

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Читать онлайн
Read onlineБурькина Ю.С.¹, Сдвигова Н.А.¹, Басаргина Е.Н.^{1,2}, Глоба О.В.¹, Куренков А.Л.¹,
Жанин И.С.¹, Пушков А.А.¹, Савостьянов К.В.¹

Одноцентровое исследование клинико-генетических характеристик дилатационного фенотипа кардиомиопатии, обусловленной вариантами в гене *MYH7*, у 80 неродственных детей

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, 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), 119435, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Дилатационный фенотип кардиомиопатии (ДКМП) представляет собой группу заболеваний миокарда, основными характеристиками которых являются расширение полости левого желудочка и нарушение его сократительной функции. Благодаря значительному прогрессу в области молекулярной генетики в настоящее время идентифицировано свыше 50 генов, обуславливающих развитие первичной формы КМП, причём на долю мутаций гена *MYH7* приходится до 50% генетически подтверждённых случаев. **Цель** исследования — установить клинические и генетические характеристики КМП с дилатационным фенотипом, обусловленной мутациями в гене *MYH7*, у детей.

Материалы и методы. В работе проанализированы данные 250 детей с дилатационным фенотипом КМП, обследованных в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 2015–2024 гг. Используются современные методы молекулярно-генетической диагностики и комплексное клинико-инструментальное обследование с оценкой динамики состояния в течение 5 лет.

Результаты. Изолированная *MYH7*-обусловленная КМП с дилатационным фенотипом подтверждена у 80 (40,8%) неродственных детей с выявленными каузальными вариантами. Клиническими характеристиками заболевания являются ранний дебют (более 80% случаев на 1-м году жизни), частое сочетание с некомпактным миокардом (85%) и развитие обратного ремоделирования миокарда левого желудочка на фоне лечения. Установлено, что варианты в экзонах 19–23 ассоциированы с тяжёлой митральной недостаточностью, требующей хирургического вмешательства в раннем возрасте. В 3 случаях отмечено редкое сочетание КМП и миопатии.

Заключение. Исследование подтверждает важную роль вариантов гена *MYH7* в развитии КМП у детей. *MYH7*-обусловленные формы заболевания при своевременно начатой и адекватной медикаментозной терапии характеризуются благоприятным прогнозом, о чём свидетельствует высокая 5-летняя выживаемость (97,4%) пациентов. Проведение молекулярно-генетической диагностики имеет важное значение в верификации диагноза, организации раннего обследования родственников, прогнозировании течения заболевания. Систематизация клинико-генетических характеристик создаёт фундамент для разработки персонализированных подходов к лечению. Междисциплинарный подход к ведению пациентов с КМП и экстракардиальными проявлениями приобретает особое значение.

Ключевые слова: кардиомиопатия; дилатационный фенотип; некомпактный миокард; миопатия; дети; семейная форма; ген *MYH7*

Соблюдение этических стандартов. Исследование проведено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации 1975 г. и одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 10 от 28.08.2020). Все участники или их законные представители предоставили информированное согласие на участие.

Для цитирования: Бурькина Ю.С., Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Глоба О.В., Куренков А.Л., Жанин И.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Одноцентровое исследование клинико-генетических характеристик дилатационного фенотипа кардиомиопатии, обусловленной вариантами в гене *MYH7*, у 80 неродственных детей. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2025; 6(4): 195–208. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2025-6-4-195-208> <https://elibrary.ru/mhpsyv>

Для корреспонденции: Бурькина Юлия Сергеевна, e-mail: julia1907925@yandex.ru

Участие авторов:

Бурькина Ю.С. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста;
Сдвигова Н.А. — редактирование текста;
Басаргина Е.Н. — редактирование текста;
Глоба О.В. — сбор и обработка материала, редактирование текста;
Куренков А.Л. — сбор и обработка материала, редактирование текста;
Жанин И.С. — редактирование текста;
Пушков А.А. — сбор и обработка материала, редактирование текста;
Савостьянов К.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.
Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы благодарны семьям пациентов за поддержку нашего исследования. Авторы выражают благодарность директору ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России доктору медицинских наук, профессору А.П. Фисенко за поддержку и техническую помощь в осуществлении данной работы. Авторы благодарят весь коллектив ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за возможность междисциплинарного подхода к ведению пациентов.

Поступила 08.10.2025

Принята к печати 01.12.2025

Опубликована 31.01.2026

Yuliya S. Burykina¹, Natalya A. Sdvigova¹, Elena N. Basargina^{1,2}, Alexey L. Kurenkov¹, Ilya S. Zhanin¹, Alexander A. Pushkov¹, Kirill V. Savostyanov¹

A single-center study of the clinical and genetic characteristics of the dilated cardiomyopathy caused by *MYH7* gene variants in eighty unrelated children

¹National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry, Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation;

²N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119435, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The dilated cardiomyopathy (DCM) represents a group of myocardial disorders whose primary characteristics are dilation of the left ventricular cavity and impaired systolic function. Thanks to significant progress in the field of molecular genetics, over fifty genes responsible for the primary form of DCM have now been identified, with mutations in the *MYH7* gene accounting for up to 50% of all genetically confirmed cases. **Objective:** to establish the clinical and genetic characteristics of the dilated cardiomyopathy caused by mutations in the *MYH7* gene in children.

Materials and Methods. This study analyzed data from 250 DCM children examined at the Cardiology department of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health from 2015 to 2024. The investigation employed modern molecular genetic diagnostic methods and comprehensive clinical and instrumental examination, with assessment of clinical dynamics over a 5-year period.

Results. Isolated *MYH7*-associated DCM was confirmed in 80 (40,8%) unrelated children with identified causative variants. The clinical characteristics of the disease include early onset (over 80% of cases manifesting within the first year of life), frequent combination with non-compaction of the myocardium (85%), and the development of left ventricular reverse remodeling following treatment. Variants in exons 19–23 were established to be associated with severe mitral regurgitation, requiring surgical intervention at an early age. In 3 cases, a rare combination of cardiomyopathy and myopathy was observed.

Conclusion. The study confirms the significant role of pathogenic variants in the *MYH7* gene in the development of cardiomyopathy in children. *MYH7*-associated forms of the disease with timely and appropriate drug therapy are characterized by a favorable prognosis, as evidenced by the high 5-year survival rate (97,4%) in patients. Molecular genetic testing is important in verifying the diagnosis, managing an early screening of relatives, and predicting the course of disease. The systematization of clinical and genetic characteristics creates the foundation for the development of personalized treatment approaches. A multidisciplinary approach to managing patients with cardiomyopathy and extracardiac manifestations is of particular importance.

Keywords: cardiomyopathy; dilated phenotype; non-compaction of the myocardium; myopathy; children; family form; *MYH7* gene

Compliance with ethical standards. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of 1975 and was approved by the Local Ethics Committee of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 10, dated August 28, 2020). Informed consent was obtained from all participants or their legal representatives.

For citation: Burykina Yu.S., Sdvigova N.A., Basargina E.N., Globa O.V., Kurenkov A.L., Zhanin I.S., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. A single-center study of the clinical and genetic characteristics of the dilated cardiomyopathy caused by *MYH7* gene variants in 80 unrelated children. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2025; 6 (4): 195–208. (In Russ.)

https://doi.org/10.46563/2686-8997-2025-6-4-195-208 https://elibrary.ru/mhpsyv

For correspondence: Yulia S. Burykina, e-mail: julia1907925@yandex.ru

Contribution:

Burykina Yu.S. — concept and design of the study, collection and processing of material, text editing;

Sdvigova N.A. — concept and design of the study, collection and processing of material, text editing;

Basargina E.N. — text editing;

Globa O.V. — text editing;

Kurenkov A.L. — text editing;

Zhanin I.S. — text editing;

Pushkov A.A. — collection and processing of material, text writing;

Savostyanov K.V. — concept and design of the study, text editing.

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

Funding. The study had no sponsorship.

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

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the patients' families for supporting our research. The authors would like to express their gratitude to MD, Professor A.P. Fisenko, Director of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation for his support and technical assistance in implementation of this work. The authors would like to thank the entire staff of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation for the opportunity of interdisciplinary approach to patients care.

Received: October 8, 2025

Accepted: December 1, 2025

Published: January 31, 2026

Введение

Дилатационный фенотип кардиомиопатии (ДКМП) относится к числу наиболее распространённых, состав-

ляя, по разным данным, до 60% случаев КМП [1–3]. Заболевание характеризуется прогрессирующим расширением полости левого желудочка (ЛЖ) и ухудшением его сократительной функции при отсутствии вторичных

причин ремоделирования, таких как ишемия, гипертензия, метаболические расстройства и др. [4–6].

Манифестация ДКМП возможна в любом возрасте, однако наиболее часто заболевание выявляется у детей 1-го года жизни [3,7]. ДКМП отличается неблагоприятным прогнозом: примерно 40% пациентов в течение 5 лет с момента установления диагноза достигают терминальной точки наблюдения — трансплантации сердца или летального исхода [3, 7].

ДКМП имеет разнообразное происхождение. Различают первичную (генетически обусловленную) форму, преобладающую у детей, и вторичную, связанную с ишемией, воспалением, аритмиями или генетическими синдромами [3, 8–10]. Благодаря развитию методов высокопроизводительного секвенирования, всё чаще удаётся выявлять наследственные причины заболевания. В настоящее время известно более 50 генов, мутации в которых приводят к развитию ДКМП [3, 10].

Среди генетических причин ДКМП у детей наиболее часто встречаются мутации саркомерных генов, включая *TPM1*, *TNNT2*, *TTN*, *MYH7*, *ACTC1*, *ACTN2*, *NEFN* и др. [6, 10–12]. Ген *MYH7*, ответственный за синтез β -тяжёлой цепи миозина, заслуживает особого внимания — патогенные варианты этого гена обуславливают 10–50% случаев ДКМП и некомпактного миокарда [10–13].

У пациентов с мутациями в гене *MYH7* нередко наблюдается сочетанное поражение сердечной и скелетной мускулатуры, проявляющееся комбинацией ДКМП и миопатии [14–18]. Заболевание у этих пациентов характеризуется более тяжёлым течением с ранним развитием сердечной недостаточности, выраженной мышечной слабостью и задержкой моторного развития [18]. Особенностью *MYH7*-обусловленных миопатий является преимущественное вовлечение проксимальных групп мышц, при этом гистологическое исследование часто выявляет характерные изменения по типу миозиновой миопатии [15]. Данный фенотип подчёркивает ключевую роль β -тяжёлой цепи миозина в функционировании как сердечной, так и скелетной мускулатуры, что требует междисциплинарного подхода к диагностике и лечению таких пациентов.

Существующие исследования генетических причин ДКМП, проводившиеся как в России, так и за рубежом, преимущественно охватывали взрослых пациентов [8, 11, 19, 20], тогда как аналогичные исследования в педиатрической практике практически отсутствуют.

Цель работы — оценить клинические особенности течения заболевания *MYH7*-обусловленной КМП на большой выборке пациентов детского возраста.

Материалы и методы

В период с 2015 по 2024 г. в кардиологическом отделении Центра обследовано 250 детей в возрасте от 0 до 17 лет 11 мес 30 дней с ДКМП. Комплексное молекулярно-генетическое тестирование позволи-

ло верифицировать первичный генез заболевания у 196 (78,4%) детей. У 54 пациентов молекулярно-генетическое исследование не выявило мутаций, ответственных за развитие КМП, а инструментальное дообследование верифицировало вторичный характер заболевания (ишемические/поствоспалительные изменения, аритмии или генетические синдромы), что позволило исключить их из последующего анализа.

В исследование включено 196 пациентов, критериями включения было наличие эхокардиографических признаков ДКМП: дилатации ЛЖ с конечно-диастолическим размером (КДР) $\geq +2$ z-score и снижения сократительной функции с фракцией выброса (ФВ $< 55\%$ по Simpson) при первичной диагностике или в дебюте заболевания, первичный характер заболевания, подтверждённый генетически.

Все пациенты прошли комплексное клинико-инструментальное обследование, включавшее детальный анализ семейного анамнеза с акцентом на случаи КМП и летальных исходов среди родственников до 35 лет. Обязательный диагностический алгоритм включал физикальное обследование сердечно-сосудистой системы с оценкой функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) — у детей младшего возраста в соответствии с классификацией Ross, у детей старше 6 лет — согласно критериям NYHA; стандартную эхокардиографию (ЭхоКГ), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ), определение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в сыворотке крови. По показаниям проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца. Некомпактный миокард определяли при двуслойной структуре миокарда ЛЖ с соотношением толщины некомпактного слоя к компактному от 2:1 и более с глубокими межтрабекулярными лакунами. В случае соотношения слоев менее 2 диагностировали повышенную трабекулярность.

Для всех пациентов проводили индивидуальный подбор медикаментозной терапии ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или антагонист рецепторов ангиотензина 2, β -адреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов, по показаниям — диуретик, сердечный гликозид, профилактика тромбообразования. Динамическое наблюдение с повторной оценкой клинико-лабораторных показателей проводили через 1 год и 5 лет после первичного обследования.

Молекулярно-генетическое исследование проводили всем пациентам с использованием технологии высокопроизводительного секвенирования для анализа таргетных областей генома, включающих 404 гена с использованием панели, разработанной в лаборатории медицинской геномики Медико-генетическо-

го центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России [4]. В случае, если специфическая панель не выявляла причину заболевания, у пациентов были исследованы таргетные области клинического или полного экзомов. У пациентов брали 1–2 мл цельной венозной крови в пробирку-вакутейнер с антикоагулянтом ЭДТА. Из образцов крови выделяли геномную ДНК с использованием набора реактивов «DNA Blood Mini Kit» («Qiagen») на автоматической станции «QIAQUBE» («Qiagen»). После оценки качества и количества ДНК на флуориметре «Qubit 3.0» («Invitrogen») пробоподготовку проводили при помощи набора реагентов «КАРА HyperPlusKit» («Roche»). Секвенирование осуществляли на платформе «NextSeq» («Illumina», 300 циклов, парноконцевые чтения). Минорные варианты генов с частотой встречаемости менее 0,5% для рецессивных заболеваний и менее 0,01% для доминантных заболеваний (согласно базе данных Exome Aggregation Consortium) подвергали биоинформатическому анализу с использованием программного обеспечения «Alamut Batch» и «Alamut Focus» («Interactive Biosoftware»). Для валидации результатов и проведения анализа семейной сегрегации использовали технологию двунаправленного секвенирования по Сэнгеру. Ранее неописанные варианты анализировали с помощью программы «Alamut Visual» («Interactive Biosoftware») и российского «Руководства по интерпретации последовательностей ДНК человека» [21]. Клиническую значимость описанных генетических вариантов оценивали на основе базы данных мутаций человека «HGMD Professional» [22].

Результаты

Генетический анализ материала 196 детей с ДКМП позволил идентифицировать 203 генетических варианта различной клинической значимости. Наибольшая доля генетических вариантов (40,89%; $n = 83$) была обнаружена в гене *MYH7*. При этом 3 случая представляли собой комбинации с другими патогенными вариантами (в генах *ACTC1*, *SCN5A* и биаллельной мутацией *ABCC6*, обуславливающей развитие артериальной кальцификации [23]), что потребовало их отдельного анализа от пациентов с изолированными *MYH7* вариантами ($n = 80$). Все варианты были гетерозиготными.

Значимых отличий по полу в исследуемой группе не выявлено: 42 мальчика и 38 девочек (табл. 1). Изменения со стороны сердца были обнаружены во время пренатального скрининга у 12 пациентов, медиана возраста выявления у остальных пациентов составила 2 мес. У 21 ребёнка изменения со стороны сердца впервые были отмечены на фоне интеркуррентной инфекции, у остальных — в рамках профилактических осмотров.

Основными клиническими проявлениями, послужившими поводом для обращения за медицинской помощью, стали повышенная утомляемость и снижение переносимости нагрузок (61,3%), одышка (62,5%),

отставание в физическом развитии (13,8%), потеря сознания и гастроинтестинальные симптомы (3,8%). В дебюте заболевания преобладал П ФК сердечной недостаточности.

Семейный характер заболевания подтверждён у 31 (38,8%) пациента. В 18 семьях КМП у родителей была диагностирована при каскадном скрининге после выявления патологии у ребёнка. В 9 случаях ребёнок обследовался целенаправленно в связи с установленным семейным характером заболевания. У 4 пациентов родители с подтверждённым диагнозом КМП отказались от генетического тестирования. Во всех наблюдаемых случаях фенотипические проявления ремоделирования миокарда у родителей и детей были идентичны. У 12 (15%) детей был идентифицирован каузальный вариант *de novo*.

В качестве основного биомаркера тяжести ХСН использовали уровень NTproBNP. На фоне индивидуально подобранной медикаментозной терапии при среднем сроке наблюдения 53 мес было зафиксировано снижение данного показателя (рис. 1): с исходного уровня 571,30 пг/мл до 186,05 пг/мл [96,19; 416,40] через 1 год наблюдения и 115,0 пг/мл [60,8; 166,0] через 5 лет наблюдения.

При первичном ЭхоКГ-обследовании у всех пациентов были выявлены характерные признаки дилатационного ремоделирования миокарда, причём более чем у 80% детей с *MYH7*-обусловленной КМП отмечались признаки некомпактного миокарда или повышенной трабекулярности. При динамическом наблюдении зафиксирована умеренная положительная динамика показателей (рис. 1): z-score КДР ЛЖ нормализовался с +3,27 до +1,97 через 1 год и до +1,42 через 5 лет наблюдения; ФВ ЛЖ, оставаясь умеренно сниженной, составила 38–47% через 1 год и 43% через 5 лет; при этом z-score левого предсердия (ЛП) сохранялся выше нормальных значений с некоторым уменьшением с +2,27 до +2,02 через 1 год и увеличением до +2,2 к 5-му году наблюдения. При первичной госпитализации у 7 (8,8%) пациентов обращала на себя внимание выраженная митральная недостаточность, у 13 (16,9%) — умеренная.

У 7 детей наблюдалось сочетание КМП с врождёнными пороками сердца: по 2 случая открытого артериального протока, дефекта межжелудочковой перегородки и дефекта межпредсердной перегородки, 1 — частичный аномальный дренаж лёгочных вен. За время наблюдения 5 из них проведена хирургическая коррекция.

При проведении СМ-ЭКГ во время первичной госпитализации в наш Центр гемодинамически значимых нарушений ритма сердца не обнаружено. Тем не менее у части пациентов выявлены различные нарушения сердечного ритма: атриовентрикулярная блокада I степени диагностирована у 7 (8,8%) детей, признаки предвозбуждения желудочков — у 17 (21,2%), эпизоды суправентрикулярной тахикардии — у 3 (3,8%),

Таблица 1. Общие клинические характеристики детей с МУН7-обусловленной КМП
Table 1. General clinical characteristics of children with МУН7-associated cardiomyopathy

Показатель Parameter	Единица измерения Unit	Значение Mean
Мужской пол Male sex	<i>n</i> (%)	42 (52.5%)
Возраст дебюта, мес Age of onset, months	Me [Q ₁ ; Q ₃]	2 [0; 7]
Выявлено внутриутробно Detected prenatally	<i>n</i> (%)	12 (15%)
Семейный характер заболевания Family history of the disease	<i>n</i> (%)	31 (38.8%)
Миопатия Myopathy	<i>n</i> (%)	3 (3.8%)
Врождённый порок сердца Congenital heart disease	<i>n</i> (%)	7 (8.8%)
Клинические характеристики дебюта КМП: Clinical characteristics at cardiomyopathy (CMP) onset:		
ФК I XCH functional class (FC) I of the chronic heart failure (CHF)	<i>n</i> (%)	13 (16.2%)
ФК II XCH II FC CHF	<i>n</i> (%)	50 (62.5%)
ФК III XCH III FC CHF	<i>n</i> (%)	13 (16.2%)
ФК IV XCH IV FC CHF	<i>n</i> (%)	4 (5%)
Лабораторно-инструментальные параметры в дебюте КМП: Laboratory and instrumental parameters at CMP onset:		
NТproBNP, пг/мл NТproBNP, pg/ml	Me [Q ₁ ; Q ₃]	571.30 [131.90; 2172.25]
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	Me [Q ₁ ; Q ₃]	38.5 [36; 41]
Z-score ЛЖ Z-score LV	Me [Q ₁ ; Q ₃]	3.27 [2.85; 3.68]
Z-score ЛП Z-score LA	Me [Q ₁ ; Q ₃]	2.27 [1.67; 3.71]
некомпактный миокард left ventricular non-compaction	<i>n</i> (%)	38 (47.5%)
повышенная трабекулярность increased trabeculation	<i>n</i> (%)	34 (42.5%)
желудочковая тахикардия ventricular tachycardia	<i>n</i> (%)	1 (1.2%)
Клинические события: Clinical events:		
синкопе syncope	<i>n</i> (%)	3 (3.8%)
трансплантация сердца heart transplantation	<i>n</i> (%)	1 (1.2%)
пластика митрального клапана mitral valve repair	<i>n</i> (%)	2 (2.5%)
протезирование митрального клапана mitral valve replacement	<i>n</i> (%)	3 (3.8%)
Летальный исход Lethal outcome	<i>n</i> (%)	2 (2.5%)
5-летняя выживаемость 5-year survival	% (95% ДИ) % (95% CI)	97.4 (90.0–99.3)
10-летняя выживаемость 5-year survival	% (95% ДИ) % (95% CI)	97.4 (90.0–99.3)
Продолжительность наблюдения, мес Duration of follow-up, months	Me [Q ₁ ; Q ₃]	53 [35; 83]

Примечание. ЛП — левое предсердие, ДИ — доверительный интервал.
Note. LA – left atrium, CI – Confidence interval

а желудочковая тахикардия без нарушения самочувствия — у 1 (1,2%).

По результатам молекулярно-генетического исследования пациентов с *МУН7*-обусловленной КМП чаще всего встречались мутации в экзонах 7, 22 и 23 ($n = 10, 11$ и 8 соответственно), несколько реже — в экзонах 8, 21 и 37 ($n = 5$ в каждом). Наиболее часто выявлялся вариант *c.602T>C* (экзон 7) — у 8 (9,6%) пациентов, их клинические характеристики уже были представлены нами ранее [24]. Вторым по частоте был вариант *c.2678C>T* (экзон 22), идентифицированный у 5 (6%) детей, трижды встречались варианты *c.1106G>A* (экзон 12), *c.2330G>A* и *c.2710C>T* (оба в экзоне 21), *c.709C>T* (экзон 8), дважды — *c.2660T>G* и *c.2711G>A* в экзонах 22 и 23 соответственно. Анализ клинического течения заболевания у пациентов с *МУН7*-обусловленной КМП выявил взаимосвязь между локализацией генетического варианта и тяжестью патологии. Так, наибольшая степень резистентности к консервативной терапии ХСН наблюдалась при нуклеотидных вариантах, расположенных в экзонах 5, 19–23.

За период наблюдения у 2 (2,5%) пациентов выявлены варианты *c.445G>A* в экзоне 5 и *c.2647G>A* в экзоне 22, зарегистрирован летальный исход (средний возраст — 11 мес). Значение как 5-, так и 10-летней выживаемости составило 97,4%. Ортопическая трансплантация сердца была проведена 1 пациенту с вари-

антом *c.602T>C*, у остальных 7 пациентов с данным вариантом отмечено благоприятное течение заболевания. Хирургическая коррекция в связи с выраженной митральной недостаточностью проведена 5 пациентам: в 2 случаях — пластика (у пациентов с вариантами *c.2330G>A* в экзоне 21 и *c.1106G>A* в экзоне 12), в 3 — протезирование (у детей с вариантами *c.2678C>T* и *c.2647G>A* в экзоне 22, *c.5385C>A* в экзоне 37).

При анализе экстракардиальных проявлений особого внимания заслуживают неврологические нарушения. У 3 пациентов с *МУН7*-обусловленной КМП (*c.1180G>A*, *c.5655+2T>C*, *c.3359_3370dup*) были диагностированы миопатии. Примечательно, что проведенные молекулярно-генетические исследования не выявили у этих детей других вариантов, которые могли бы объяснить развитие неврологической симптоматики.

Приведём 3 клинических примера пациентов с сочетанием *МУН7*-обусловленной ДКМП и миопатией.

Описание клинического случая № 1

Девочка А., 2022 г.р., с внутриутробно выявленной ДКМП, обусловленной вариантом *c.1180G>A* в экзоне 13 гена *МУН7* (chr14:23898515). Ребёнок от считающих себя здоровыми, отказавшихся от генетического обследования родителей, от 4-й беременности (в анамнезе — 1 срочные роды и 2 прерывания беременности) когда на 28-й неделе были выявлены дилатация поло-

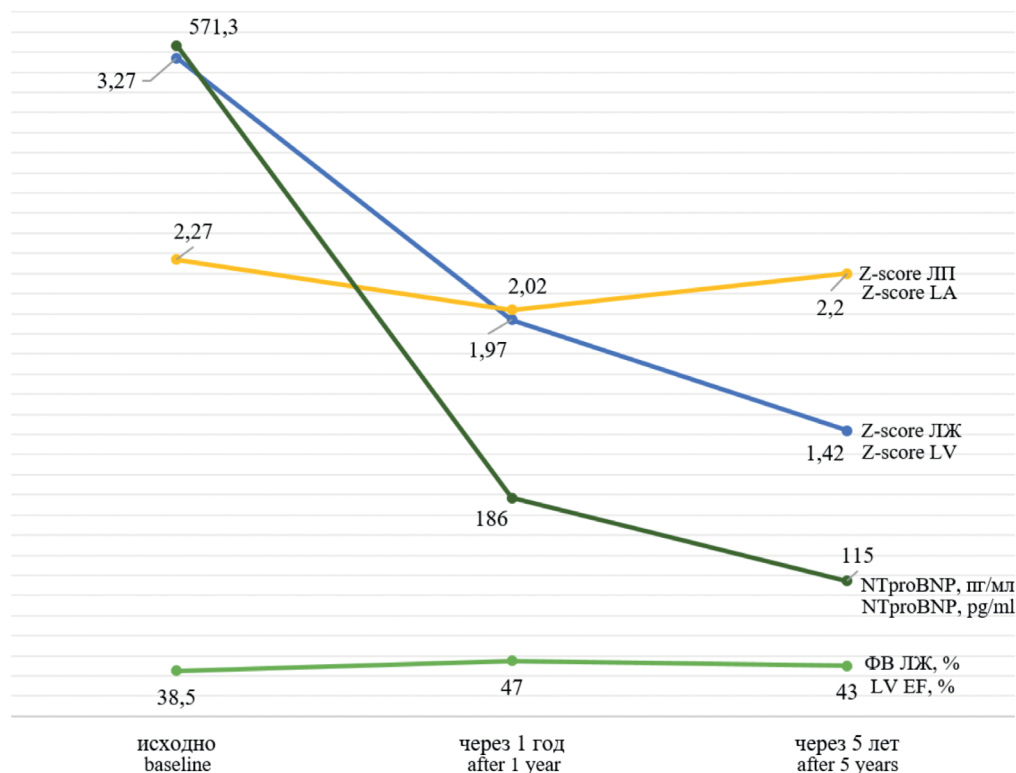


Рис. 1. Динамика основных показателей ЭхоКГи уровня NTproBNP у детей с *МУН7*-обусловленной КМП.

Fig. 1. Trend in the main echocardiographic parameters and the level of NTproBNP in children with *МУН7*-associated cardiomyopathy.

стей сердца, регургитация на атриовентрикулярных клапанах, от 2-х родов на 33-й неделе. При рождении масса 2900 г, оценка по Апгар 4/6/6 баллов, состояние тяжёлое, обусловленное сердечной недостаточностью и недоношенностью. С раннего возраста обращала на себя внимание задержка моторного и психо-предречевого развития: с 3,5 мес удерживает голову, с 9 мес — переворачивается, к 12 мес — гулит.

По данным ЭхоКГ, проведённой после рождения, выявлена дилатация полости ЛЖ с КДР 23 мм с последующим увеличением до 40 мм к 6 мес, дилатация ЛП, снижение ФВ до 19%. По СМ-ЭКГ частая суправентрикулярная экстрасистолия до 14 тыс в сутки. Повышение уровня NTproBNP до 3823 пг/мл. Врождённые пороки сердца были исключены. Проводилась кардиотоническая и респираторная поддержка, инициирована терапия ХСН, на фоне которой параметры ЭхоКГ оставались прежними.

В 15 мес девочка впервые госпитализирована в кардиологическое отделение Центра по системе телемедицины. При поступлении обращало на себя внимание низкое, дисгармоничное физическое развитие (вес 8,3 кг, рост 74 см), диффузная мышечная гипотония. По результатам обследования сохранялся высокий уровень NTproBNP — 2889 пг/мл, отмечалось снижение параметра креатинфосфокиназы до 11 ЕД/л. По данным ЭхоКГ отмечена дилатация ЛЖ до 3,6 z-score и ЛП до 4,2 z-score, снижение ФВ до 13% по Симпсон, давление в системе лёгочной артерии составило 50 мм рт. ст., выявлены признаки некомпактного миокарда ЛЖ (рис. 2). По результатам рентгенографии органов грудной клетки кардиоторакальный индекс составил 71%. При проведении ЭКГ-исследования, включая СМ-ЭКГ, значимых нарушений ритма сердца и проводимости не регистрировалось. За период пребывания в отделении девочке была скорректирована медикаментозная терапия сер-

дечной недостаточности. При контрольном плановом обследовании состояния через 6 мес получены следующие данные: уровень NTproBNP 2469 пг/мл; сохранялись эхо-признаки ремоделирования по дилатационному фенотипу без значимого изменения параметров; нормализовалось давление в системе лёгочной артерии; уменьшились рентгенологические размеры сердца (кардиоторакальный индекс 69%); по данным СМ-ЭКГ обращала на себя внимание эпизоды синусовой тахикардии без эктопической активности. Терапия была скорректирована в соответствии с результатами обследования.

В 21 мес девочка была консультирована неврологом. При осмотре обращала на себя внимание задержка психоречевого развития: экспрессивная речь — лепет, несколько простых слов-словосочетаний, манипулятивная деятельность с игрушками. Задержка моторного развития: голову держит, поворачивается на бок, переворачивается со спины на живот, при тракции за руки группируется, посаженная сидит, самостоятельно не садится, при вертикализации есть опора на стопы, самостоятельно не встаёт, не ходит. В неврологическом статусе со стороны черепных нервов — без очаговой патологии. Отмечается диффузная мышечная гипотония, гипермобильный синдром в крупных и мелких суставах, сухожильные рефлекс и надкостничные рефлекс с верхних и нижних конечностей живые, D = S. Снижение объёма активных движений, преимущественно в верхнем плечевом поясе. Данные симптомы характерны для миопатических проявлений.

Игольчатая электромиография в настоящее время не проведена, продолжено наблюдение за ребёнком.

Описание клинического случая № 2

Девочка Б., 2022 г.р., с МУН7-обусловленной ДКМП, при генетическом обследовании которой в интроне 38 был выявлен *de novo* вариант *c.5655+2T>C*

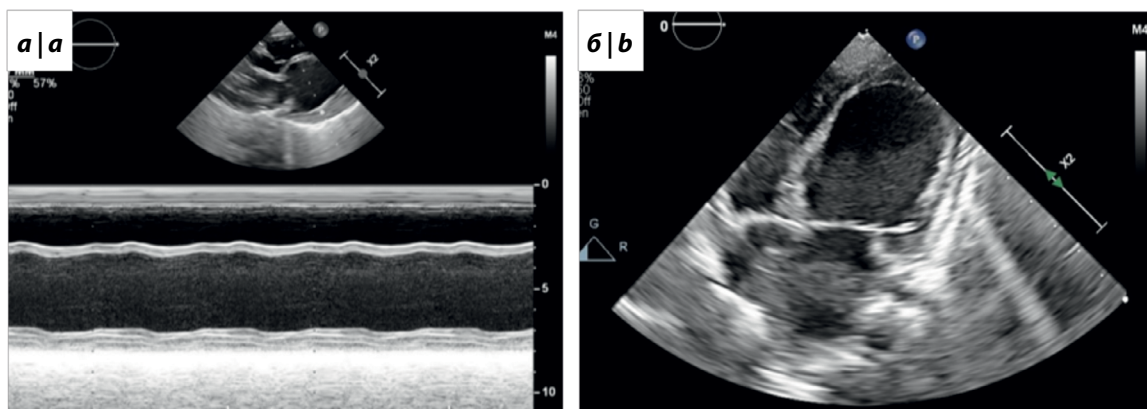


Рис. 2. Трансторакальная ЭхоКГ пациентки А.

а — парастеральная позиция, длинная ось ЛЖ, М-режим: отмечается диффузный гипокинез перегородочных и нижних сегментов ЛЖ; б — апикальная четырёхкамерная позиция, В-режим: отмечаются дилатация, эксцентрическое ремоделирование полости ЛЖ.

Fig. 2. Patient A. Transthoracic echocardiography.

а — parasternal long-axis of the left ventricle. M-mode: diffuse hypokinesis of the septal and inferior segments of the left ventricle is noted; б — B-mode. Apical four-chamber view B-mode. Dilatation and eccentric remodeling of the left ventricular cavity are noted.

(chr14:23414005A>G). Ребенок от 3-й беременности (в анамнезе — антенатальная гибель плода), 2-х самостоятельных срочных родов, вес при рождении 3650 г, длина тела 54 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. Раннее психомоторное развитие с задержкой: в 6 мес — голову не держит, не садится, при тракции за руки — не группируется, начала переворачиваться на бок, опоры на стопы нет. В 11 мес начала самостоятельно переворачиваться на живот, при осмотре в 14 мес самостоятельно не садится, сидит посаженная, в речевом развитии — слоги, «ма-ма».

В неврологическом статусе со стороны черепных нервов очаговой патологии не выявлено. Диффузная мышечная гипотония с сохранными симметричными сухожильными и надкостничными рефлексам с верхних и нижних конечностей, ограничение объема активных движений. Таким образом, у пациентки имеется миопатический симптомокомплекс. В 11 мес по месту жительства проведена игольчатая электромиография, выявлены признаки первично-мышечных изменений мышц верхних и нижних конечностей со снижением амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) исследуемых мышц (слева длительность ПДЕ 5,21 мс, амплитуда 137 мкВ, справа — 4,12 мс и 153 мкВ) и изменением паттерна активации по миопатическому типу.

Наблюдается ортопедом по поводу вальгусной установки стоп, сколиотического типа нарушения осанки.

Симптомы сердечной недостаточности впервые выявлены на 3-й неделе жизни, по данным ЭхоКГ — дилатация ЛЖ со снижением ФВ до 20%, повышение уровня NTproBNP до 4397 пг/мл. Была начата терапия сердечной недостаточности, и впервые в 3 мес девочка направлена в наш Центр по системе телемедицины. По результатам обследования оставался повышенным уровень NTproBNP до 1760 пг/мл. По данным ЭхоКГ сохранялись дилатация ЛЖ до 4 Z-score и ЛП до 2 Z-score, повышенная трабекулярность апикальных сегментов ЛЖ, снижение ФВ до 30% по Симпсон. При проведении СМ-ЭКГ выявлена δ -волна в грудных отведениях. Проведена коррекция терапии ХСН, на фоне которой к 1 году 10 мес отмечено снижение маркера перегрузки миокарда до 124 пг/мл; по ЭхоКГ нормализовались размеры левых камер сердца (Z-score ЛЖ и ЛП 1,3), улучшилась сократительная способность с ФВ 52%. Продолжено наблюдение за ребёнком.

Описание клинического случая № 3

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

Мальчик от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 11–12-й неделе, 2-х родов на 39-й неделе. Масса при рождении 4150 г, длина тела 60 см,

оценка по Апгар 7/7 баллов. Раннее моторное развитие с незначительной темповой задержкой. С 4 лет наблюдался ортопедом по поводу нарушения осанки.

По результатам представленных ЭхоКГ в 9 и 10 лет сохранялся некомпактный миокард без указания соотношения, дилатация ЛЖ и обоих предсердий, снижение ФВ до 45%. По представленным данным, мальчик получал медикаментозную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН у детей.

Регулярно наблюдался неврологом, проводилась верификация диагноза, за время наблюдения отмечалось однократное повышение уровня КФК до 2 норм. Игольчатая электромиография в 10 лет показала признаки умеренной дисфункции *nn peroneus* и незначительной дисфункции *nn tibialis* по типу аксонопатии (моторные волокна), сенсорная проводимость не нарушена.

В 11 лет впервые направлен в Центр, проведено МРТ мышц (рис. 3) — картина билатеральной атрофии мышц бедра с неравномерной жировой инволюцией, более выражены изменения задней группы мышц, минимально визуализируется билатеральная атрофия мышц с неравномерной жировой инволюцией в передней группе мышц голени (затронуты большеберцовая и малоберцовая мышцы и сгибатели пальцев стопы). Неврологический осмотр: черепные нервы без очаговой патологии. В двигательной сфере: объем пассивных и активных движений не ограничен. Мышечный тонус снижен в руках и ногах. Мышечная сила в верхних конечностях снижена, достоверно до 3–4 баллов, в нижних конечностях — до 3 баллов в дистальных отделах, до 4 баллов в проксимальных отделах. Не может ходить на пятках. Сухожильные рефлексы с рук равномерно снижены, коленные — с двух сторон отсутствуют, ахилловы — вызываются, D = S. Клонусов стоп нет. Патологические стопные симптомы отрицательные с 2 сторон. Брюшные рефлексы живые. Использует приёмы Говерса при вертикализации (не может самостоятельно подняться с пола из положения лежа/сидя). Поднимается по лестнице, опираясь на поручень. Походка — степпаж. Грубых координаторных нарушений нет. Пальце-носовую пробу выполняет с лёгкой дисметрией. Нарушений чувствительности нет. Тазовые функции не нарушены.

В нашем Центре проведена игольчатая электромиография (рис. 4): при игольчатом исследовании латеральной порции четырёхглавой мышцы бедра слева зарегистрированы ПДЕ со средней длительностью 7,1 мс (норма 9,3 мс), т. е. снижение на 23,7%. Доминируют ПДЕ с достоверно укороченной длительностью. Средняя амплитуда — 489 мкВ, среднее число фаз 4, полифазных ПДЕ — 15%. В покое спонтанная активность не выявлена. При проведении турн-амплитудного анализа больше половины (60%) полученных значений расположены вне нормативной облачной диаграммы. Паттерн рекрутирования ПДЕ в каждой исследованной мышце — полный (табл. 2). Выявленные призна-

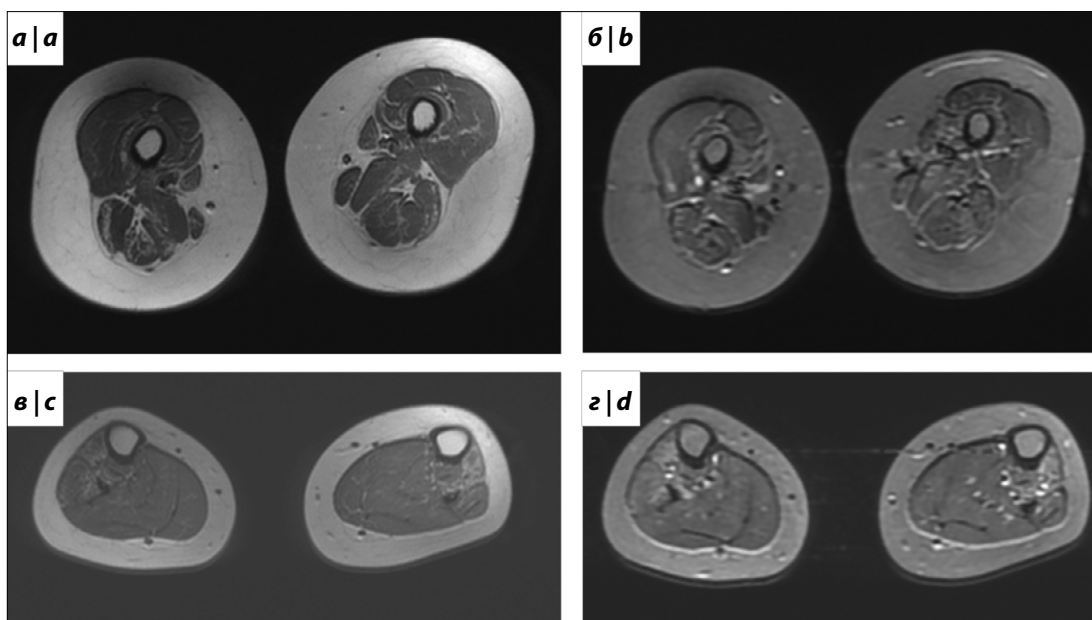


Рис. 3. МРТ мышц пациента В., аксиальная проекция.

a — режим T1, бедро; *b* — МРТ-режим с подавлением сигнала от жировой ткани, бедро; *в* — режим T1, голень; *г* — МРТ-режим с подавлением сигнала от жировой ткани, голень.

Fig. 3. Patient V. Magnetic resonance imaging of the muscles.

a — axial T1, thigh; *b* — MRI mode with signal suppression from fat tissue, thigh; *c* — T1 mode, lower leg; *d* — MRI mode with signal suppression from fat tissue, lower leg.

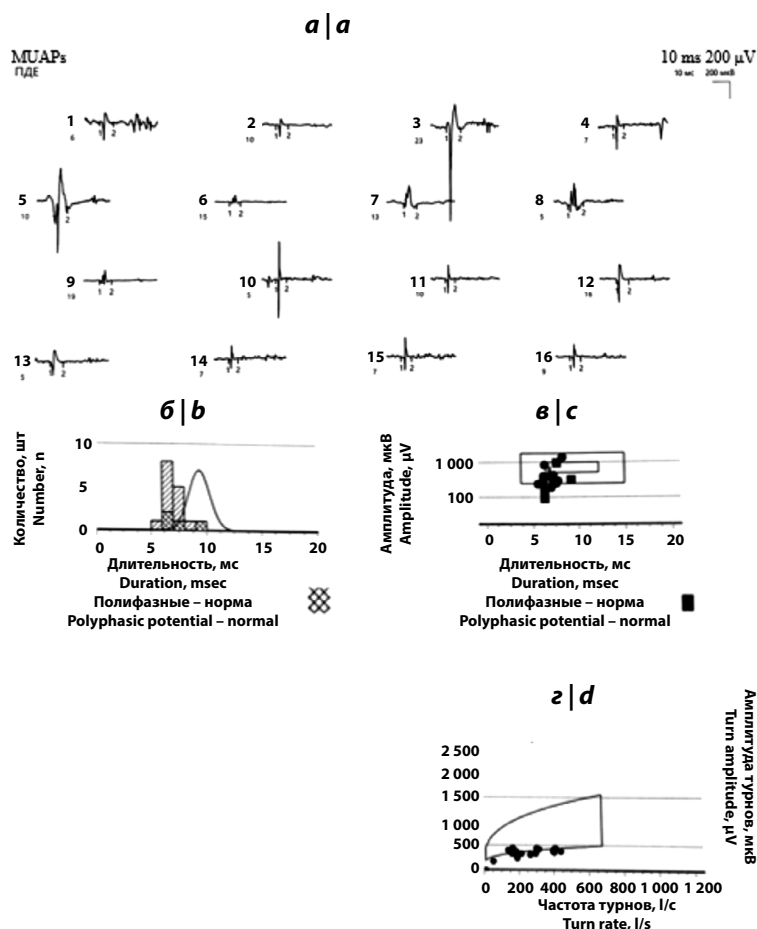


Рис. 4. Электромиограмма латеральной порции четырехглавой мышцы бедра пациента В.

a — ПДЕ; *б* — распределение длительности ПДЕ; *в* — зависимость длительность–амплитуда ПДЕ; *г* — облачная диаграмма при проведении турн-амплитудного анализа (250 мс).

Fig. 4. Patient V. Electromyography of the vastus lateralis muscle.

a — motor unit action potential (MUAP); *b* — distribution of MUAP duration; *c* — MUAP duration–amplitude dependence; *d* — cloud diagram during turn-amplitude analysis (250 msec).

Таблица 2. Интерпретация данных электромиограммы пациента В.
Table 2. Interpretation of electromyogram data of patient B.

Параметр Parameter	Значение Value
Фибрилляция Fibrillations	Нет No
Положительные острые волны Positive sharp waves	Нет No
Фасцикуляции Fasciculations	Нет No
Амплитуда ПДЕ MUAP amplitude	В норме Normal
Длительность ПДЕ MUAP duration	Значительно уменьшена Significantly reduced
Полифазия ПДЕ MUAP polyphasia	Умеренная Moderate
Вид интерференционного паттерна Interference pattern type	Насыщенный сниженный Discrete
Паттерн мышцы Muscle pattern	Миогенный Myogenic

Note. MUAP — motor unit action potential.

ки указывают на мышечный тип поражения (средняя длительность ПДЕ значимо снижена, при турн-амплитудном анализе больше половины значений расположены вне нормативной облачной диаграммы, во всех протестированных мышцах паттерн рекрутирования ПДЕ полный). При этом скорость распространения возбуждения по периферическим нервам ног не снижена.

Ребёнок консультирован генетиком: по результатам клинико-анамнестических данных выявлены *MYH7*-обусловленная миопатия, аутосомно-доминантная, в частности, дистальная миопатия Лэинга (OMIM #160500).

По результатам обследования в кардиологическом отделении Центра в 11 лет отмечен нормальный уровень NTproBNP (12,7 пг/мл). По ЭхоКГ выявлены признаки некомпактного миокарда апикальных и средних сегментов ЛЖ в соотношении 22:6 мм, сферичность полости ЛЖ (индекс сферичности 0,9), пограничный размер полости ЛЖ (Z -score = 2), снижение ФВ по Симпсон до 43%, диастолическая дисфункция по 1-му типу (рис. 5, а, б). По результатам СМ-ЭКГ отмечена склонность к тахикардии, δ -волна в большинстве отведений, значимых нарушений ритма сердца и пауз ритма не регистрировалось. Проведено МРТ сердца (рис. 5, в), подтвердившее некомпактный миокард, снижение функциональных параметров обоих желудочков (ФВ ЛЖ = 39%, правого желудочка — 51%), гипокинез перегородки на всем протяжении, зон фиброза не определялось. Подростку подобрана терапия сердечной недостаточности, продолжено динамическое наблюдение за мальчиком.

Обсуждение

Как один из преобладающих вариантов ремоделирования дилатационный фенотип ассоциирован с высокой заболеваемостью и смертностью, что требует его

тщательного изучения [3, 25, 26]. Согласно последним исследованиям, наследственные факторы ответственны более чем за 30% случаев заболевания, при этом основную роль играют патогенные варианты генов саркомерных белков [2, 3, 27].

Ген *MYH7* располагается на 14-й хромосоме, содержит 40 экзонов и кодирует β -тяжёлую цепь миозина, обеспечивающую сердечные сокращения. Его мутации нарушают работу саркомера, приводя к миокардиальной дисфункции [27–29]. Исследования среди взрослых больных показывают, что *MYH7* лидирует среди генов, вызывающих КМП (около 35% случаев), занимая центральное место в диагностических алгоритмах [4, 29, 30]. Другие работы, проведённые во взрослой популяции, демонстрируют меньшую представленность вариантов в гене *MYH7* (менее 10%), называя более распространёнными варианты в генах *TTN* (до 20% случаев) и *LMNA* (10–15%) [3, 8, 31–33]. Однако полученные нами данные выявили существенное отличие в генетическом ландшафте у детей — более 40% случаев были обусловлены патогенными вариантами гена *MYH7*, что превышает показатели, описанные в литературе. Более чем у 80% наших пациентов заболевание выявлено на 1-м году жизни. Полученные данные могут говорить о более раннем дебюте *MYH7*-обусловленных КМП, что подчёркивает значимость ранней диагностики КМП и необходимость тщательного врачебного контроля за детьми раннего возраста.

Частота семейных форм *MYH7*-обусловленной ДКМП у детей составляет 38%, что согласуется с современными представлениями о ключевой роли наследственности в развитии заболевания. Этот показатель в детской популяции выше, чем у взрослых

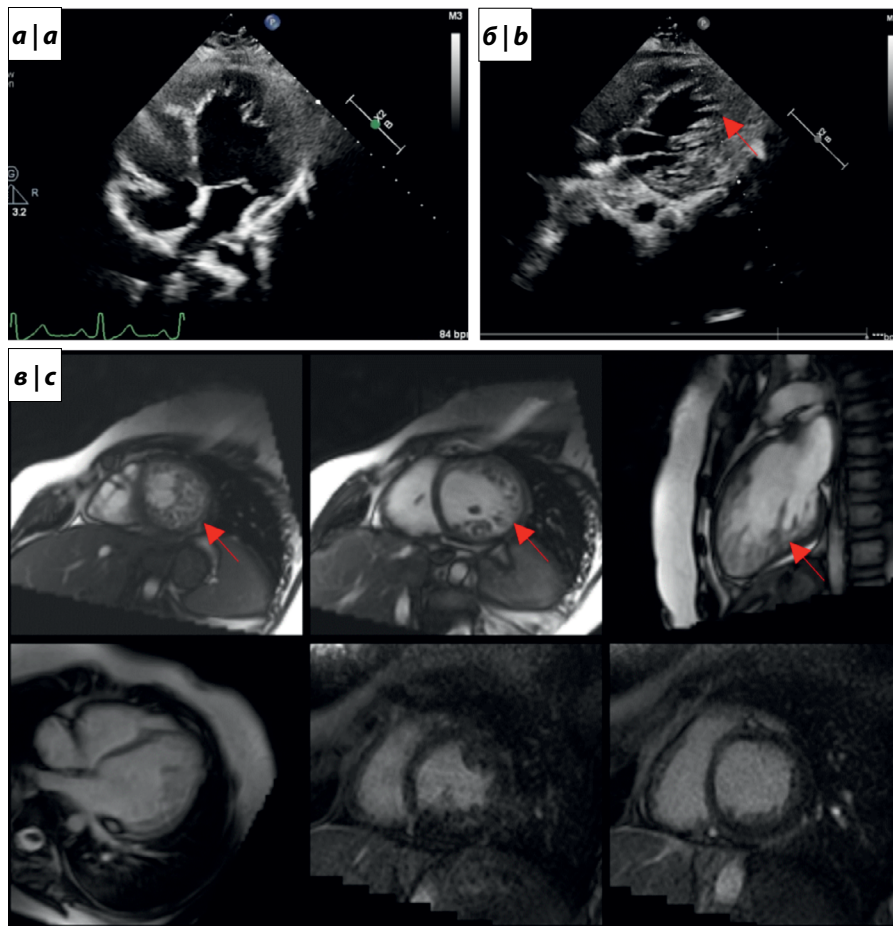


Рис. 5. Исследования пациента В.

a, b — трансторакальная ЭхоКГ: *a* — В-режим, апикальная четырёхкамерная позиция; *b* — модифицированная трёхкамерная позиция с акцентом на визуализацию трабекулярности средних и апикальных сегментов ЛЖ с формированием глубоких лакун (указаны стрелками), дилатацию полости ЛЖ; *c* — МРТ сердца.

Fig. 5. Patient V. examination.

a, b — transthoracic echocardiography: *a* — B-mode, apical four-chamber position; *b* — modified three-chamber position with an emphasis on visualizing the trabecularity of the middle and apical segments of the LV with the formation of deep lacunae (indicated by arrows), dilation of the LV cavity; *c* — cardiac MRI

(20–25%) [26], что, вероятно, свидетельствует о большей генетической обусловленности у детей. Важно отметить, что во многих семьях наблюдались неполная пенетрантность и вариабельная экспрессивность, что затрудняет диагностику и требует расширенного скрининга даже у бессимптомных родственников. Эти выводы согласуются с рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению наследственных КМП [3].

ДКМП традиционно характеризуется прогрессирующим течением с развитием ХСН, частыми аритмиями и высоким риском неблагоприятных исходов [3, 7, 31]. Однако в нашем исследовании пациенты с патогенными вариантами в гене *MYH7* на фоне адекватной медикаментозной терапии ХСН продемонстрировали относительно благоприятную динамику: нормализовался размер ЛЖ, улучшилась сократительная способность, снизился уровень NTproBNP, не регистрировалось клинически зна-

чимых нарушений сердечного ритма, а также высокую 5- и 10-летнюю выживаемость. Наши данные согласуются с результатами исследования 147 взрослых пациентов, где было показано, что у 18% пациентов заболевание впервые проявилось до 18 лет, при этом течение болезни характеризовалось относительно благоприятным прогнозом, частота жизнеугрожающих аритмий была низкой (до 2%), а у многих пациентов наблюдалось обратное развитие ремоделирования миокарда [34]. Эти данные позволяют предположить существование более доброкачественного фенотипа заболевания у пациентов с вариантами в гене *MYH7*. На основании регистрируемого в течение 5 лет увеличения дилатации ЛП можно предположить, что некомпактный миокард выступает в роли фактора, провоцирующего нарушения диастолической функции в отдалённом периоде.

R.H. Pignatelli и соавт. сообщают, что у 25–40% детей с *MYH7*-обусловленной ДКМП обнаруживается

некомпактный миокард [35]. Наше исследование показало более чем 85-процентное сочетание дилатационного фенотипа с признаками некомпактности.

Согласно данным литературы, патогенные варианты гена *MYH7* могут приводить как к изолированным миопатиям, так и к их сочетанию с различными фенотипами КМП, при этом большинство миопатических форм ассоциированы с мутациями в экзонах 35–38 [14–18]. В нашей работе выявлены 3 случая КМП с неоднородной неврологической симптоматикой, что, вероятно, связано с разной локализацией мутаций в гене (экзоны 13, 27 и интрон 38) и их типом (миссенс, дупликация и сплайсинг). У пациента с вариантом в экзоне 27 течение КМП было более мягким, тогда как у двух других детей с мутациями в экзоне 13 и интроне 38 преобладали проявления сердечной недостаточности. Подобные случаи требуют мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению заболевания у детей.

Заключение

Исследование подтверждает важную роль вариантов гена *MYH7* в развитии ДКМП у детей. *MYH7*-обусловленные формы заболевания характеризуются ранним дебютом, частым сочетанием с некомпактным миокардом, относительно благоприятным прогнозом при медикаментозном лечении. Однако пациенты с мутациями в экзонах 19–23 чаще нуждаются в хирургической коррекции митральной недостаточности. Своевременная молекулярно-генетическая диагностика позволяет не только верифицировать диагноз, но и проводить ранний скрининг среди родственников, прогнозировать течение болезни и оптимизировать тактику ведения пациентов. Важным аспектом является систематизация клинико-генетических характеристик, которая создаёт основу для разработки персонализированных подходов к терапии. Наличие экстракардиальных проявлений при КМП диктует необходимость комплексного междисциплинарного наблюдения за пациентами.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 3, 5–9, 11–18, 22, 23, 25–35 см. REFERENCES)

1. Леонтьева И.В. Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(2): 7–15. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-7-15> <https://elibrary.ru/lbmyyh>
4. 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>
10. Савостьянов К.В. *Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов*. М.; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh>
19. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В., Даниленко Н.Г., Сташук Г.А., Пилецкий К.В. и др. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24(4): 35–47. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-35-47> <https://elibrary.ru/tqsqaj>
20. Кучер А.Н., Слепцов А.А., Назаренко М.С. Генетический ландшафт дилатационной кардиомиопатии. *Генетика*. 2022; 58(4): 371–87. <https://doi.org/10.31857/S0016675822030080> <https://elibrary.ru/lavjrv>
21. 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>
24. Бурыкина Ю.С., Жарова О.П., Сильнова И.В., Басаргина Е.Н., Давыдова Ю.И., Пахомов А.В. и др. Описание кардиомиопатии с дилатационным фенотипом, обусловленной патогенным вариантом с.602T>C в гене *MYH7*, у восьми неродственных российских детей. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2025; 22(3): 159–70. <https://doi.org/10.24022/1810-0686-2025-22-3-159-170> <https://elibrary.ru/djicrx>

REFERENCES

1. Leontyeva I.V. Problems of modern diagnostics and treatment of dilated cardiomyopathy in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63(2): 7–15. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-7-15> <https://elibrary.ru/lbmyyh> (in Russian)
2. Pugh T.J., Kelly M.A., Gowrisankar S., Hynes E., Seidman M.A., Baxter S.M., et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet. Med*. 2014; 16(8): 601–8. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.204>
3. Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., Arbustini E., Barriales-Villa R., Basso C., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2023; 44(37): 3503–626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
4. 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. <https://doi.org/10.15690/vramn872> <https://elibrary.ru/zfourx> (in Russian)
5. Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D., Sleeper L.A., Orav E.J., Clunie S., et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006; 296(15): 1867–76. <https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1867>
6. Tsatsopoulou A., Protonotarios I., Xylouri Z., Krommydas A., Gatzoulis K.A., Tsioufis C., et al. Cardiomyopathies in children: An overview. *Hellenic J. Cardiol*. 2023; 72: 43–56. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.02.007>
7. Weintraub R.G., Semsarian C., Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017; 390(10092): 400–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31713-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31713-5)
8. McNally E.M., Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ. Res*. 2017; 121(7): 731–48. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309396>
9. Stroeks S.L.V.M., Lunde I.G., Hellebrekers D.M.E.I., Claes G.R.F., Krapels I.P., Vanhoutte E.K., et al. Prevalence and clinical consequences of multiple pathogenic variants in dilated cardiomyopathy. *Circ. Genom. Precis. Med*. 2023; 16(2): e003788. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.122.003788>
10. Savostyanov K.V. *Advanced Algorithms for Genetic Diagnosis of Rare Hereditary Diseases in Russian Patients [Sovremennye algoritmy geneticheskoi diagnostiki redkikh nasledstvennykh boleznei u rossiiskikh patients]*. Moscow; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh> (in Russian)

- Eldemire R., Mestroni L., Taylor M.R.G. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Annu. Rev. Med.* 2024; 75: 417–26. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052422-020535>
- Chen S.N., Mestroni L., Taylor M.R.G. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Curr. Opin. Cardiol.* 2021; 36(3): 288–94. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000845>
- Ware S.M., Wilkinson J.D., Tariq M., Schubert J.A., Kim C.E., DePalma S.R., et al. Genetic causes of cardiomyopathy in children: first results from the pediatric cardiomyopathy genes study. *J. Am. Heart Assoc.* 2021; 10(9): e017731. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017731>
- Tajsharghi H., Oldfors A. Myosinopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013; 125(1): 3–18. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1024-2>
- Fiorillo C., Astrea G., Savarese M., Cassandrini D., Brisca G., Trucco F., et al. MYH7-related myopathies: clinical, histopathological and imaging findings in a cohort of Italian patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2016; 11(1): 91. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0476-1>
- Naderi N., Mohsen-Pour N., Nilipour Y., Pourirahim M., Maleki M., Kalayinia S. A novel heterozygous missense MYH7 mutation potentially causes an autosomal dominant form of myosin storage myopathy with dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023; 23(1): 487. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03538-8>
- Naddaf E., Waclawik A.J. Two families with MYH7 distal myopathy associated with cardiomyopathy and core formations. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2015; 16(3): 164–9. <https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000069>
- Bahout M., Severa G., Kamoun E., Bouhour F., Pegat A., Toutain A., et al. MYH7-related myopathies: clinical, myopathological and genotypic spectrum in a multicentre French cohort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2025; 96(5): 453–61. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-334263>
- Vaykhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Kurushko T.V., Levdansky O.D., Danilenko N.G. Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the problem. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2019; 24(4): 35–47. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-35-47> <https://elibrary.ru/tqsqaj> (in Russian)
- Kucher A.N., Sleptcov A.A., Nazarenko M.S. Genetic landscape of dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Genetics.* 2022; 58(4): 369–83. <https://doi.org/10.1134/S1022795422030085> <https://elibrary.ru/loalws>
- Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., et al. Guidelines for interpretation of human DNA sequencing data obtained by massive parallel sequencing (MPS) (2018 revision, version 2). *Meditinskaya genetika.* 2019; 18(2): 3–23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23> <https://elibrary.ru/jzljue> (in Russian)
- Human Gene Mutation Database (HGMD). Professional 2024.1. Available at: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
- Burykina Yu., Chudakova D., Zharova O., Savostyanov K., Pushkov A., Polyakov A., et al. A unique case of a child with two rare hereditary diseases: familial dilated cardiomyopathy and arterial calcification. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26(12): 5900. <https://doi.org/10.3390/ijms26125900>
- Burykina Yu.S., Zharova O.P., Silnova I.V., Basargina E.N., Davydova Yu.I., Pakhomov A.V., et al. Description of cardiomyopathy with a dilated phenotype caused by the pathogenic variant C.602T > C in the MYH7 gene in eight unrelated russian children. *Detskije bolezni serdtsa i sosudov.* 2025; 22(3): 159–70. <https://doi.org/10.24022/1810-0686-2025-22-3-159-170> <https://elibrary.ru/djicrx> (in Russian)
- Verdonschot J.A.J., Hazebroek M.R., Krapels I.P.C., Barandiarán Aizpurua A., Willemsen R., Saris C.G.J., et al. Implications of genetic testing in dilated cardiomyopathy. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2020; 13(5): 476–87. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003031>
- Hershberger R.E., Hedges D.J., Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat. Rev. Cardiol.* 2013; 10(9): 531–47. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.105>
- Kamisago M., Sharma S.D., DePalma S.R., Solomon S., Sharma P., McDonough B., et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(23): 1688–96. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012073432304>
- Villard E., Duboscq-Bidot L., Charron P., Benaiche A., Conraads V., Sylvius N., et al. Mutation screening in dilated cardiomyopathy: prominent role of the beta myosin heavy chain gene. *Eur. Heart J.* 2005; 26(8): 794–803. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi193>
- Jefferies J.L., Towbin J.A. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2010; 375(9716): 752–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62023-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62023-7)
- Kelly M.A., Caleshu C., Morales A., Buchan J., Wolf Z., Harrison S.M., et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet. Med.* 2018; 20(3): 351–9. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.218>
- Lamounier Júnior A., Ferrari F., Max R., Ritt L.E.F., Stein R. Importance of genetic testing in dilated cardiomyopathy: applications and challenges in clinical practice. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019; 113(2): 274–81. <https://doi.org/10.5935/abc.20190144>
- Hsu D.T., Canter C.E. Dilated cardiomyopathy and heart failure in children. *Heart Fail. Clin.* 2010; 6(4): 415–32. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2010.05.003>
- Rosenbaum A.N., Agre K.E., Pereira N.L. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17(5): 286–97. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0284-0>
- de Frutos F., Ochoa J.P., Navarro-Peñalver M., Baas A., Bjerre J.V., Zorio E., et al. Natural history of MYH7-related dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022; 80(15): 1447–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.023>
- Pignatelli R.H., McMahon C.J., Dreyer W.J., Denfield S.W., Price J., Belmont J.W., et al. Clinical characterization of left ventricular non-compaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation.* 2003; 108(21): 2672–8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000100664.10777.B8>

Сведения об авторах

Бурькина Юлия Сергеевна, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-5545-8276> E-mail: julia1907925@yandex.ru

Сдвигова Наталия Андреевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5313-1237> E-mail: sdvigova-natalya@yandex.ru

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

Глоба Оксана Валерьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6084-4892> E-mail: globa@nczd.ru

Куренков Алексей Львович, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100> E-mail: alkurenkov@gmail.com

Жанин Илья Сергеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379> E-mail: ilya_zhanin@outlook.com

Пушков Александр Алексеевич, канд. мед. наук, ведущ. 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, нач. Медико-генетического центра, зав. лаб. 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 authors

Yuliya S. Burykina, postgraduate student, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0001-5545-8276> E-mail: julia1907925@yandex.ru

Natalya A. Sdvigova, PhD (Medicine), senior researcher, pediatric cardiologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5313-1237> E-mail: sdvigova-natalya@yandex.ru

Elena N. Basargina, DSc (Medicine), professor, chief researcher, pediatric cardiologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation; N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119435, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885> E-mail: basargina@nczd.ru

Oksana V. Globa, PhD (Medicine), senior researcher, neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6084-4892> E-mail: globa@nczd.ru

Alexey L. Kurenkov, DSc (Medicine), chief researcher, neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100> E-mail: alkurenkov@gmail.com

Ilya S. Zhanin, PhD (Medicine), senior researcher, Laboratory of medical genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379> E-mail: ilya_zhanin@outlook.com

Alexander 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 Genetics Center, head of the 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