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8(3): CR180–4.
22. Diekmann L., Pfeiffer R.A., Hilgenberg F., Bender F., Reploh H.D. Familiäre Kardiomyopathie mit Pterygium coli. *Munch. Med. Wochenschr.* 1967; 109(50): 2638–45.
23. Umeki I., Niihori T., Abe T., Kanno S.I., Okamoto N., Mizuno S., et al. Delineation of *LZTR1* mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of *LZTR1* binding to RAF1-PPP1CB complexes. *Hum. Genet.* 2019; 138(1): 21–35. <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1951-7>
24. Perin F., Trujillo-Quintero J.P., Jimenez-Jaimez J., Rodriguez-Vázquez Del Rey M.D.M., Monserrat L., Tercedor L. Two novel cases of autosomal recessive Noonan syndrome associated with *LZTR1* variants. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2019; 72(11): 978–80. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.05.002>
25. Jenkins J., Barnes A., Birnbaum B., Papagiannis J., Thiffault I., Saunders C.J. *LZTR1*-related hypertrophic cardiomyopathy without typical Noonan syndrome features. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2020; 13(2): e002690. <https://doi.org/10.1161/circgen.119.002690>
26. Kaltenecker E., Schleihau J., Meierhofer C., Shehu N., Mkrtchyan N., Hager A., et al. Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2019; 9(Suppl. 2): S299–309. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.05.01>
27. Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Кондакова О.Б., Савостьянов К.В. Хирургическое лечение обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии у детей с синдромом Нунан. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(2): 96–105. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-96-105> <https://elibrary.ru/aexzow>

REFERENCES

1. Rauen K.A. Defining RASopathy. *Dis. Model. Mech.* 2022; 15(2): dmm049344. <https://doi.org/10.1242/dmm.049344>
2. Tartaglia M., Gelb B.D., Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25(1): 161–79. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.002>
3. Leoni C., Blandino R., Delogu A.B., De Rosa G., Onesimo R., Verusio V., 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; 188(2): 431–45. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62529>
4. Stevenson D.A., Yang F.C. The musculoskeletal phenotype of the RASopathies. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2011; 157(2): 90–103. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30296>
5. Romano A.A., Allanson J.E., Dahlgren J., Gelb B.D., Hall B., Pierpont M.E., et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010; 126(4): 746–59. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3207>
6. Calcagni G., Limongelli G., D'Ambrosio A., Gesualdo F., Digilio M.C., Baban A., et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int. J. Cardiol.* 2017; 245: 92–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.068>
7. Lioncino M., Monda E., Verrillo F., Moscarella E., Calcagni G., Drago F., et al. Hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies: Diagnosis, clinical characteristics, prognostic implications, and management. *Heart Fail. Clin.* 2022; 18(1): 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.004>
8. Yamamoto G.L., Aguen M., Gos M., Hung C., Pilch J., Fahiminiya S., et al. Rare variants in *SOS2* and *LZTR1* are associated with Noonan syndrome. *J. Med. Genet.* 2015; 52(6): 413–21. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103018>
9. Chen P.C., Yin J., Yu H.W., Yuan T., Fernandez M., Yung C.K., et al. Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014; 111(31): 11473–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1324128111>
10. Chinton J., Huckstadt V., Mucciolo M., Lepri F., Novelli A., Gravin L.P., et al. Providing more evidence on *LZTR1* variants in Noonan syndrome patients. *Am. J. Med. Genet. A*. 2020; 182(2): 409–14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61445>
11. Li X., Yao R., Tan X., Li N., Ding Y., Li J., et al. Molecular and phenotypic spectrum of Noonan syndrome in Chinese patients. *Clin. Genet.* 2019; 96(4): 290–9. <https://doi.org/10.1111/cge.13588>
12. Pagnamenta A.T., Kaisaki P.J., Bennett F., Burkitt-Wright E., Martin H.C., Ferla M.P., et al. Delineation of dominant and recessive

- forms of *LZTR1*-associated Noonan syndrome. *Clin. Genet.* 2019; 95(6): 693–703. <https://doi.org/10.1111/cge.13533>
13. Johnston J.J., van der Smagt J.J., Rosenfeld J.A., Pagnamenta A.T., Alswaid A., Baker E.H., et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic *LZTR1* variants. *Genet. Med.* 2018; 20(10): 1175–85. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.249>
 14. El Bouchikhi I., Belhassan K., Moufid F.Z., Iraqui Houssaini M., Bouguenouch L., Samri I., et al. Noonan syndrome-causing genes: molecular update and an assessment of the mutation rate. *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.* 2016; 3(4): 133–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2016.06.003>
 15. Savostyanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Pushkov A.A., et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2017; 72(4): 242–53. <https://doi.org/10.15690/vramn872> <https://elibrary.ru/zfourx> (in Russian)
 16. Tidyman W.E., Rauen K.A. Pathogenetics of the RASopathies. *Hum. Mol. Genet.* 2016; 25(R2): 123–32. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw191>
 17. Zhang H., Cao X., Wang J., Li Q., Zhao Y., Jin X. LZTR1: A promising adaptor of the CUL3 family. *Oncol. Lett.* 2021; 22(1): 564. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12825>
 18. Sewduth R.N., Pandolfi S., Steklov M., Sheryazdanova A., Zhao P., Criem N., et al. The Noonan syndrome gene *LZTR1* controls cardiovascular function by regulating vesicular trafficking. *Circ. Res.* 2020; 126(10): 1379–93. <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.315730>
 19. Farncombe K.M., Thain E., Barnett-Tapia C., Sadeghian H., Kim R.H. *LZTR1* molecular genetic overlap with clinical implications for Noonan syndrome and schwannomatosis. *BMC Med. Genomics.* 2022; 15(1): 160. <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01304-x>
 20. Chistyakov D.A., Savost'yanov K.V., Turakulov R.I., Shcherbacheva L.N., Mamaeva G.G., Balabolkin M.I., et al. Antioxidant defense genes and predisposition to diabetes. *Sakhar'nyy diabet.* 2000; (3): 2–7. <https://elibrary.ru/qilnjh> (in Russian)
 21. Chistiakov D.A., Savost'yanov K.V., Turakulov R.I., Petunina N., Balabolkin M.I., Nosikov V.V. Further studies of genetic susceptibility to Graves' disease in a Russian population. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8(3): CR180–4.
 22. Diekmann L., Pfeiffer R.A., Hilgenberg F., Bender F., Reploh H.D. Familial cardiomyopathy with congenital webbed neck. *Munch. Med. Wochenschr.* 1967; 109(50): 2638–45 (in German)
 23. Umeki I., Niihori T., Abe T., Kanno S.I., Okamoto N., Mizuno S., et al. Delineation of *LZTR1* mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PP1CB complexes. *Hum. Genet.* 2019; 138(1): 21–35. <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1951-7>
 24. Perin F., Trujillo-Quintero J.P., Jimenez-Jaimez J., Rodriguez-Vázquez Del Rey M.D.M., Monserrat L., Tercedor L. Two novel cases of autosomal recessive Noonan syndrome associated with *LZTR1* variants. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2019; 72(11): 978–80. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.05.002>
 25. Jenkins J., Barnes A., Birnbaum B., Papagiannis J., Thiffault I., Saunders C.J. *LZTR1*-related hypertrophic cardiomyopathy without typical Noonan syndrome features. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2020; 13(2): e002690. <https://doi.org/10.1161/circgen.119.002690>
 26. Kaltenecker E., Schleihau J., Meierhofer C., Shehu N., Mkrtchyan N., Hager A., et al. Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2019; 9(Suppl. 2): S299–309. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.05.01>
 27. Gandaeva L.A., Basargina E.N., Kondakova O.B., Savost'yanov K.V. Surgical treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children with Noonan syndrome. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2022; 25(2): 96–105. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-96-105> <https://elibrary.ru/aexzow> (in Russian)