

Клинические случаи



Читайте онлайн
Read online

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

Бурыкина Ю.С.¹, Гандаева Л.А.¹, Давыдова Ю.И.¹, Глоба О.В.¹, Савельев О.П.¹,
Сильнова И.В.¹, Пушков А.А.¹, Басаргина Е.Н.^{1,2}, Савостьянов К.В.¹

Дилатационная кардиомиопатия в структуре семейной формы ТОР3А-обусловленного Блум-подобного синдрома

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

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

РЕЗЮМЕ

Блум-подобный синдром — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нуклеотидными вариантами гена *ТОР3А*; характеризуется схожими с синдромом Блума клиническими проявлениями, включающими характерный фенотип лица, задержку физического развития, но отличается более частым развитием дилатационного фенотипа кардиомиопатии. Данные синдромы относятся к группе наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением репарации ДНК. Учитывая наличие единичных клинических случаев с преимущественной задержкой физического развития, подробное описание течения дилатационной кардиомиопатии является значимым для понимания заболевания и оптимизации медикаментозного лечения.

Приводим описание клинического течения и особенностей ведения ребёнка с гомозиготной мутацией *c.2264_2265delinsT* в гене *ТОР3А*, обследованного на базе кардиологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Проведён анализ данных анамнеза, в том числе семейного, результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов диагностики и молекулярно-генетического исследования, выполненного с использованием технологии прямого секвенирования по Сэнгеру.

Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики заболевания, высокую частоту кардиальных проявлений, особенно неуклонно прогрессирующее, фатальное течение дилатационной кардиомиопатии.

В детском возрасте дилатационный фенотип кардиомиопатии может выступать доминирующим и жизнеугрожающим проявлением *ТОР3А*-ассоциированного Блум-подобного синдрома. Учитывая риск внезапного и агрессивного течения дилатационной кардиомиопатии, выявление мутаций в гене *ТОР3А* у детей с задержкой роста и характерным «птичьим» фенотипом имеет важное прогностическое значение. Улучшение прогноза требует ранней диагностики, включая пренатальную в семьях высокого риска, разработки патогенетической терапии и междисциплинарного подхода к ведению пациентов.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия; Блум-подобный синдром; дети; ген *ТОР3А*.

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). Родители пациента подписали добровольное информированное согласие.

Для цитирования: Бурыкина Ю.С., Гандаева Л.А., Давыдова Ю.И., Глоба О.В., Савельев О.П., Сильнова И.В., Пушков А.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В. Дилатационная кардиомиопатия в структуре семейной формы *ТОР3А*-обусловленного Блум-подобного синдрома. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(1): 60–68. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-209>

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

Вклад авторов:

Бурыкина Ю.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста;

Гандаева Л.А. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста;

Давыдова Ю.И., Глоба О.В., Савельев О.П., Сильнова И.В., Пушков А.А. — сбор и обработка материала, редактирование текста;

Басаргина Е.Н., 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 заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы благодарят семью пациента за поддержку нашего исследования. Авторы выражают благодарность директору ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России д-ру мед. 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 20.02.2026

Принята к печати 27.03.2026

Опубликована 31.03.2026

Обоснование

Синдром Блума представляет собой редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание и характеризуется комплексом признаков, включающих задержку роста и дефицит массы тела, неврологические симптомы, долихоцефалию (специфический

птицеподобный фенотип лица), микрогнатию, выступающий тонкий нос, низкопосаженные оттопыренные ушные раковины. Характерны также наличие телеангиэктазий, нарушение слуха, иммунодефицит, гипогонадизм и повышенная предрасположенность к развитию злокачественных новообразований раз-

Yulia S. Burykina¹, Leila A. Gandaeva¹, Iuliia I. Davydova¹, Oksana V. Globa¹, Oleg P. Savelev¹,
Irina V. Silnova¹, Alexander A. Pushkov¹, Elena N. Basargina^{1,2}, Kirill V. Savostyanov¹

Dilated cardiomyopathy in the structure of a familial form of *TOP3A*-related Bloom-like syndrome

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

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

ABSTRACT

Bloom-like syndrome is a rare autosomal recessive disorder caused by nucleotide variants in the *TOP3A* gene. It is characterized by clinical manifestations similar to Bloom syndrome, including a characteristic facial phenotype and physical development delay, but differs in the more frequent development of a dilated cardiomyopathy. These syndromes belong to the group of hereditary diseases associated by impaired DNA repair. Given the existence of isolated clinical cases with a predominant description of characteristic physical development delay, a detailed description of the course of dilated cardiomyopathy is significant for understanding the disease and optimizing medical treatment.

Here is a description of the clinical course and features of the child's management with a homozygous mutation *c.2264_2265delinsT* in the *TOP3A* gene, examined at the cardiology department of the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry Health of the Russian Federation. An analysis of anamnesis data, including family history, results of clinical, laboratory, instrumental diagnostic methods, and molecular genetic testing performed using Sanger direct sequencing technology, was conducted.

A literature review of patients with mutations in the *TOP3A* gene was conducted. The presented clinical case demonstrates the importance of timely diagnosis of the disease, the high frequency of cardiac manifestations, particularly the steadily progressive and fatal course of dilated cardiomyopathy.

In childhood, dilated cardiomyopathy can be a dominant and life-threatening manifestation of *TOP3A*-associated Bloom-like syndrome. Given the risk of a sudden and aggressive course of dilated cardiomyopathy, identifying mutations in the *TOP3A* gene in children with physical development delay and a characteristic «bird-like» facies has important prognostic value. Improving the prognosis requires early diagnosis, including prenatal diagnosis in high-risk families, the development of pathogenetic therapy, and a multidisciplinary approach to patient management.

Keywords: dilated cardiomyopathy; Bloom-like syndrome; children; *TOP3A* 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., Gandaeva L.A., Davydova Iu.I., Globa O.V., Savelev O.P., Silnova I.V., Pushkov A.A., Basargina E.N., Savostyanov K.V. Dilated cardiomyopathy in the structure of a familial form of *TOP3A*-related Bloom-like syndrome. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2026; 7 (1): 60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-209>

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 writing and editing;

Gandaeva L.A., collection and processing of material, text writing and editing;

Globa O.V., Savelev O.P., Silnova I.V., Davydova Iu.I., Pushkov A.A., collection and processing of material, text editing;

Basargina E.N., Savostyanov K.V., concept and design of the study, text 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.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the patient family 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: February 20, 2026

Accepted: March 27, 2026

Published: March 31, 2026

личной локализации. В старшем возрасте нередко развиваются сахарный диабет и прогрессирующая офтальмоплегия [1, 2].

Причиной развития синдрома Блума являются биллельные патогенные варианты в гене *BLM*, кодирующем фермент репарации ДНК — ReCQL3-хеликазу. Данный фермент совместно с ReCQ-опосредованными белками геномной нестабильности (RMI1, RMI2) и топоизомеразой III альфа (*TOP3A*) формируют белковый комплекс BTRR (*BLM-TOP3A-RMI1-RMI2*), играющий ключевую роль в сохранении стабильности

генома [1, 2]. Данный комплекс способствует растворению структур Холлидея, представляющих собой соединение из четырёх цепей нуклеиновых кислот, возникающих в процессе рекомбинации и репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Белок *TOP3A* в виде отдельной изоформы также функционирует в митохондриях, принимая участие в процессах удвоения мтДНК (репликации), разделения сцепленных дочерних молекул ДНК после репликации (декатенация) и распределении митохондрий между дочерними клетками при делении (сегрегация). Таким образом, нару-

шение функции белка *TOP3A*, как и белка *BLM*, приводит к формированию нестабильности генома [2–6].

Долгое время считалось, что синдром Блума развивается только вследствие дисфункции белка *BLM*. В 2018 году были описаны случаи синдрома Блума с полным спектром клинических проявлений, при которых не было найдено мутаций в гене *BLM*, но были идентифицированы гомозиготные и биаллельные мутации в гене *TOP3A*, что позволило установить новую нозологическую форму — *TOP3A*-обусловленный Блум-подобный синдром [2]. В отличие от синдрома Блума, *TOP3A*-обусловленная форма заболевания отличается более частым развитием быстро прогрессирующей дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с недостаточным ответом на медикаментозное лечение [7–10]. Стоит отметить, что незначительное снижение каталитической активности фермента *TOP3A* может привести к развитию более лёгкого заболевания — прогрессирующей наружной офтальмоплегии, относящейся в группе первичных митохондриальных патологий [2].

Большинство известных к настоящему времени случаев Блум-подобного синдрома ограничиваются преимущественно описанием характерной задержки физического развития, микроцефалии, иммунодефицита и предрасположенности к онкологическим заболеваниям, при этом спектр кардиальных проявлений изучен недостаточно. В данной статье мы представляем особенности течения редкого *TOP3A*-обусловленного Блум-подобного синдрома, сопровождающегося ДКМП, у ребёнка дошкольного возраста.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент прошёл комплексное клиничко-инструментальное обследование, включавшее детальный анализ семейного анамнеза с акцентом на случаи кардиомиопатии и летальных исходов среди родственников. Обязательный диагностический алгоритм включал физикальное обследование сердечно-сосудистой системы с оценкой функционального класса хронической сердечной недостаточности по шкале Ross; стандартную эхокардиографию (ЭхоКГ); регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, включая суточное мониторирование; определение содержания в крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP; норма до 62 пг/мл), креатинфосфокиназы (КФК; норма до 140 ЕД/л), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ; норма до 3,4 нг/мл), лактатдегидрогеназы (ЛДГ; норма до 295 ЕД/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ; норма до 42 ЕД/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ; норма до 40 ЕД/л), лактата (норма до 2,2 ммоль/л).

Молекулярно-генетическая диагностика проведена в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с использованием технологии двунаправленного секвенирования по Сэнгеру. Выявлен-

ный вариант анализировали с помощью программы Alamut Visual (Interactive Biosoftware) и российского руководства по интерпретации последовательностей ДНК человека [11].

О пациенте

Девочка, 4 года 4 месяца, госпитализирована в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в крайне тяжёлом состоянии, обусловленном симптомами хронической сердечной недостаточности IIБ–III стадии. В день поступления у девочки развилось гипогликемическое состояние на фоне длительного голодания с потерей сознания, судорожным синдромом (концентрация глюкозы крови 0,6 ммоль/л, лактата — 5,5 ммоль/л), в связи с чем ребёнок был направлен в отделение реанимации и интенсивной терапии для купирования неотложного состояния.

Анамнез жизни. Ребёнок от соматически здоровых родителей, состоящих в родстве (троюродные брат и сестра); от первой беременности, протекавшей без особенностей. Масса тела при рождении составила 2200 г, длина тела — 47 см. С рождения у ребёнка отмечаются сниженный и избирательный аппетит, мышечная слабость и задержка моторного и физического развития, частые респираторные инфекции.

Семейный анамнез. У двоюродных братьев (дети родной тётки по материнской линии) отмечались задержка физического развития (у младшего из братьев в 1 год 6 месяцев SDS роста –4, SDS веса –4,95, где SDS [Standard Deviation Score] — коэффициент стандартного отклонения), и особенности лицевого фенотипа, по поводу чего дети проходили обследование у эндокринолога. В возрасте старше одного года у обоих мальчиков диагностирована ДКМП с последующим летальным исходом в возрасте 2 и 3 лет соответственно. По данным ЭхоКГ и суточного мониторирования ЭКГ у младшего из сибсов отмечены увеличение конечного диастолического размера левого желудочка до 33 мм, снижение фракции выброса до 43%, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии с частотой сердечных сокращений 150 уд./мин. Результат генетического исследования младшего сибса выявил гомозиготный вариант *c.2264_2265delinsT* в гене *TOP3A*; у родителей мальчиков, также состоящих в родственном браке (двоюродные тётка и племянник), этот вариант был подтверждён в гетерозиготном состоянии [12].

У пробанда также есть клинически здоровый родной сибс с отсутствием характерного для синдрома фенотипа лица, но сегрегационный семейный анализ не проводился по причине отказа родителей.

Согласно анализу предоставленной медицинской документации пробанда, в возрасте 1 года изменений на ЭхоКГ не выявлено, однако, несмотря на отягощённый семейный анамнез, задержку физического и моторного развития, особенности фенотипа, следующее обследование было инициировано в 4 года в связи

с жалобами на одышку и вялость. При госпитализации в стационар по месту жительства выявлены высокие значения NTproBNP (16506 пг/мл), синдром цитолиза (АСТ 71,2 Ед/л, АЛТ 83,6 Ед/л), пограничное снижение глюкозы (3,84 ммоль/л), признаки ДКМП (конечный диастолический размер левого желудочка 42 мм, левое предсердие 29 мм, правый желудочек 19 мм) со снижением сократительной способности (фракция выброса 38%) за счёт диффузного гипокинеза, недостаточность митрального клапана III степени, недостаточность трикуспидального клапана II–III степени, недостаточность клапана лёгочной артерии I–II степени, лёгочная гипертензия (48–50 мм рт.ст.), сепарация листков перикарда за правыми отделами 4 мм. Нарушений ритма сердца не зарегистрировано; наблюдается устойчивая синусовая тахикардия со средней частотой сердечных сокращений 121 уд./мин. По данным ультразвукового исследования определяется наличие гидроторакса (до 90 мл с обеих сторон) и диффузных изменений паренхимы печени и почек.

Девочка направлена в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для лечения.

Результаты обследования

При поступлении в Центр отмечались бледность и цианотичность кожных покровов, множественные пятна цвета «кофе с молоком» на коже груди и живота, выраженное истощение с дефицитом подкожно-жировой клетчатки и снижением тургора тканей, отёчность верхних век, взбухание грудной клетки в прекардиальной области в сочетании с воронкообразной деформацией, выраженная диффузная мышечная гипотония, гепатомегалия до +6 см ниже края правой рёберной дуги. Минимальная физическая активность приводила к быстрой декомпенсации с нарастанием одышки, акроцианоза и появлением «серого» колорита кожи. Физическое развитие оценивалось как низкое, дисгармоничное за счёт дефицита веса: масса тела 9 кг, SDS -4,39, рост 89 см, SDS -3,54, SDS вес/рост -3,59. Обращали на себя внимание особенности фенотипа лица, в связи с чем проведён осмотр совместно с клиническим генетиком: фенотип «птичий», выступающие лобные бугры, гипоплазия средней трети лица, глубоко посаженные глаза, антимонголоидный разрез глаз, узкая спинка носа с заострённым кончиком, заострённый подбородок, низкие ротированные ушные раковины с развёрнутым диспластичным завитком, тонкие конические пальцы кистей рук, разлитое гипопигментное пятно на грудной клетке, голубоватые склеры (рис. 1). Учитывая особенности фенотипа, с целью верификации синдрома генетиком рекомендовано молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру.

При неврологическом осмотре менингеальной и общемозговой симптоматики не выявлено. Отмечались признаки когнитивного дефицита и поведенческих расстройств: устойчивый негативизм при



Рис. 1. Внешний вид пробанда, возраст 4 года 4 месяца, на момент выписки из Центра.

Fig. 1. Appearance of the proband, age 4 years 4 months at the time of discharge from the Center.

попытке обследования, кратковременный объём внимания, ограниченное понимание обращённой речи; экспрессивная речь представлена отдельными словами. Исследование функции черепных нервов не выявило патологии: на резкие запахи реагирует, глазные щели симметричны, объём движений глазных яблок полный, косоглазие отсутствует. Зрачки округлой формы, равны по размеру, с живой прямой и содружественной реакцией на свет. Движения нижней челюсти в полном объёме. Болезненности в тригеминальных точках не отмечено. Лицо симметрично при сохранённой, но обеднённой мимике, нистагма нет. Нарушений слуха не выявлено. Фонация и глотание не нарушены. Язык расположен по средней линии, фибрилляций и фасцикуляций нет. В двигательной сфере объём активных и пассивных движений во всех суставах полный. Диффузная мышечная гипотония. Оценка мышечной силы затруднена вследствие негативной поведенческой реакции. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей сохранены, симметричны. Гиперкинезы отсутствуют, болевая чувствительность не нарушена. В координаторной сфере патологии не отмечено: пациентка целенаправленно достигала предметов, не промахивалась (отмечалась неловкость при выполнении тонких движений). Статолокомоторные функции сохранены: девочка самостоятельно сидела, вставала и ходила; походка не изменена. Со стороны тазовых функций отмечается склонность к запорам.

Результаты лабораторных исследований показали высокий уровень NTproBNP (46 630 пг/мл), повышение ЛДГ (631 Ед/л), АСТ (214 Ед/л), АЛТ (137 Ед/л), КФК (150 Ед/л), КФК-МБ (8,87 нг/мл при нормальном значении КФК), при этом уровень лактата и гомоцистеина были в пределах нормы. Отмечено снижение иммуноглобулина (Ig) G до 2,53 г/л (норма от 5,04) и IgA до 0,15 г/л (норма от 0,27) при пограничном уровне IgM до 0,27 г/л (норма от 0,24), что может косвенно свидетельствовать о сопутствующем вторичном иммунодефиците. По результатам динамического контроля гликемии регистрировалась умеренная лабильность показателей с эпизодами повышения концентрации глюкозы крови до 6,6–7,6 ммоль/л, при этом содержание гликированного гемоглобина оставалось стабильно в пределах референсных значений (5,7–5,9%; норма до 6), что не соответствовало критериям сахарного диабета. Параллельно был выявлен повышенный уровень инсулина (62,88 мкЕд/мл; норма до 23), что в совокупности с данными гликемического профиля указывает на развитие компенсаторной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

По результатам ЭхоКГ (рис. 2) визуализирована дилатация всех камер сердца: конечный диастолический размер левого желудочка 40 мм, z-score +3,4, левое предсердие 25 мм, z-score +2,9, правый желудочек 21 мм, правое предсердие 26×29 мм, по-

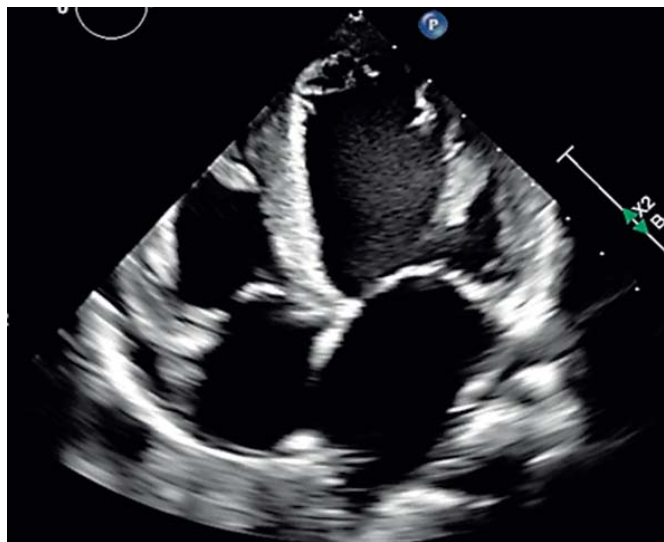


Рис. 2. Трансторакальная эхокардиография пациента в 4 года 4 месяца при первичном обследовании в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Апикальная четырёхкамерная позиция (А4С). Дилатация левых отделов сердца. Левый желудочек с признаками ремоделирования. Незначительный выпот в полости перикарда по передней поверхности.

Fig. 2. Transthoracic echocardiography of the patient at 4 years 4 months during the initial examination at the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry Health of the Russian Federation. Apical four-chamber view (A4C). Dilatation of the left heart chambers. Left ventricle with signs of remodeling. Minor effusion in the pericardial cavity along the anterior wall.

вышенная трабекулярность задней стенки левого желудочка, недостаточность митрального клапана III степени, недостаточность трикуспидального клапана II степени, снижение сократимости обоих желудочков (фракция выброса левого желудочка по Тейхольц 33%, по Симпсон 28%), выраженное нарушение диастолической функции (2–3-й тип), лёгочная гипертензия 55–60 мм рт.ст., нижняя полая вена коллабирует менее 50%. Данных за врождённые пороки сердца не получено.

По данным ЭКГ (рис. 3) и суточного мониторинга ЭКГ — признаки перегрузки предсердий (амплитуда зубца P более 3 мм) и предвозбуждения миокарда желудочков, выраженные нарушения реполяризации, единичная полиморфная желудочковая экстрасистолия; пауз ритма не регистрировалось. Средняя частота сердечных сокращений за сутки составила 125 уд./мин, минимальная — 111 уд./мин, максимальная — 151 уд./мин.

Рентгенография органов грудной клетки подтвердила значительное увеличение размеров сердца (кардиоторакальный индекс 71%).

Лечение

Учитывая результаты обследований, планировалась коррекция терапии хронической сердечной недостаточности, однако на следующий день после госпитализации на фоне возникновения болевого синдрома, связанного с метеоризмом, отмечено прогрессирование симптомов декомпенсации: снижение артериального давления до 60/40 мм рт.ст., тахикардия до 130 уд./мин, усиление одышки с появлением стонущего дыхания, выраженное нарастание гепатомегалии до +10...+12 см от края рёберной дуги, боли в животе, серость кожи, появление жидкости в плевральных и брюшной полостях, снижение фракции выброса до 16%, что потребовало подключения кардиотонической поддержки. В ходе динамического контроля ЭхоКГ на 4-е сутки госпитализации впервые визуализирован тромб в просвете верхней полой вены, что послужило основанием для интенсификации антикоагулянтной терапии.

К 11-му дню лечения достигнута умеренная положительная динамика: уменьшилась выраженность одышки и гепатомегалии, лёгочной гипертензии; улучшилась фракция выброса; лизировался тромб. Стабилизация состояния позволила прекратить кардиотоническую поддержку и продолжить коррекцию доз пероральных препаратов базисной терапии хронической сердечной недостаточности в условиях кардиологического отделения. За время наблюдения девочке проводилась гемотрансфузия в связи с тяжёлым течением анемии (гемоглобин 69 г/л, гематокрит 22), заместительная терапия препаратом железа. В дополнение к медикаментозной терапии была инициирована нутритивная поддержка. Совместно с диетологом осуществлялось постепенное расширение

энтерального питания с соблюдением необходимого ограничения суточного объёма жидкости. Однако на протяжении всего периода наблюдения сохранялись выраженные алиментарные проблемы: аппетит оставался стойко сниженным и крайне избирательным, что существенно ограничивало возможности полноценного питания.

На 17-й день терапии при контрольном ЭхоКГ выявлена отрицательная динамика, свидетельствующая о прогрессировании тромботических осложнений. В полости правого желудочка визуализировался тромб размером $6,7 \times 3$ мм, в левом желудочке — крупный нефлотирующий тромб (20×5 мм) и мелкий тромб ($4,8 \times 3,6$ мм) с ограниченной подвижностью (рис. 4).

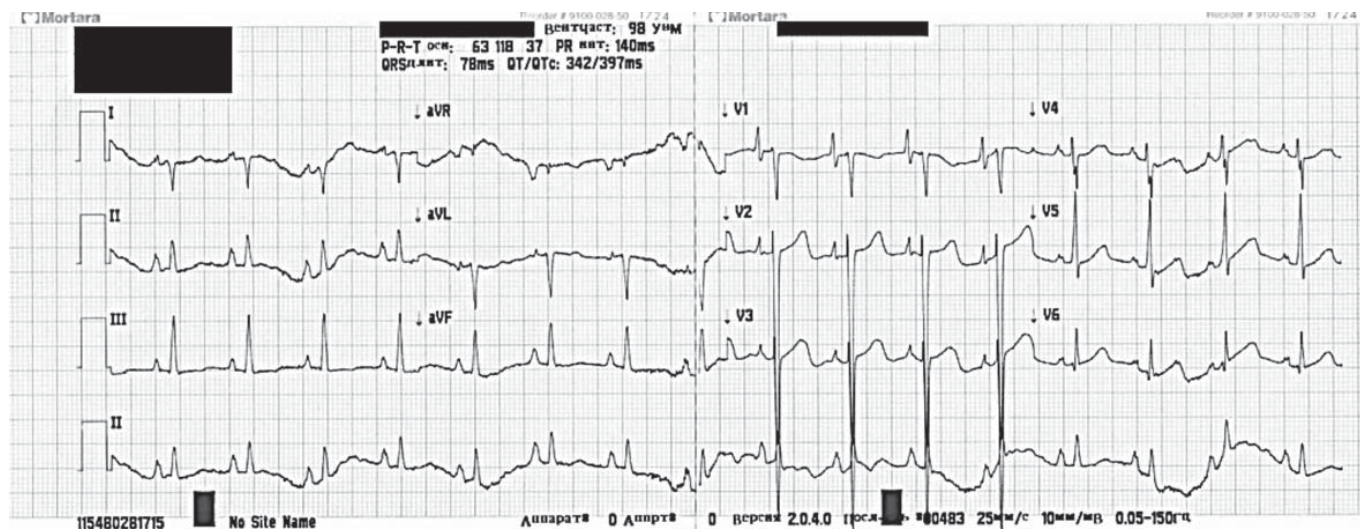


Рис. 3. Электрокардиограмма пациента в возрасте 4 лет 4 месяцев при первичном обследовании в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Синусовый ритм; признаки перегрузки предсердий и желудочков, рубцовых изменений высокой боковой локализации (QS в I, aVL); снижен вольтаж QRS в стандартных отведениях, элевация сегмента ST в V3–V5 до 0,5–1,5 мм.

Fig. 3. Electrocardiogram of the patient at 4 years 4 months during the initial examination at the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry Health of the Russian Federation.

Sinus rhythm, signs of atrial and ventricular overload, scarring of the high lateral localization (QS in I, aVL), low QRS voltage in standard leads, ST segment elevation in V3–V5 up to 0,5–1,5 mm.

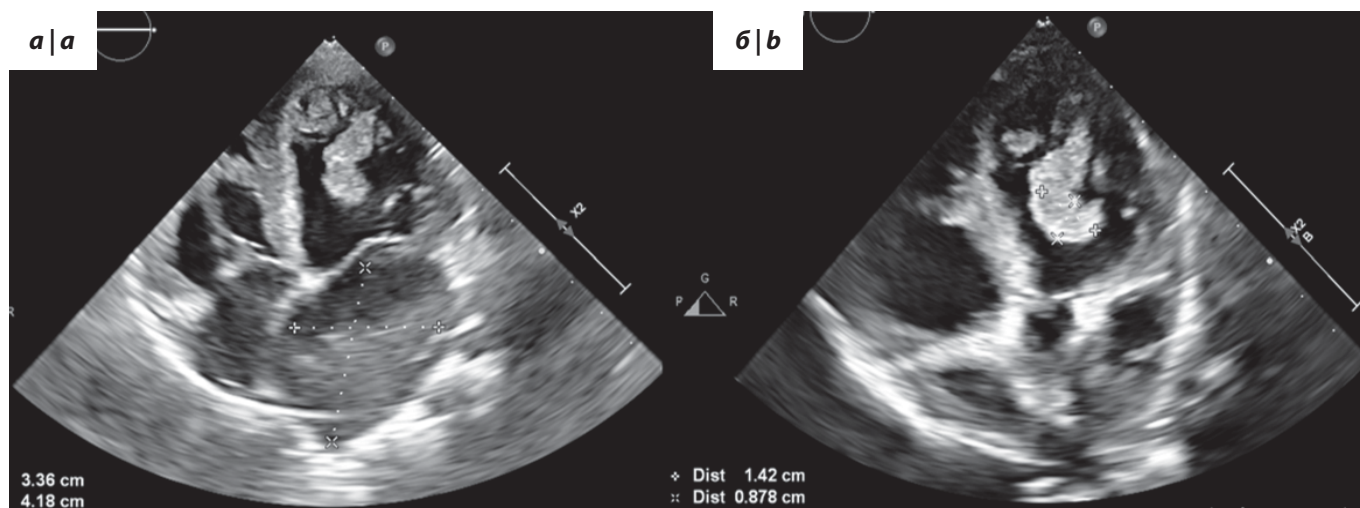


Рис. 4. Трансторакальная эхокардиография. Исследование в динамике.

a — апикальная четырёхкамерная позиция (A4C), отмечается увеличение размеров левого предсердия, в полости левого желудочка визуализируется фиксированный тромб; б — модифицированная апикальная пятикамерная позиция (A5C), отмечается увеличение размеров тромба, измерен фрагмент подвижной головки тромба.

Fig. 4. Transthoracic echocardiography. Follow-up survey.

a, Apical four-chamber view (A4C), an increase in the size of the left atrium is noted, a fixed thrombus is visualized in the LV cavity; b, Modified apical 5-chamber view (A5C), an increase in the size of the thrombus is noted, a fragment of the mobile thrombus head is measured.

Кроме того, в зоне слияния яремной и правой подключичной вен обнаружен рыхлый тромб (6,4×4,3×5 мм). Сократительная функция миокарда при этом снизилась (фракция выброса 21%). В связи с признаками массивного тромбоза начата пролонгированная инфузионная терапия нефракционированным гепарином с последующим переходом на пероральный приём варфарина, на фоне чего отмечено уменьшение размеров тромботических масс.

Проведён анализ полиморфизма генов системы гемостаза: обнаружены гетерозиготные варианты в трёх генах (*SERPINE1*, *MTHFR*, *MTRR*), которые в совокупности могут указывать на генетическую предрасположенность к снижению способности организма растворять тромбы и к повышению уровня гомоцистеина, что увеличивает общий риск тромбообразования.

Диагноз

Верификация диагноза выполнена поэтапно. На первом этапе проведено определение спектра аминокислот методом tandemной масс-спектрометрии и анализ органических кислот в моче методом газовой хроматографии. Параллельно, учитывая отягощённый семейный анамнез и характерные Блум-подобному синдрому фенотипические особенности, был инициирован второй этап — валидация ранее выявленного у родственников нуклеотидного варианта. Газовая хроматография отклонений не выявила. В результате определения спектра аминокислот выявлено незначимое увеличение концентрации 3-гидроксипальмитилкарнитина, малонилкарнитина и 3-гидроксипальмитилкарнитина.

С помощью технологии двунаправленного секвенирования по Сэнгеру выявлен патогенный гомозиготный вариант *c.2264_2265delinsT (p.G755Vfs*18)* в гене *TOP3A*. Молекулярно-генетическое исследование родителей пробанда не выполнено из-за отказа от предоставления биоматериала. Диагноз семейной формы Блум-подобного синдрома был верифицирован на основании комплексных данных: документально подтверждённого гомозиготного патогенного варианта у пробанда, характерного клинического фенотипа и отягощённого семейного анамнеза с идентичными клиническими проявлениями и смертельными исходами у двоюродных сибсов. Учитывая генез заболевания, инициирована метаболическая терапия левокарнитином в дозировке 50 мг/кг в сутки, Коэнзимом Q10 до 20 капель в сутки.

Динамика и исходы

В течение полутора месяцев на фоне комплексной терапии достигнута стабильная положительная динамика: нормализовался аппетит, улучшилась двигательная активность; удалось добиться полного купирования одышки и стабилизации сердечного ритма (89–95 уд./мин во сне, 104–110 уд./мин при бодрствовании), а также регресса отёчного синдрома. Пальпа-

торные размеры печени уменьшились до +2 см. Инструментальный контроль подтвердил положительные изменения: отмечено снижение давления в лёгочной артерии, уменьшение дилатации левых камер сердца и улучшение сократительной способности левого желудочка, улучшение диастолической функции. Зафиксировано также уменьшение выраженности регургитации на атриовентрикулярных клапанах и сокращение размеров внутрисердечных тромбов.

Обсуждение

Согласно данным мировой литературы, на сегодняшний день описано менее 50 пациентов с патогенными вариантами в гене *TOP3A*. Если кардиальные проявления при классическом синдроме Блума считаются относительно редкими [1, 2], то при *TOP3A*-обусловленной форме их значимость, по всей видимости, требует пересмотра. В оригинальном исследовании С.А. Martin и соавт. у 3 из 12 детей были признаки ДКМП: у одного ребёнка отмечалось тяжёлое течение, приведшее к летальному исходу в 10 лет, а его сибс с аналогичным фенотипом умер в 13 лет, в третьем случае была проведена трансплантация сердца. Описаны также случаи минимальных проявлений ДКМП у ребёнка и гипертрофической кардиомиопатии — у взрослого [2]. В работе W. Jiang и соавт. сообщается о сибсах с Блум-подобным синдромом, у одного из которых ДКМП была диагностирована в возрасте 6 лет 2 месяцев, а летальный исход на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности наступил спустя полгода; второй ребёнок умер через 2 месяца после установления диагноза в 5 лет 6 месяцев [9]. В исследованиях групп Т.Н. Nicholls и G. Primiano также встречаются упоминания о взрослых пациентах с нарушениями ритма сердца, потребовавшими имплантации электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибрилятора [7, 8].

Представленный нами клинический случай соответствует описанному ранее в литературе ДКМП при Блум-подобном синдроме с дебютом в раннем возрасте и тяжёлым, быстро прогрессирующим течением. Совокупность этих данных позволяет выдвинуть предположение, что кардиомиопатия может являться не второстепенным, а ведущим и прогностически наиболее значимым симптомом Блум-подобного синдрома.

Диагноз был установлен на основании выявления гомозиготной мутации *c.2264_2265delinsT* в гене *TOP3A* у пробанда с типичным фенотипом, что вместе с фатальными случаями ДКМП у двоюродных сибсов с идентичным генетическим вариантом подтверждает его патогенность [12]. Патогенез поражения сердца при дефекте *TOP3A*, вероятно, многофакторный. В качестве основной гипотезы рассматривается критическая роль митохондриальной дисфункции вследствие нарушения декатенации и сегрегации (мтДНК) [2–6, 8–10]. Возникающий энергетический дефицит

в высоко метаболически активном миокарде может служить первичным звеном, запускающим ремоделирование и систолическую дисфункцию. Принимая во внимание особенности патогенеза, а именно характерные для Блум-подобного синдрома развитие митохондриальной дисфункции, целесообразно назначение метаболической терапии (левокарнитин, Коэнзим Q10 и др.), которая, по данным литературы, может демонстрировать определённую эффективность у таких пациентов [13, 14], однако в терминальной стадии заболевания, как в представленном случае, её возможности крайне ограничены. Лечение кардиомиопатии в структуре митохондриальных болезней является симптоматическим и направлено на купирование проявлений хронической сердечной недостаточности. В данном случае стандартная схема терапии позволила добиться стабилизации симптомов хронической сердечной недостаточности.

Характерные для синдрома нарушения, такие как выраженная гипотрофия и дефицит нутритивного статуса [2, 9, 12], лабораторно подтверждённые инсулинорезистентность и иммунодефицит, повышающий риск инфекций, являются неблагоприятным фоном для развития осложнений.

Особого внимания заслуживают серьёзные тромбозомболические осложнения (множественные внутрисердечные и венозные тромбы), которые стали значимым отягчающим фактором в представленном

нами случае. Их развитие может быть связано как с застойной сердечной недостаточностью и гипокинезией камер сердца, так и с возможными, до конца не изученными нарушениями в системе гемостаза на фоне генетического дефекта.

Интересно, что в большинстве задокументированных случаев Блум-подобного синдрома, ассоциированного с *TOP3A*, включая наш, варианты локализованы именно в экзоне 18 [2, 7–9]. Это позволяет предположить, что данный участок кодирует критически важный функциональный домен белка. Хотя описаны и варианты в экзонах 3, 5 и 12, их роль и механизмы требуют дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжёлое течение ДКМП в детском возрасте способно выступать как доминирующий и жизнеугрожающий компонент *TOP3A*-ассоциированного Блум-подобного синдрома. Учитывая риск внезапного и агрессивного дебюта ДКМП, идентификация патогенных вариантов в гене *TOP3A* у детей с задержкой физического развития и характерным «птичьим» фенотипом приобретает важное значение для определения прогноза. Стратегии, направленные на улучшение исходов, должны включать не только раннюю диагностику, но и оценку эффективности метаболической терапии, а также соблюдение мультидисциплинарного подхода при ведении данной когорты пациентов.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- German J, Sanz MM, Ciocci S, et al. Syndrome-causing mutations of the BLM gene in persons in the Bloom's Syndrome Registry. *Hum Mutat.* 2007;28(8):743–753. doi: 10.1002/humu.20501
- Martin CA, Sarlós K, Logan CV, et al. Mutations in TOP3A cause a Bloom syndrome-like disorder. *Am J Human Genet.* 2018;103(3):456. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.08.012
- Wang Y, Lyu YL, Wang JC. Dual localization of human DNA topoisomerase III alpha to mitochondria and nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(19):12114–12119. doi: 10.1073/pnas.192449499
- Wang Y, Kaiser S, Martin-Gonzalez J, et al. Functional analysis of pathological mutations in DNA topoisomerase 3A. *Cell Rep.* 2025;44(6):115764. doi: 10.1016/j.celrep.2025.115764
- Saha LK, Pommier Y. TOP3A coupling with replication forks and repair of TOP3A cleavage complexes. *Cell Cycle.* 2024;23(2):115–130. doi: 10.1080/15384101.2024.2314440
- Menger KE, Chapman J, Díaz-Maldonado H, et al. Two type I topoisomerases maintain DNA topology in human mitochondria. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(19):11154–11174. doi: 10.1093/nar/gkac857
- Nicholls TJ, Nadalutti CA, Motori E, et al. Topoisomerase 3α is required for decatenation and segregation of human mtDNA. *Mol Cell.* 2018;69(1):9–23.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2017.11.033
- Primiano G, Torracio A, Verrigni D, et al. Novel TOP3A variant associated with mitochondrial disease: expanding the clinical spectrum of topoisomerase III alpha-related diseases. *Neurol Genet.* 2022;8(4):e200007. doi: 10.1212/NXG.0000000000200007
- Jiang W, Jia N, Guo C, et al. Predominant cellular mitochondrial dysfunction in the TOP3A gene-caused Bloom syndrome-like disorder. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(6):166106. doi: 10.1016/j.bbdis.2021.166106
- Erdinc D, Rodríguez-Luis A, Fassad MR, et al.; Genomics England Research Consortium. Pathological variants in TOP3A cause distinct disorders of mitochondrial and nuclear genome stability. *EMBO Mol Med.* 2023;15(5):e16775. doi: 10.15252/emmm.202216775
- Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2017;72(4):242–253. [Savostyanov KV, Namazova-Baranova LS, Basargina EN, et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(4):242–253]. doi: 10.15690/vramn872 EDN: ZFOURX
- Кострова И., Алиомарова П., Джамлодинова Э., и др. Блумоподобный синдром. Клинический случай. Материалы конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям с международным участием «Достижения науки в практику детского эндокринолога». Москва, 2021. [Kostrova I, Aliomarova P, Dzhamolodina E, et al. *Bloom-like syndrome. A clinical case.* In: Conference on Orphan and Pediatric Endocrine Diseases with International Involvement "Implementation of Scientific Achievements to the Practice of a Pediatric Endocrinologist". Moscow, 2021. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ISAPPE-2021-20
- Zong Y, Li H, Liao P, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):124. doi: 10.1038/s41392-024-01839-8
- Liu Y, Huang Y, Xu C, et al. Mitochondrial dysfunction and therapeutic perspectives in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):16053. doi: 10.3390/ijms232416053

Сведения об авторах

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

Гандаева Лейла Ахатовна, канд. мед. наук, ведущий 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

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

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

Савельев Олег Павлович, врач — анестезиолог-реаниматолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-7095-7972>, e-mail: savelev.op@nczd.ru

Сильнова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач ультразвуковой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-6367-6185>, e-mail: silnova.iv@nczd.ru

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

Басаргина Елена Николаевна, д-р 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

Савостьянов Кирилл Викторович, д-р биол. наук, начальник Медико-генетического центра, заведующий лабораторией 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

Yulia 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

Leila A. Gandaeva, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior 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

Iuliia I. Davydova, Junior Researcher, Medical Geneticist, 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

Oksana V. Globa, MD, Cand. Sci. (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

Oleg P. Savelev, Anesthesiologist-resuscitator National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0004-7095-7972>, e-mail: savelev.op@nczd.ru

Irina V. Silnova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Ultrasound Specialis, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0001-6367-6185>, e-mail: silnova.iv@nczd.ru

Alexander A. Pushkov, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher at the 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

Elena N. Basargina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Pediatric Cardiologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>, e-mail: basargina@nczd.ru

Kirill V. Savostyanov, Dr. Sci. (Biology), Head of the Medical Genetics Center, Head of the Laboratory of Medical Genomics, Professor at the Department of Pediatrics and Public Health, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, e-mail: 7443333@gmail.com