

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
 © КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025



Читать онлайн
 Read online

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

Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 19 российских пациентов с синдромом Нунан, обусловленным вариантами в гене *RAF1*

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

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

РЕЗЮМЕ

Введение. RAS-патии — уникальная группа заболеваний с мультисистемным характером поражения. В структуре RAS-патий каузальные генетические варианты гена *RAF1* являются наиболее частой причиной гипертрофической кардиомиопатии. Среди всех зарегистрированных вариантов гена *RAF1* миссенс-вариант *c.770C>T, p.S257L* составляет примерно 50% случаев заболевания. В связи с гетерогенностью клинических проявлений у пациентов с патогенными вариантами гена *RAF1* установление клинико-генетических особенностей остаётся актуальным.

Цель исследования — установить клинические и молекулярно-генетические характеристики российских детей с синдромом Нунан, обусловленным вариантами гена *RAF1*.

Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективно-проспективное когортное исследование выборки из 98 пациентов с RAS-патиями в возрасте от 1 мес до 18 лет.

Результаты. У 19 (19,0%) из 98 пациентов с RAS-патиями выявлены каузальные варианты в гене *RAF1*. Все генетические варианты, обнаруженные в гене *RAF1*, локализируются в кластерной части гена в домене CR2. Вариант *c.770C>T, p.S257L* являлся причиной заболевания в 10,22% случаев диагностированных нами RAS-патий и у 52,6% детей с вариантами гена *RAF1*. У всех пациентов с вариантами гена *RAF1* уже с первых месяцев жизни отмечались характерные экстракардиальные признаки синдрома Нунан. Гипертрофия миокарда присутствовала у всех пациентов, у подавляющего большинства (89,4%) — с обструкцией выходного тракта левого желудочка. При анализе динамики ремоделирования чаще (78,9%) отмечены случаи прогрессирования гипертрофии. У 57,8% пациентов было зафиксировано одно из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Для пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* характерно более тяжёлое течение хронической сердечной недостаточности ($p = 0,104$) с высоким уровнем NTproBNP ($p = 0,003$) и градиента давления выходного тракта левого желудочка ($p = 0,040$).

Заключение. Дети с вариантами гена *RAF1* демонстрируют классический фенотип синдрома Нунан с наиболее тяжёлым поражением сердечно-сосудистой системы и нуждаются в комплексном обследовании и динамическом с привлечением специалистов различных профилей.

Ключевые слова: синдром Нунан; RAS-патия; гипертрофическая кардиомиопатия; врождённый порок сердца; *RAF1*; молекулярно-генетическая диагностика

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, выписка из протокола № 4 от 28.04.2022.

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

Для корреспонденции: Каверина Валентина Геннадьевна, e-mail: coverina.v@yandex.ru

Участие авторов:

Каверина В.Г. — написание текста;
 Гандаева Л.А. — концепция, редактирование текста;
 Басаргина Е.Н. — концепция, редактирование текста;
 Давыдова Ю.И. — 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 отсутствия конфликта интересов.

Поступила 03.06.2025

Принята к печати 10.07.2025

Опубликована 20.08.2025

Valentina G. Kaverina¹, Leila A. Gandaeva¹, Elena N. Basargina^{1,2}, Julia I. Davydova¹,
Aleksandr A. Pushkov¹, Kirill V. Savostyanov¹

Clinical and molecular genetic characteristics of 19 Russian patients with Noonan syndrome caused by variants in the *RAF1*

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

ABSTRACT

Introduction. RASopathy pathologies are a unique group of diseases with a multisystem lesion. In the structure of RASopathy, causal genetic variants of the *RAF1* are the most common cause of HCM. Among all registered variants of the *RAF1*, the variant *c.770C>T, p.S257L* accounts for approximately 50% of cases. Due to the heterogeneity of clinical manifestations in patients with pathogenic variants of the *RAF1* gene, the establishment of clinical and genetic features remains an urgent task.

The aim of the study. To establish clinical and molecular genetic characteristics of Russian children with Noonan syndrome caused by variants of the *RAF1* gene.

Materials and methods. Single-center retrospective and prospective cohort study of a sample of ninety eight RASopathy patients aged from 1 month to 18 years.

Results. In 19 of 98 patients with RASopathy, there were detected causal variants in the *RAF1* gene, which amounted to 19.0%. All genetic variants detected in the *RAF1* gene are localized in the cluster part of the gene in the CR2 domain. The *c.770C>T, p.S257L* variant was the cause of the disease in 10.22% of cases of all RASopathy diagnosed by us and 52.6% of cases of all children with *RAF1* gene variants. All patients with *RAF1* gene variants showed characteristic extracardiac signs of Noonan syndrome from the first months of life. Myocardial hypertrophy (MCH) was present in all patients, in the vast majority (89.4%) — with LVOT obstruction. When analyzing the course of remodeling, cases of MCH progression were more often noted (78.9%). In 35.7% of patients, one of the adverse cardiovascular events was recorded.

Patients with the *c.770C>T, p.S257L* variant, compared with patients with other genetic variants, already from the first hospitalization demonstrated a more severe phenotype with pronounced signs of HF ($p = 0.104$), the highest level of NTproBNP ($p = 0.003$) and LVOTO ($p = 0.040$).

Conclusion. *RAF1* gene variants children demonstrate the classic phenotype of Noonan syndrome with the most severe damage to the cardiovascular system and require a comprehensive and dynamic examination with the involvement of specialists of various profiles.

Keywords: Noonan syndrome; rasopathies; hypertrophic cardiomyopathy; RAS/MAPK signaling pathway; congenital heart defect; *RAF1*; molecular genetic diagnosis

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Local independent ethics committee at the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 4 dated 04/28/2022).

For citation: Kaverina V.G., Gandaeva L.A., Basargina E.N., Davydova J.I., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. 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). 2025; 6(2): 85–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2025-6-2-85-97>
<https://elibrary.ru/bqwkst>

For correspondence: Valentina G. Kaverina, e-mail: coverina.v@yandex.ru

Contribution:

Kaverina V.G. — writing text;
Gandaeva L.A. — concept, editing;
Basargina E.N. — concept, editing;
Davydova J.I. — editing;
Pushkov A.A. — editing;
Savostyanov K.V. — concept, editing;
All co-authors — approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: June 3, 2024

Accepted: July 10, 2024

Published: August 20, 2025

Введение

RAS-патии — группа врождённых клинически и генетически гетерогенных заболеваний, обусловленных патогенными генетическими вариантами в одном из генов, кодирующих различные компоненты и регуляторы сигнального пути RAS/MAPK, участвующего в процессах дифференцировки, роста, миграции и апоптоза клеток [1].

Одним из наиболее частых представителей RAS-патий является синдром Нунан (CH), распространённость которого в популяции оценивается

как 1 : 1000–2500 живых новорождённых. Характерными для синдрома клиническими проявлениями являются черепно-лицевые дизморфии [1, 2], низкий рост, неврологические нарушения, аномалии эктодермы, мочеполовой системы и опорно-двигательного аппарата [3, 4], нарушения свертывания крови и высокая предрасположенность к онкологическим заболеваниям [1, 3, 5], а также широкий спектр патологии сердечно-сосудистой системы.

Около 50% случаев RAS-патий связаны с вариантами гена белковой тирозинфосфатазы нерецепторного типа 11 (*PTPN11*), реже причиной заболевания

являются варианты генов, кодирующих белки гуанин-нуклеотид-обменных факторов (*SOS1* (11–13%) и *SOS2*), киназы *RAF* (*RAF1* (около 5%) и *BRAF* (менее 2%)), ГТФазы (*KRAS*, *HRAS* и *NRAS* (менее 2%)) и другие компоненты (*CBL*, *LZTR1*, *NF1*, *RIT1*, *SHOC2*) [6]. Каузальные варианты в генах, кодирующих нижестоящие киназы пути *RAS/MAP*, такие как *RAF* или *MEK*, как правило, демонстрируют более тяжёлый фенотип [1, 7–9]. Около 65% пациентов с СН, обусловленным каузальными вариантами гена *RAF1*, формируют гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), в то время как общая частота ГКМП при СН составляет всего 20% [7–10]. По данным литературы, среди зарегистрированных вариантов гена *RAF1* примерно 50% случаев заболевания составляет миссенс-вариант *c.770C>T, p.S257L* [9, 11, 12], обуславливающий наиболее тяжёлое течение ГКМП с высокой летальностью в раннем возрасте [5, 9, 11].

В настоящее время продолжается работа по выявлению новых молекулярно-генетических причин и определению их эффектов с установлением возможных клиничко-генетических характеристик [7, 9, 11–14]. В исследованиях по изучению *RAS*-патий, связанных с вариантами гена *RAF1*, проводилась ретроспективная оценка среди пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* среди японской когорты из 18 пациентов [11], китайской когорты из 11 пациентов [12], итальянской когорты из 20 пациентов [9], однако углублённая оценка ГКМП изучена недостаточно, а основное внимание уделено общим фенотипическим проявлениям. В статье мы представляем результаты нашего одноцентрового ретроспективно-проспективного исследования когорты из 19 российских детей с СН, обусловленным вариантами в гене *RAF1*.

Цель исследования — установить клинические и молекулярно-генетические характеристики российских детей с СН, обусловленным вариантами гена *RAF1*.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Одноцентровое когортное ретроспективно-проспективное исследование выборки из 98 российских детей с генетически подтверждённым синдромом из группы *RAS*-патий.

Критерии соответствия. Критерии включения: возраст от 1 мес до 18 лет; наличие патологии сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатия, врождённые пороки сердца и/или нарушения ритма сердца и проводимости) в сочетании с экстракардиальными особенностями фенотипа (лицевой дизморфизм, низкий рост, короткая шея, крыловидные складки, деформация грудной клетки, крипторхизм, пятна цвета «кофе с молоком» и т. д.); наличие потенциально патогенного генетического варианта (патогенный, вероятно патогенный, вариант неизвестного клинического значения) в одном из генов сигнального *RAS/MAPK*-пути.

Критерии не включения: отказ от участия в данном исследовании.

Критерии исключения: отказ/невозможность проведения молекулярно-генетического исследования; отсутствие признаков патологии сердечно-сосудистой системы при углублённом лабораторно-инструментальном обследовании; наличие вероятно доброкачественного или доброкачественного варианта в генах *RAS/MAPK*-пути.

Условия проведения и продолжительность исследования. Исследование проведено на базе кардиологического отделения и лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2012 по 2024 г. В связи с тем что часть пациентов на момент включения в исследование уже находилась под наблюдением в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, у них проводился ретроспективный анализ предшествующих историй болезни в период с 2012 по 2022 г., с 2022 по 2024 г. исследование носило проспективный характер.

Этическая экспертиза. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России № 4 от 28.04.2022.

Назначения и порядок измерений. Всем детям выполнено комплексное обследование, включавшее:

- сбор жалоб со стороны пациента и его законного представителя, анализ анамнеза жизни и развития заболевания с акцентом на случаи изменений со стороны сердечно-сосудистой системы или внезапную смерть в семье;
- клинический осмотр;
- консультацию клинического генетика;
- проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой показателей с учётом площади поверхности тела с вычислением Z-факторов (Z-score) для основных структур сердца;
- электрокардиография (ЭКГ) на 12-канальном электрокардиографе;
- суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с помощью трёхканального прибора «Schiller AR4» или «Oxford Medilog»;
- рентгенографию органов грудной клетки с оценкой кардиоторакального индекса;
- оценку N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида с помощью иммунохимического анализа.

Верификация кардиологических фенотипов проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, клинического синдрома из группы *RAS*-патий — при наличии нескольких классических фенотипических признаков, включавших: постнатальный низкий рост (SDS рост/возраст < 2 Z-score), гипертелоризм и/или антимонголоидный разрез глаз, макроцефалию, высокий лоб, выступающие лобные бугры, высокий рост волос на лбу, низкопосаженные, ротированные назад ушные раковины,

короткую шею/шейные складки, деформацию грудной клетки, задержку моторного развития и/или психоречевого развития, когнитивный дефицит, водянку плода, плевральный выпот, лимфатический отёк, крипторхизм, врождённые аномалии почек, гиперкератоз, надбровную ульэритему, гиперпигментацию кожи, пятна цвета «кофе с молоком», миеломоноцитарные невусы, птоз/полуптоз, тугоухость.

Молекулярно-генетическое исследование в 37 случаях проведено методом высокопроизводительного секвенирования с применением панели генов, разработанной в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России [15], в 66 случаях — путём секвенирования клинического экзона, в 9 — методом секвенирования по Сэнгеру путём исследования кодирующих и прилегающих интронных областей генов *PTPN11* и *HRAS*. 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») со встроенными программными модулями SIFT, PolyPhen HDIV, PolyPhen HVAR, Mutation Taster, FATHMM, CADD13, DANN, M-CAP, REVEL, а также интерпретировали с помощью руководства по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК человека [16]. Оценку клинической значимости описанных генетических вариантов давали на основании описания в базе данных HGMD Professional [17].

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Путём сплошной выборки по результатам клинко-инструментального и молекулярно-генетического исследования нами была отобрано 98 пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и патогенными, вероятно патогенными вариантами и вариантами неизвестного клинического значения в генах пути RAS/MAPK. Отсутствующие данные обрабатывали с помощью метода Complete Case Analysis, при котором строки, содержащие пропуски, исключали из набора данных.

В данной статье для статистического анализа подгруппы из 19 пациентов с вариантами в гене *RAF1* нами было проведено разделение их на 2 подгруппы: 1-ю подгруппу составили пациенты с СН, с вариантом *c.770C>T*, *p.S257L*, 2-ю подгруппу — пациенты с СН, с другими вариантами гена *RAF1*.

Статистический анализ проводили с использованием программы «StatTech v. 4.1.2» («Статтех»). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка (при числе исследуемых менее 50). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчёт средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), гра-

ниц 95% доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение 3 и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела—Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряжённости выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

Результаты

У 98 пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы в 12 генах (*BRAF*, *CBL*, *HRAS*, *KRAS*, *LZTR1*, *NF1*, *PTPN11*, *RAF1*, *RIT1*, *SHOC2*, *SOS1*, *SOS2*), патогенные варианты в которых ранее были описаны в качестве причины RAS-патий, был выявлен 61 патогенный, вероятно патогенный варианты и вариант с неизвестной патогенностью. У 19 (19%) пациентов, из которых 9 (47,4%) мальчики и 10 (52,6%) — девочки, верифицированы патогенные и вероятно патогенные варианты в гене *RAF1*.

Молекулярно-генетическая характеристика

В гене *RAF1* было обнаружено 5 патогенных и 1 вероятно патогенный генетический вариант у 19 неродственных пациентов. Выявленные генетические варианты, их локализация и описание в базах данных представлены в **табл. 1**.

Семейная сегрегация нуклеотидного варианта, обнаруженного у пробанда, методом секвенирования по Сэнгеру в ДНК обоих родителей проведена в 9 (47,3%) из 19 семей. Генетические варианты *731_778del* и *c.741_776del* не были описаны при проведении популяционных исследований. При ранее неопisanном варианте *c.731_778del (p.S244_S259del)* и варианте *c.786T>G, p.N262K*, отсутствующем в базе HGMD, установлен характер *de novo*. Семейный характер заболевания выявлен у пациента с вариантом *c.781C>T, p.P261S*, что составило 11,0% от числа обследованных семей. В остальных 89,0% случаях подтверждён характер *de novo*. В случае варианта *c.741_776del (p.E248_S259del)* молекулярно-генетическое исследование проведено только матери пробанда (не выявлено), отец оказался не доступен для анализа. У одного из пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* анамнез был отягощён по ГКМП по линии отца, который также демонстрировал фенотип СН (бивентрикулярная гипертрофия миокарда, птоз, пятна цвета «кофе с молоком»), однако семейный сегрегационный анализ проведён не был в связи с внезапной смертью отца по причине несчастного случая.

Таблица 1. Спектр и частоты выявленных нуклеотидных вариантов гена *RAF1* (NM_002880.4)
Table 1. Spectrum and frequencies of identified nucleotide variants of the *RAF1* gene (NM_002880.4)

Геномная координата Genomic coordinate	Нуклеотидная замена Nucleotide substitution	Аминокислотная замена Amino acid substitution	Экзон Exon	Частота минорного аллеля, % Frequency of minor allele, %	Идентификатор варианта в dbSNP Option ID in dbSNP	Патогенность Pathogenicity	Описание в литературе Description in the literature	Описание в HGMD Description in HGMD	Абсолютное число наблюдений/относительные частоты (%) Absolute number of observations/relative frequencies (%)
chr3:12604193	<i>c.731_778del</i>	<i>p.S244_S259del</i>	7	Нет данных Not defined	Нет в dbSNP	Патогенный Pathogenic (PS2 PM2, PP4, PM4)	Нет описания No description	Нет в HGMD Not in HGMD	1 (5.3)
chr3:12604195	<i>c.741_776del</i>	<i>p.E248_S259del</i>	7	Нет данных Not defined	Нет в dbSNP	Вероятно патогенный Likely pathogenic (PM2 PM6 PM4 PP4)	Нет описания No description	Нет в HGMD Not in HGMD	1 (5.3)
chr3:12604200	<i>c.770C>T</i>	<i>p.S257L</i>	7	Нет данных Not defined	rs80338796	Патогенный Pathogenic	PMID38824260 [9]	CM073301	10 (52.3)
chr3:12604189	<i>c.781C>T</i>	<i>p.P261S</i>	7	Нет данных Not defined	rs121434594	Патогенный Pathogenic	PMID38205249 [18]	CM073293	3 (15.9)
chr3:12604184	<i>c.786T>G</i>	<i>p.N262K</i>	7	Нет данных Not defined	Нет в dbSNP	Патогенный Pathogenic (PS1, PM1, PM2, PP4, PP5)	PMID30732632 [12]	Нет в HGMD Not in HGMD	1 (5.3)
chr3:12604182	<i>c.788T>G</i>	<i>p.V263G</i>	7	Нет данных Not defined	rs397516830	Патогенный Pathogenic	PMID38205249 [18, 19]	Нет в HGMD Not in HGMD	3 (15.9)

Вариант *c.770C>T, p.S257L* являлся причиной заболевания у 10 пациентов, что составило 10,22% случаев от всех диагностированных нами RAS-патий и 52,6% случаев всех детей с вариантами гена *RAF1*.

Клинические характеристики и генотип-фенотипические взаимосвязи

При анализе данных анамнеза установлено, что медиана срока гестации приходится на 39 (37–40) нед. Медиана длины тела при рождении — 51 (49–53) см, массы тела при рождении — 3433,5 (3032–3835) г. У 10 (52,6%) пациентов присутствовали различные сочетания антенатальной патологии (табл. 2).

Медиана возраста на момент первого обращения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России составила 10,0 [4,0; 12,0] мес, медиана возраста диагностики синдрома из группы RAS-патий — 12,0

[9,0; 12,00]. Медиана срока наблюдения статистически не различалась между группами ($p = 0,964$), составив 32,5 [12,0; 58,75] мес у пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* и 30,5 [10,5; 59,2] мес у пациентов с другими вариантами.

У пациентов с вариантами гена *RAF1* уже с первых месяцев жизни отмечались выраженные особенности фенотипа (табл. 3). При первичном обследовании наиболее частыми черепно-лицевыми дисморфиями были макроцефалия, высокий лоб, выступающие лобные бугры, гипертелоризм и антимонолоидный разрез глаз, птоз/полуптоз, эпикант, длинный фильтр, низко посаженные, ротированные и диспластичные ушные раковины. У всех пациентов отмечена задержка физического развития за счёт низкого роста, у 12 (63,1%) — задержка моторного развития и задержка психоречевого развития, в дальнейшем

Таблица 2. Сравнительная характеристика антенатальной патологии у российских детей с СН, обусловленным различными вариантами гена *RAF1* (*n* = 19)

Table 2. Comparative characteristics of antenatal pathology in Russian children with Noonan syndrome caused by different variants of the *RAF1* gene (*n* = 19)

Антенатальная патология Antenatal abnormality	СН, связанный с вариантом <i>c.770C>T, p.S257L</i> Noonan syndrome associated with variant <i>c.770C>T, p.S257L</i> <i>n</i> = 10	СН, связанный с другими вариантами гена <i>RAF1</i> Noonan syndrome associated with other <i>RAF1</i> gene variants <i>n</i> = 9	<i>p</i>
Количество пациентов Number of patients	5 (50.0%)	5 (55.6%)	1.000
Кардиомегалия Cardiomegaly	2 (20.0%)	2 (22.2%)	1.000
Расширение чашечно-лоханочной системы Expansion of the renal pelvis and calyces	2 (20.0%)	2 (22.2%)	1.000
Гипоплазия костей носа Hypoplasia of the nasal bones	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0.474
Токсикоз Toxicosis	1 (10.0%)	1 (11.1%)	1.000
Гестоз Gestosis	1 (10.0%)	1 (11.1%)	1.000
Угроза прерывания беременности Threat of termination of pregnancy	3 (30.0%)	0 (0.0%)	0.216

у 3 (15,7%) из них была диагностирована лёгкая умственная отсталость. У 6 (31,5%) пациентов были отмечены признаки белково-энергетической недостаточности и трудности при кормлении, что в 2 (10,5%) случаях потребовало зондового кормления в 1-й год жизни. Данные признаки между группами не достигли значимых различий. Необходимо отметить, что при клиническом осмотре только у пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* (50,0%; 5 пациентов) отмечена тугоподвижность крупных дистальных суставов конечностей за счёт укорочения сухожилий, что достигло значимой разницы ($p = 0,033$). Частыми сопутствующими аномалиями в обеих группах были увеличение размеров/признаки кистозной дисплазии почек, гепато- или спленомегалия, пупочные грыжи и у пациентов мужского пола — крипторхизм. У 1 пациента с вариантом *c.770C>T, p.S257L*, помимо неконструктивной гидроцефалии, выявлены мультикистозная сириномиелия спинного мозга C4–Th1, аномалия Арнольда–Киари 1-го типа.

Базовая оценка сердечно-сосудистой системы

На момент первого обращения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России признаки, соответствующие хронической сердечной недостаточности 2Б или 3 стадии, чаще отмечались у детей с СН, обусловленным вариантом *c.770C>T, p.S257L* у 8 (80,0%) пациентов, при других вариантах — у 3 (33,3%) ($p = 0,104$).

Медиана уровня маркера тяжести хронической сердечной недостаточности NTproBNP соответствовала 3376,0 (1512,0–8441,0) пг/мл. Статистически более высокие значения отмечены у пациентов с вариан-

том *c.770C>T, p.S257L*: 8441,0 (3688,0–15815,7) против 1465,0 (500,0–3106,0); $p = 0,003$.

При оценке параметров ЭхоКГ у всех пациентов был диагностирован гипертрофический тип ремоделирования миокарда, в 12 (63,1%) случаях гипертрофия миокарда в комбинации с врождённым пороком сердца. Наиболее часто гипертрофия миокарда сочеталась со стенозом и дисплазией клапана лёгочной артерии (11 (57,8%) пациентов). Также часто встречались дисплазия/миксоматозные изменения клапанного аппарата митрального клапана (15, 78,9%), трикуспидального клапана — у 7 (36,8%), клапана аорты — у 2 (10,5%).

У большинства ($n = 12$; 63,1%) пациентов гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) имела симметричный характер. Было характерно частое вовлечение в процесс правого желудочка (ПЖ), гипертрофия которого определена у 7 (36,8%) детей. Статистически значимых различий между подгруппами выделить не удалось.

Обструкция выходного тракта ЛЖ отмечена у подавляющего большинства пациентов ($n = 17$; 89,4%), из них у 4 (21,0%) детей зафиксированы признаки обструкции выходных трактов обоих желудочков, у 8 детей, помимо обструкции выходного тракта ЛЖ, выявлена обструкция и в медиальном сегменте ЛЖ. Степень обструкции статистически была более высокой у больных с вариантом *c.770C>T, p.S257L* (табл. 4). При сравнении выраженности гипертрофии миокарда у пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* с другими генетическими вариантами значимой разницы не получено.

Таблица 3. Сравнительная характеристика основной экстракардиальной патологии у российских детей с СН, обусловленной различными вариантами гена *RAF1* (n = 19)

Table 3. Comparative characteristics of the main extracardiac pathology in Russian children with Noonan syndrome caused by different variants of the *RAF1* gene (n = 19)

Экстракардиальный фенотип Extracardiac phenotype	СН, связанный с вариантом <i>c.770C>T, p.S257L</i> Noonan syndrome associated with variant <i>c.770C>T, p.S257L</i> <i>n</i> = 10	СН, связанный с другими вариантами гена <i>RAF1</i> Noonan syndrome associated with other <i>RAF1</i> gene variants <i>n</i> = 9	<i>p</i>
Макроцефалия Macrocephaly	7 (70.0%)	7 (77.7%)	1.000
Выступающие лобные бугры Prominent frontal tubercles	8 (80.0%)	8 (88.8%)	1.000
Длинный фильтр Long filter	3 (30.0%)	4 (44.4%)	0.650
Гипертелоризм глаз Hypertelorism of the eyes	3 (30.0%)	5 (55.6%)	0.370
Антимонголоидный разрез глаз Down slanting palpebral fissures	8 (80.0%)	8 (88.9%)	1.000
Эпикант Epicanthus	7 (70.0%)	6 (66.7%)	1.000
Птоз/полуптоз Ptosis/semi-ptosis	4 (40.0%)	5 (55.6%)	0.656
Косоглазие Strabismus	6 (60.0%)	2 (22.2%)	0.170
Деформация грудной клетки Pectus deformity	7 (70.0%)	8 (88.9%)	0.582
Короткая шея Short neck	9 (90.0%)	8 (88.9%)	1.000
Низкопосаженные/ротированные ушные раковины Low set/rotated ears	7 (70.0%)	6 (66.7%)	1.000
Диспластичные ушные раковины Dysplastic ears	4 (40.0%)	5 (55.6%)	0.656
Пигментные невусы Pigmented nevi	7 (70.0%)	2 (22.2%)	0.023
Позиционная деформация стоп Positional foot deformity	4 (40.0%)	4 (44.4%)	1.000
Низкий рост Short stature	8 (80.0%)	8 (88.9%)	1.000
Гепатомегалия Hepatomegaly	8 (80.0%)	4 (44.4%)	0.321
Спленомегалия Splenomegaly	5 (50.0%)	2 (22.2%)	0.367
Пупочные грыжи Umbilical hernias	2 (20.0%)	2 (22.2%)	1.000
Кистозная дисплазия почек Cystic dysplasia of the kidneys	6 (60.0%)	3 (33.3%)	0.637
Задержка моторного развития Delayed motor development	6 (60.0%)	6 (66.7%)	1.000
Задержка психоречевого развития Delayed psychoverbal development	6 (60.0%)	6 (66.7%)	1.000
Умственная отсталость Intellectual disability	3 (30.0%)	0 (0.0%)	0.216
Крипторхизм Cryptorchidism	4/4 (100.0%)	2/4 (50.0%)	0.449

Таблица 4. Сравнительная характеристика параметров ЭхоКГ у российских детей с различными вариантами гена *RAF1*, Me [Q1; Q3] (*n* = 19)
Table 4. Comparative characteristics of echocardiography parameters in Russian children with different variants of the *RAF1* gene, Me [Q1; Q3] (*n* = 19)

Параметры ЭхоКГ EchoCG parametrs	CH, обусловленный вариантом <i>c.770C>T, p.S257L</i> Noonan syndrome associated with variant <i>c.770C>T, p.S257L</i> <i>n</i> = 10	CH, обусловленный другими вариантами гена <i>RAF1</i> Noonan syndrome associated with other <i>RAF1</i> gene variants <i>n</i> = 9	<i>p</i>
Гипертрофия межжелудочковой перегородки, мм IVS hypertrophy, mm	11.22 [8.5; 13.1]	12.0 [10.9; 14.0]	0.437
Z-score, межжелудочковая перегородка Z-score, IVS	4.6 [4.03; 6.07]	4.0 [3.12; 4.40]	0.414
Гипертрофия задней стенки ЛЖ, мм LVPW hypertrophy, mm	6.42 [5.40; 12.86]	8.0 [6.94; 10.00]	0.870
Z-score, задняя стенка ЛЖ Z-score, LVPW	3.82 [2.34; 6.37]	2.55 [1.7; 3.23]	0.253
Гипертрофия передней стенки ПЖ, мм FW RV hypertrophy, mm	3.95 [3.55; 5.75]	3.3 [3.0; 4.0]	0.139
Дилатация левого предсердия, <i>n</i> (%) LP dilation, <i>n</i> (%)	9 (90.0%)	7 (77.8%)	0.582
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм LV ID, mm	20.0 [16.9; 21.8]	28.0 [21.9; 31.0]	0.079
Z-score, конечно-диастолический размер ЛЖ Z-score, LV ID	−2.25 [−2.96; −1.39]	−2.56 [−3.00; −2.01]	0.806
Фактор выброса Simpson, % Simpson EF, %	79.5 [78.25; 80.0]	78.0 [71.0; 80.0]	0.145
Диастолическая дисфункция, <i>n</i> (%) Diastolic dysfunction, <i>n</i> (%)	7 (70.0%)	7 (77.8%)	1.000
Обструкция выходного тракта ЛЖ, <i>n</i> (%) LVOT obstruction, <i>n</i> (%)	9 (90.0%)	8 (88.9%)	1.000
Градиент давления выходного тракта ЛЖ, мм рт. ст. LVOT pressure gradient, mm Hg	63.0 [52.5; 85.75]	33.0 [31.5; 47.0]	0.040
Сочетание с врождённым пороком сердца, <i>n</i> (%) Combination with CHD, <i>n</i> (%)	7 (70.0%)	5 (55.6%)	0.650
- септальные дефекты - septal defects	3 (30.0%)	3 (33.3%)	1.000
- стеноз клапана лёгочной артерии - PA valve stenosis	7 (70.0%)	4 (44.4%)	0.370
- гипоплазия дуги/перешейка аорты - hypoplasia of the Ao arch/isthmus	2 (20.0%)	0 (0%)	0.474
Дисплазия/миксоматозные изменения митрального клапана, <i>n</i> (%) Dysplasia/myxomatous changes of the MV, <i>n</i> (%)	9 (90.0%)	6 (66.7%)	0.303
Недостаточность митрального клапана 2–4 степени, <i>n</i> (%) MR grade 2–4, <i>n</i> (%)	8 (80.0%)	5 (55.6%)	0.350
SAM-феномен, <i>n</i> (%) SAM-phenomenon, <i>n</i> (%)	8 (80.0%)	8 (88.9%)	1.000
Дисплазия/миксоматозные изменения трикуспидального клапана, <i>n</i> (%) Dysplasia/myxomatous changes of the TV, <i>n</i> (%)	4 (40.0%)	3 (33.3%)	1.000
Недостаточность трикуспидального клапана 2–4 степени, <i>n</i> (%) TR grade 2–4, <i>n</i> (%)	3 (30.0%)	2 (22.2%)	0.715

Исходы

Медиана срока наблюдения статистически не различалась между группами ($p = 0,964$), составив 32,5 [12,0; 58,75] мес у пациентов с вариантом *c.770C>T*,

p.S257L и 30,5 [10,5; 59,2] — у пациентов с другими генетическими вариантами.

За период наблюдения увеличение выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности отмечено у 10 пациентов. При анализе динамики ре-

моделирования гипертрофического фенотипа чаще отмечены случаи прогрессирования (15 (78,9%) пациентов), реже — стабилизации (21,1%).

У 11 (57,8%) пациентов было зафиксировано одно из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым были отнесены летальный исход и необходимость проведения оперативного лечения (табл. 5). Септальная миоэктомия потребовалась 8/19 (50,0%) пациентам, преимущественно (6/8) — с вариантом *c.770C>T, p.S257L*. В 2 случаях дополнительно проведено протезирование митрального клапана. В раннем послеоперационном периоде 1 пациенту в связи с полной атриовентрикулярной блокадой имплантирован постоянный электрокардиостимулятор. Значительный плевральный/перикардальный выпот был отмечен у 3 пациентов. При сопоставлении спектра хирургического лечения и генетической причины не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,175$). Зафиксирован 1 летальный исход: ребёнок

с гетерозиготным нуклеотидным вариантом *c.770C>T, p.S257L* в гене *RAF1* умер в возрасте 1 год по причине застойной сердечной недостаточности до получения хирургического лечения.

Таким образом, у пациентов с вариантами гена *RAF1* бессобытийная выживаемость через 24 мес составила 57,7 (95% ДИ 29,8–79,1). Различия бессобытийной выживаемости между двумя группами, оценённые с помощью теста отношения правдоподобия, не были значимыми ($p = 0,201$).

Обсуждение

В российской научной литературе в настоящее время отсутствует информация о частотах различных синдромов RAS-патий, спектре характерных для российской популяции генетических вариантах и информации о взаимосвязи генотипа и фенотипа. В данной статье мы провели сравнение клинических и генетических характеристик у пациентов с СН, связанного с ва-

Таблица 5. Неблагоприятные события, отмеченные среди российских детей с вариантами гена *RAF1*, за время наблюдения

Table 5. Adverse events observed among Russian children with *RAF1* gene variants during the observation period

№ No.	Нуклеотидный, аминокислотный вариант Nucleotide substitution, amino acid change	Событие Event
1	<i>c.731_778del, p.S244_S259del</i>	Трансаортальная расширенная септальная миоэктомия в 59 мес Transaortic extended septal myectomy at 59 months
2	<i>c.770C>T, p.S257L</i>	Трансаортальная расширенная септальная миоэктомия, протезирование митрального клапана в 36,4 мес Transaortic extended septal myectomy, mitral valve replacement at 36.4 months
3	<i>c.770C>T, p.S257L</i>	Баллонная вальвулопластика стеноза клапана лёгочной артерии в 7,5 мес Balloon valvuloplasty of pulmonary valve stenosis at 7.5 months
4	<i>c.770C>T, p.S257L</i>	Бивентрикулярная миоэктомия, комиссуротомия клапана лёгочной артерии, трансаннулярная пластика выходного тракта ПЖ и лёгочной артерии в 96 мес Biventricular myectomy, pulmonary valve commissurotomy, transannular RVOT and pulmonary artery plasty at 96 months
5	<i>c.770C>T, p.S257L</i>	Трансаортальная расширенная септальная миоэктомия в 60 мес Transaortic extended septal myectomy at 60 months
6	<i>c.770C>T, p.S257L</i>	Бивентрикулярная миоэктомия, комиссуротомия клапана лёгочной артерии, трансаннулярная пластика выходного тракта ПЖ и лёгочной артерии, клипирование открытого аортального протока в 7 мес Biventricular myectomy, pulmonary valve commissurotomy, transannular RV outflow tract and pulmonary artery repair, patent ductus arteriosus clipping at 7 months
7	<i>c.770C>T, p.S257L</i>	Трансаортальная расширенная септальная миоэктомия, протезирование митрального клапана в 28 мес Transaortic extended septal myectomy, mitral valve replacement at 28 months
8	<i>c.770C>T, p.S257L</i>	Бивентрикулярная миоэктомия, комиссуротомия клапана лёгочной артерии, трансаннулярная пластика выходного тракта ПЖ и лёгочной артерии, пластика митрального клапана, ушивание открытого овального окна в 15 мес Biventricular myectomy, pulmonary valve commissurotomy, transannular RVOT and pulmonary artery repair, mitral valve repair, patent foramen ovale suturing at 15 months
9	<i>c.770C>T, p.S257L</i>	Летальный исход в 12 мес Lethal outcome at 12 months
10	<i>c.781C>T, p.P261S</i>	Аортовентрикулопластика по Конно, пластика дефекта межпредсердной перегородки в 60 мес, постановка электрокардиостимулятора в 60 мес Konno aortoventriculoplasty, atrial septal defect repair at 60 months, pacemaker placement at 60 months
11	<i>c.781C>T, p.P261S</i>	Пластика дефекта межпредсердной перегородки в 36 мес Atrial septal defect repair at 36 months

риантами гена *RAF1*, ставшего причиной 19,0% случаев всех RAS-патий, наблюдаемых в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Данный результат несколько превышает зарубежные данные (5,0–8,0%) [6, 7]. Это отличие может быть связано с включением в нашу выборку только пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, преимущественно с кардиомиопатиями, и, в свою очередь, подтверждает существенный вклад в формирование ГКМП вариантов гена *RAF1*.

Ген *RAF1* кодирует протоонкогенную серин/треонин-протеинкиназу, которая функционирует как эффектор сигнального пути RAS/MAPK [20]. Белок *RAF1* состоит из 3 функциональных доменов, называемых консервативными областями 1, 2 и 3 (CR1, CR2 и CR3). Большинство патогенных вариантов *RAF1* сгруппированы в домене CR2 экзона 7, состоящего из остатков 251–266, который несёт мотив связывания с 14-3-3 [9, 11, 20, 21]. Две другие кластерные области гена (по 15%) затрагивают остатки в сегменте активации домена киназы CR3 (*D486* и *T491*) или два соседних аминокислотных остатка (*S612* и *L613*), расположенных на С-конце белка. Мутации, затрагивающие мотив связывания 14-3-3 или С-конец белка, приводят к уменьшению фосфорилирования Ser259 и, как следствие, способствуют гиперактивации *RAF1* и частичной активации нижестоящих киназ ERK [11, 20, 22]. Мутации, которые группируются в сегменте активации, действуют как доминантно-негативные аллели [11, 20].

В нашем исследовании все генетические варианты, обнаруженные в гене *RAF1*, локализируются в кластерной части гена в домене CR2. Неописанные в базе данных HGMD варианты *c.731_778del*, *p.S244_S259del* и *c.741_776del*, *p.E248_S259del* также расположены в области критической для фосфорилирования Ser259 и отсутствуют у обследованных фенотип-негативных родителей пробандов, что позволяет нам расценить их как причину заболевания.

Преимущественно варианты гена *RAF1*, приводящие к гиперактивации киназы, тесно связаны (84,2–95,0%) с ГКМП [9, 11, 21, 23], что согласуется с результатами нашей работы.

При оценке клинических проявлений у детей, геном которых содержит варианты гена *RAF1*, наличие ГКМП сочеталось с наиболее тяжёлым течением с выраженными проявлениями гемодинамических нарушений. Также характерными особенностями являлись значительное уменьшение полости ЛЖ, дилатация левого предсердия, диастолическая дисфункция и аномалии строения клапанного аппарата митрального клапана, что рассматривается как фактор риска осложнений ГКМП.

Известно, что более 50% случаев СН, обусловленных патогенными вариантами гена *RAF1*, затрагивают аминокислотный остаток [9–11, 24]. В нашей работе также превалирует миссенс-вариант *c.770C>T*,

p.S257L, обусловивший 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 тяжёлая и быстро прогрессирующая ГКМП, подразумевающая чрезвычайно высокую и раннюю смертность [9, 11, 12]. Наши результаты подтверждают, что данный генетический вариант связан с наиболее тяжёлым сердечным фенотипом.

Важным маркером оценки тяжести состояния пациентов с ГКМП является наличие обструкции выходного тракта ЛЖ [7, 8, 25, 26]. В нашей работе отмечена высокая распространённость обструктивных форм как при варианте *c.770C>T*, *p.S257L*, так и при других вариантах гена *RAF1*. Высокий градиент обструкции выходного тракта ЛЖ, частая гемодинамически значимая недостаточность митрального клапана за счёт аномалии строения клапанного аппарата и SAM-феномен (систолическое движение передней митральной створки), атриомегалия и клинические признаки хронической сердечной недостаточности регистрировались у большинства пациентов уже с раннего возраста.

Ведение пациентов с кардиоваскулярной патологией при RAS-патиях на сегодняшний день основано на текущих клинических рекомендациях и аналогично методам, используемым в целом в популяции [8, 13, 25, 26]. В случае развития ГКМП в качестве препаратов 1-й линии рекомендуются β-блокаторы с использованием неселективных форм [8, 13]. Трансаортальная расширенная 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 [8, 25, 26].

В нашей работе половине пациентов с вариантами гена *RAF1* уже в раннем возрасте потребовалась септальная миоэктомия, преимущественно при варианте *c.770C>T*, *p.S257L*. Полученные положительные результаты подтверждают безопасность и эффективность данной процедуры для пациентов с ГКМП в структуре RAS-патий.

При выявлении гипертрофии миокарда у детей важно учитывать вероятность сочетания с рядом характерных экстракардиальных признаков, требующих исключения RAS-патий [1, 7, 8]. В нашей работе 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, что согласуется с зарубежными сообщениями [4, 8, 9, 11, 12].

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 атриовентрикулярных клапанов), также было характерно увеличение линейных размеров почек или кистозная дисплазия почек, гепато- и спленомегалия, не коррелирующие с вовлечением сердечно-сосудистой системы). Подобные наблюдения ранее не приводились.

В литературе описана высокая частота встречаемости низкого роста у пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* [9, 11]. Это может быть связано как с выраженностью хронической сердечной недостаточности, так и с нарушениями гормональной регуляции. В нашей работе низкий рост отмечен у 16 (84,2%) из 18 пациентов, как с вариантом *c.770C>T, p.S257L*, так и с другими вариантами ($p = 0,477$). Касаясь тактики ведения пациентов с RAS-патиями, следует упомянуть о попытке лечения задержки роста рекомбинантным гормоном роста человека, т. к. это является спорным вопросом как в отношении эффективности, так и в отношении влияния на сердечную функцию. В литературе описано применение рекомбинантной терапии человеческим гормоном роста у 4 пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L*, двое из которых прекратили лечение из-за документально подтверждённого ухудшения ГКМП в виде нарастания толщины миокарда и степени обструкции [9].

Описана предрасположенность пациентов с вариантами гена *RAF1* к гиперпигментации кожных покровов [9, 11]. У наших пациентов в 47,3% случаев отмечено наличие миеломоноцитарных невусов, в 10,4% — пятен цвета «кофе с молоком».

В итальянском исследовании среди пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* в большом (40%) проценте случаев зафиксированы аномалии ЦНС [9, 27]. В основном встречались мальформация Арнольда–Киари I типа, обструктивная гидроцефалия или вентрикуломегалия. Эпилепсия и аномалии электроэнцефалографии или расстройства аутистического спектра наблюдались у 6% пациентов.

В нашей работе вентрикуломегалия также присутствовала у значительной доли пациентов (5 детей; 26,3%) как с вариантом *c.770C>T, p.S257L*, так и с другими вариантами. У 1 пациента с вариантом *c.770C>T, p.S257L* диагностирована аномалия Арнольда–Киари I типа в сочетании с мультикистозной сирингомиелией спинного мозга. Случаи эпилепсии или расстройства аутистического спектра отсутствовали.

Пациенты с вариантами в *RAF1* демонстрируют различные когнитивные функции: от лёгкой умственной отсталости (55%) до нормальных интеллектуальных способностей [27]. В нашей работе когнитивные нарушения присутствовали у меньшего числа пациентов (15,7%).

Для антенатальных аномалий пациентов с СН, обусловленных патогенными вариантами гена *RAF1*,

характерно увеличение толщины воротникового пространства или многоводие, особенно у пациентов с вариантом *c.770C>T, p.S257L* (26 и 47% соответственно) [9], в нашей работе подобные признаки регистрировались в обеих группах.

Среди обследованных нами детей не отмечено случаев формирования злокачественных новообразований, однако возникновение опухолей при вариантах гена *RAF1* соответствует общей распространённости при СН (около 2%) [1, 9], что делает необходимым онкологическую настороженность на протяжении всей жизни пациентов.

Значительный процент случаев является результатом мутаций *de novo*, как и для других редких болезней с доминантным типом наследования. Однако примерно в 30–70% случаев заболевание носит семейный характер [1]. В нашей работе наследственный характер заболевания подтверждён в 1 из 9 обследованных семей, что составляет лишь 11,0% случаев. Это подтверждает необходимость обязательного медико-генетического консультирования пациентов и их семей при подозрении на заболевания группы RAS-патий.

Заключение

В статье мы представляем клинико-генетические характеристики 19 российских детей с СН, обусловленным вариантами в гене *RAF1*. Наша работа подтверждает важность установления этиологической причины RAS-патий путём проведения молекулярно-генетической диагностики в связи с многообразием клинических признаков и риском семейных форм заболевания.

Особое внимание нами было уделено поражению сердечно-сосудистой системы. Нами подтверждено, что каузальные варианты гена *RAF1*, связанные с ГКМП, преимущественно локализуются в кластерной части гена в домене CR2. При анализе особенностей ГКМП установлено, что пациенты с вариантом *c.770C>T, p.S257L*, который является мажорным для российской популяции, уже с раннего возраста демонстрируют более тяжёлый фенотип с выраженными признаками хронической сердечной недостаточности, статистически более высоким уровнем NTproBNP и градиента давления выходного тракта ЛЖ. Более половины этих пациентов нуждаются в раннем оперативном лечении.

Результаты нашего исследования в сочетании с данными литературы указывают на то, что дети с различными вариантами гена *RAF1* демонстрируют классический фенотип СН, который затрагивает множество органов и систем и, таким образом, на протяжении всей жизни нуждаются в комплексном обследовании и динамическом наблюдении в условиях многопрофильного лечебного учреждения с привлечением специалистов различных профилей.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-12, 17-27 см. REFERENCES)

13. 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; 4(3): 120–9. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-120-129> <https://elibrary.ru/laemcj>
 14. Савостьянов К.В. *Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: Информационные материалы*. М.: Полиграфист и издатель; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh>
 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. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019; 18(2): 3–23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23> <https://elibrary.ru/jzljue>
- ## 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. Hilal N., Chen Z., Chen M.H., Choudhury S. RASopathies and cardiac manifestations. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10: 1176828. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1176828>
 7. 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>
 8. 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>
 9. Gazzin A., Fornari F., Niceta M., Leoni C., Dentici M.L., Carli D., et al. Defining the variant-phenotype correlation in patients affected by Noonan syndrome with the *RAF1*:c.770C>T p.(Ser257Leu) variant. *Eur. J. Hum. Genet.* 2024; 32(8): 964–71. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01643-6>
 10. Nakhaei-Rad S., Haghighi F., Bazgir F., Dahlmann J., Busley A.V., Buchholzer M., et al. Molecular and cellular evidence for the impact of a hypertrophic cardiomyopathy-associated *RAF1* variant on the structure and function of contractile machinery in bioartificial cardiac tissues. *Commun. Biol.* 2023; 6(1): 657. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05013-8>
 11. Kobayashi T., Aoki Y., Niihori T., Cavé H., Verloes A., Okamoto N., 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; 31(3): 284–94. <https://doi.org/10.1002/humu.21187>
 12. Chen H., Li X., Liu X., Wang J., Zhang Z., Wu J., et al. Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: results from a Chinese cohort. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14(1): 29. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1010-z>
 13. Gandaeva L.A., Kaverina V.G., Basargina E.N., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. A rare case of Noonan syndrome associated with biallelic variants in the *LZTR1*. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(3): 120–9. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-120-129> <https://elibrary.ru/laemcj> (in Russian)
 14. Savostyanov K.V. *Modern Algorithms for the Genetic Diagnosis of Rare Hereditary Diseases in Russian Patients: Information Materials [Sovremennyye algoritmy geneticheskoi diagnostiki redkikh nasledstvennykh boleznei u rossiiskikh patsientov: Informatsionnye materialy]*. Moscow: Poligrafist i izdatel'; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh> (in Russian)
 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 Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2017; 72(4): 242–53. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn872> <https://elibrary.ru/zfourx> (in Russian)
 16. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18(2): 3–23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23> <https://elibrary.ru/jzljue> (in Russian)
 17. Human Gene Database (HGMD). Available at: https://www.hgmd.cf.ac.uk/docs/new_back.html
 18. Chen S., Hu J., Xu Y., Yan J., Li S., Chen L., et al. Transcriptome analysis of human hypertrophic cardiomyopathy reveals inhibited cardiac development pathways in children. *iScience*. 2023; 27(1): 108642. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108642>
 19. Rodriguez F., Ponce D., Berward F.J., Lopetegui B., Cassorla F., Aracena M. *RAF1* variant in a patient with Noonan syndrome with multiple lentigines and craniosynostosis. *Am. J. Med. Genet. A*. 2019; 179(8): 1598–602. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61203>
 20. Tartaglia M., Zampino G., Gelb B.D. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol. Syndromol.* 2010; 1(1): 2–26. <https://doi.org/10.1159/000276766>
 21. Pandit B., Sarkozy A., Pennacchio L.A., Carta C., Oishi K., Martignelli S., et al. Gain-of-function *RAF1* mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat. Genet.* 2007; 39(8): 1007–12. <https://doi.org/10.1038/ng2073>
 22. Aizaki K., Sugai K., Saito Y., Nakagawa E., Sasaki M., Aoki Y., et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination. *Brain Dev.* 2011; 33(2): 166–9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.03.008>
 23. Razzaque M.A., Nishizawa T., Komoike Y., Yagi H., Furutani M., Amo R., et al. Germline gain-of-function mutations in *RAF1* cause Noonan syndrome. *Nat. Genet.* 2007; 39(8): 1013–7. <https://doi.org/10.1038/ng2078>
 24. Jaffre F., Miller C.L., Schänzer A., Evans T., Roberts A.E., Hahn A., et al. Inducible pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes reveal aberrant extracellular regulated kinase 5 and mitogen-activated protein kinase 1/2 signaling concomitantly promote hypertrophic cardiomyopathy in *RAF1*-associated Noonan syndrome. *Circulation*. 2019; 140(3): 207–24. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.037227>
 25. Wolf C.M., Zenker M., Burkitt-Wright E., Edouard T., García-Miñaur S., Lebl J., 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; 65(1): 104372. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104372>

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): 299–309. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.05.01>
27. Wingbermühle E., Roelofs R.L., Oomens W., Kramer J., Draaisma J.M.T., Leenders E., et al. Cognitive phenotype and psychopathology in Noonan syndrome spectrum disorders through various Ras/MAPK pathway associated gene variants. *J. Clin. Med.* 2022; 11(16): 4735. <https://doi.org/10.3390/jcm11164735>

Сведения об авторах

Каверина Валентина Геннадьевна, мл. науч. сотр., врач-педиатр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7784-2837> E-mail: coverina.v@yandex.ru

Гандаева Лейла Ахатовна, канд. мед. наук, ведущ. науч. сотр., врач детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849> E-mail: dr.gandaeva@gmail.com

Басаргина Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., зав. отделением кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885> E-mail: basargina@nczd.ru

Давыдова Юлия Игоревна, мл. науч. сотр., врач-генетик ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X> E-mail: davydova.iui@nczd.ru

Пушков Александр Алексеевич, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkovaa@nczd.ru

Савостьянов Кирилл Викторович, доктор биол. наук, рук. Медико-генетического центра и лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: 7443333@gmail.com

Information about the authors

Valentina G. Kaverina, junior researcher, pediatrician, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7784-2837> E-mail: coverina.v@yandex.ru

Leila A. Gandaeva, PhD (Medicine), leading researcher, pediatric cardiologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849> E-mail: dr.gandaeva@gmail.com

Elena N. Basargina, DSc (Medicine), Professor, chief researcher, Head, Department of Cardiology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885> E-mail: basargina@nczd.ru

Julia I. Davydova, junior researcher, geneticist, Laboratory of medical genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X> E-mail: davydova.iui@nczd.ru

Aleksandr A. Pushkov, PhD (Biology), leading researcher, Laboratory of medical genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkovaa@nczd.ru

Kirill V. Savostyanov, DSc (Biology), Head, Medical Genetic Center and Laboratory of medical genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: 7443333@gmail.com