

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.127-009.51:616-
053.2-07:577.212.3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТАРГЕТНЫХ ПАНЕЛЕЙ ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Фетисова С. Г., Мельник О. В., Фомичева Ю. В.,
Сокольников П. С., Аббясова В. Г., Федорова О. В.,
Костарева А. А., Васичкина Е. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Фетисова Светлана Григорьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail elemax2009@mail.ru

Статья поступила в редакцию 18.12.2024
и принята к печати 26.01.2025

Резюме

Введение. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенной формой кардиомиопатии (КМП). Гипертрофия миокарда у детей ассоциирована с большой гетерогенной группой заболеваний с высокой представленностью несаркомерных причин. **Цель исследования:** сравнение диагностической информативности таргетных панелей для высокопроизводительного секвенирования (NGS) разной ширины охвата при генетической диагностике ГКМП у детей. **Материалы и методы.** Проведено молекулярное генетическое исследование с использованием двух таргетных панелей (172 и 39 генов) с оценкой их эффективности в дальнейшем. **Результаты.** Включено 53 ребенка с ГКМП с медианой возраста 10 [3,5; 14,0] лет. С применением большой кардиологической панели, содержащей 172 гена, обследовано 13 детей. Остальные 40 пациентов были обследованы с помощью таргетной панели на ГКМП, содержащей 39 генов, у 10 из них генетическая диагностика с применением данной панели оказалась неинформативной (25,0 %). У 35 (66,0 %) пациентов были выявлены патогенные и вероятно-патогенные варианты в различных генах. Информативность генетической диагностики в группе до 1 года составила 60,7 % против 69,2% в группе с дебютом в возрасте старше 1 года. **Заключение.** Целесообразно использование расширенной кардиопанели для NGS с целью генетической диагностики ГКМП у пациентов с дебютом заболевания на первом году жизни и небольших таргетных панелей на ГКМП — у пациентов с дебютом в более старшем возрасте.

Ключевые слова: высокопроизводительное секвенирование, генетическая диагностика, гипертрофическая кардиомиопатия, дети, кардиомиопатии, таргетные панели

Для цитирования: Фетисова С.Г., Мельник О.В., Фомичева Ю.В. и др. Сравнительная информативность применения различных таргетных панелей при генетической диагностике гипертрофической кардиомиопатии у детей. Трансляционная медицина. 2025; 12(1): 6-14. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-1-6-14. EDN: ZARDRC

COMPARATIVE INFORMATIVENESS OF VARIOUS TARGETED PANELS IN THE GENETIC DIAGNOSIS OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN

Svetlana G. Fetisova, Olesya V. Melnik, Yulia V. Fomicheva,
Polina S. Sokolnikova, Venera G. Abbyasova, Olga V. Fedorova,
Anna A. Kostareva, Elena S. Vasichkina

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Svetlana G. Fetisova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: elemax2009@mail.ru

Received 18 December 2024; accepted
26 January 2025

Abstract

Introduction. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common form of cardiomyopathy (CMP). Myocardial hypertrophy in children is associated with a large heterogeneous group of diseases with a high representation of non-sarcomeric causes. **Purpose.** The study compares diagnostic information from targeted next-generation sequencing (NGS) panels with different gene sets for HCM in children. **Materials and methods.** A molecular genetic study was conducted using two targeted panels (172 and 39 genes), followed by an assessment of their effectiveness. **Results.** The study included 53 children with HCM, the median age of which was 10 ± 3.5 ; 14.0 years. 13 children were examined using a large cardiac panel containing 172 genes. The remaining 40 patients were examined using a targeted panel for HCM containing 39 genes, while in 10 cases (25.0 %) genetic diagnostics was uninformative. Pathogenic and likely pathogenic variants in various genes were detected in 35 (66.0 %) patients. The informativeness of genetic diagnostics in the group of children under one year old was 60.7 %, in the group with onset at the age of over one year — 69.2 %. **Conclusion.** It is advisable to use an extended cardio panel for NGS for the purpose of genetic diagnosis of HCM in patients with the onset of the disease in the first year of life and small target panels for HCM in patients with the onset at an older age.

Key words: cardiomyopathies, children, genetic diagnosis, hypertrophic cardiomyopathy, next-generation sequencing, targeted panels

For citation Fetisova SG, Melnik OV, Fomicheva YuV, et al. Comparative informativeness of various targeted panels in the genetic diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in children. Translational Medicine. 2025; 12(1): 6-14. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-1-6-14. EDN: ZARDRC

Список сокращений: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, NGS — высокопроизводительное секвенирование нового поколения.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенной формой кардиомиопатии (КМП) у детей. Внезапная сердечная

смерть (ВСС) и прогрессирование до терминальной стадии застойной сердечной недостаточности являются основными причинами смерти в детском возрасте [1, 2]. Согласно недавним исследованиям, частота встречаемости патологии достигает 1:200 [3]. Гипертрофия миокарда у детей ассоциирована с большой гетерогенной группой заболеваний [4]. Помимо мутаций в саркомерных генах, вклад которых в развитие ГКМП у взрослых наиболее существенен, для ГКМП в педиатрической популяции

характерна высокая представленность несаркомерных причин, включая наследственные нарушения метаболизма, митохондриальные и нервно-мышечные заболевания [4, 5]. При первичной ГКМП наиболее частой причиной развития заболевания являются варианты в генах, кодирующих саркомерные белки (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TPM1*, *ACTC1*, *TNNI3*, *TTN*, *MYL2*), лидерами среди которых являются *MYH7* и *MYBPC3* [6, 7].

Высокопроизводительное секвенирование нового поколения в настоящее время широко распространено и прочно вошло в повседневную практику диагностики причин возникновения как семейных, так и спорадических генетических заболеваний, в том числе в кардиологии. При известном фенотипе наиболее популярным инструментом, отвечающим таким задачам, являются таргетные генетические панели, которые вкупе с существующими методами биоинформатического анализа позволяют определить вид мутации, ее местоположение в геноме пациента, функциональное действие, оценить патогенность и эффект на фенотип, а также прогноз пациента. В свою очередь генетическое тестирование при ГКМП имеет высокую диагностическую эффективность и, следовательно, клиническую ценность [8].

Цель исследования — сравнение диагностической информативности таргетных панелей для высокопроизводительного секвенирования (NGS) разной ширины охвата при генетической диагностике ГКМП у детей.

Материалы и методы

На базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России была проведена генетическая диагностика детям в возрасте от 0 до 18 лет включительно с диагнозом ГКМП. Основным критерием, определяющим направление биоматериала пациента на генетическое исследование, было наличие гипертрофии миокарда по данным эхокардиографического исследования, а именно толщина стенки левого желудочка (ЛЖ) в любом сегменте в конце диастолы, превышающая 2,0 стандартных отклонения ($> 2,0$ z-score) от принятых норм для данного пола, возраста и веса (или площади поверхности тела). У законных представителей всех включенных в исследование пациентов было получено информированное согласие. Для выявления генетических вариантов, ассоциированных с развитием ГКМП, применялся метод секвенирования нового поколения с целевым обогащением на приборе Illumina MiSeq. Дизайн панели генов был разработан и успешно использован ранее для поиска генетических вариантов, ведущих к разви-

тию кардиомиопатий. На первом этапе исследований использовалась панель, включающая 172 гена (*ABCC9*, *ACADVL*, *ACTA1*, *ACTC1*, *ACTN2*, *ACVR2B*, *AGK*, *AKAP9*, *ALPK3*, *ANK2*, *ANKRD1*, *ANO5*, *BAG3*, *BRAF*, *CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *CALR3*, *CASQ2*, *CAV3*, *CBL*, *CDH2*, *CMYA5*, *CRELD1*, *CRYAB*, *CSRP3*, *CTNNA3*, *DES*, *DMD*, *DMPK*, *DNAAF1*, *DNAAF3*, *DPP6*, *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *DTNA*, *DYSF*, *EMD*, *EYA4*, *FHL1*, *FHL2*, *FHOD3*, *FKRP*, *FKTN*, *FLNA*, *FLNC*, *FXN*, *GAA*, *GATA4*, *GATA5*, *GATA6*, *GATAD1*, *GDF1*, *GJA5*, *GLA*, *GPD1L*, *HAND1*, *HCN4*, *HFE*, *HRAS*, *ILK*, *ISPD*, *JPH2*, *JUP*, *KCNA5*, *KCND3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE3*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNJ8*, *KCNQ1*, *KRAS*, *LAMA4*, *LAMP2*, *LDB3*, *LEFTY2*, *LMNA*, *LMOD3*, *LRRC10*, *LZTR1*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MIB1*, *MMP21*, *MRAS*, *MYBPC3*, *MYBPHL*, *MYH6*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *MYL4*, *MYLK2*, *MYOF*, *MYOM1*, *MYOT*, *MYOZ2*, *MYPN*, *NEBL*, *NEXN*, *NF1*, *NKX2-5*, *NKX2-6*, *NPPA*, *NRAS*, *NUP155*, *PDLIM3*, *PKD1L1*, *PKP2*, *PLEC*, *PLEKHM2*, *PLN*, *PPA2*, *PPP1CB*, *PRDM16*, *PRKAG2*, *PSEN1*, *PSEN2*, *PTPN11*, *RAF1*, *RANGRF*, *RBM20*, *RIT1*, *RRAS*, *RYSR2*, *SALL4*, *SCN10A*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN4B*, *SCN5A*, *SCNN1G*, *SDHA*, *SGCD*, *SHOC2*, *SLMAP*, *SNTA1*, *SOS1*, *SOS2*, *SPEG*, *SPRED1*, *SYNE1*, *SYNM*, *SYNPO2L*, *TAZ*, *TBX20*, *TBX5*, *TCAP*, *TECRL*, *TGFB3*, *TMEM43*, *TMPO*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNI3K*, *TNNT2*, *TPM1*, *TRDN*, *TRPM4*, *TTN*, *TTR*, *VCL*, *ZIC3*), ассоциированных с генетически обусловленными сердечно-сосудистыми заболеваниями и скелетными миопатиями с признаками поражения миокарда. После 2022 года исследования осуществлялись с использованием панели из 39 генов, преимущественно ассоциированных с развитием как первичной ГКМП, так и фенотипов ГКМП (например, болезнь Фабри, РАСопатии), при которых гипертрофия миокарда выступает в качестве одного из симптомов синдрома комплекса (*ACTC1*, *ACTN2*, *ALPK3*, *BAG3*, *BRAF*, *CBL*, *CSRP3*, *FHL2*, *FHOD3*, *FLNC*, *FXN*, *GLA*, *HRAS*, *KRAS*, *LAMP2*, *LDB3*, *LZTR1*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *MYLK2*, *MYOM1*, *MYPN*, *NF1*, *NRAS*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *RAF1*, *SHOC2*, *SOS1*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TRIM63*, *TTR*). Для подготовки библиотек был использован метод целевого обогащения, основанный на ультразвуковом фрагментировании и последующей гибридизации (SureSelectXT). Фрагментирование ДНК пациентов производилось при помощи прибора Bioruptor Plus до целевой длины 150 п.о., полученные фрагменты использовались для подготовки библиотек. После первичного анализа библиотек на приборе Illumina MiSeq данные об-

рабатывались при помощи биоинформатических программ BWA-MEM, Picard, GATK, Annotator. Для определения эффекта выявленного варианта использовались предсказательные программы *in silico*, такие как SIFT, PolyPhen, FATHM, CADD, MutationTaster. Все обнаруженные генетические варианты в дальнейшем были подтверждены методом секвенирования по Сэнгеру. Для определения степени патогенности детектированных вариантов использовались рекомендации American College of Medical Genetics (ACMG) [9]. Генетические варианты с патогенным и вероятно-патогенным статусом трактовались этиологически значимыми.

Данные описательной статистики представлены медианой *Me* и интерквартильным размахом, учитывая ранее выявленное ненормальное распределение данных в нашем исследовании.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 53 ребенка с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии (КМП) от 0 до 18 лет, медиана возраста на момент исследования 10 [3,5; 14,0] лет, среди них 32 (60,4 %) мальчика. Тринадцать детей было обследовано с применением большой кардиологической панели, содержащей 172 гена, только в одном случае генетическая диагностика оказалась неинформативной (7,7 %). Остальные 40 пациентов были обследованы с применением таргетной панели на ГКМП, содержащей 39 генов; у 10 из них генетическая диагностика на основе данной панели оказалась неинформативной (25,0 %). У 35 (66,0 %) пациентов были выявлены патогенные и вероятно-патогенные варианты в различных генах, спектр которых представлен в таблице 1. При этом у двух детей одновременно было детектировано по две мутации.

Как видно из таблицы 1, среди 35 пациентов, имеющих патогенные и вероятно-патогенные варианты, у 22 детей были обнаружены причинные мутации в генах, кодирующих белки филаментов саркомера, что составляет почти 63,0 %. При этом частота детекции мутаций в *MYH7* в 2 раза превышала таковую в гене *MYBPC3*. Это было ожидаемо с учетом литературных данных, свидетельствующих о доминировании *MYH7*-ассоциированной ГКМП в детском возрасте и увеличении с возрастом доли пациентов с вариантами в *MYBPC3* [10]. Другие этиологически значимые варианты были представлены мутациями в генах RAS-MAPK сигнального пути (37,1 %).

По нашим данным, общий процент диагностической информативности генетического тестирования у обследованных детей вне зависимости от возраста дебюта заболевания оказался выше

по сравнению с ранее опубликованными литературными данными в смешанной гетерогенной по возрастному составу выборке [11–14]. Для ГКМП у детей влияние вторичных модифицирующих факторов, которые могут привести к гипертрофии миокарда ЛЖ (например, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром), значительно меньше [15]. Следовательно, вероятность исключительно генетической природы патологии значительно выше. Кроме того, уровень нашего учреждения как федерального центра способствует кумуляции более сложных и тяжелых пациентов из разных регионов с большей вероятностью генетически обусловленной патологии, чем в общей популяции.

Для ГКМП характерно 3 возрастных пика дебюта заболевания: два из них приходятся на периоды активного роста детей — 1 год жизни и подростковый период, третий же период приходится на возраст старше 50 лет [10]. Вместе с тем известно, что летальность у детей с дебютом заболевания на первом году жизни является относительно высокой и сопоставима с показателями смертности у детей с врожденными пороками сердца [5, 16, 17].

Первичный анализ наших данных показал, что средний возраст дебюта ГКМП составил 4 [0,03; 9,00] года, при этом у 28 (52,8 %) пациентов он пришелся на первый год жизни.

В зависимости от возраста постановки диагноза ГКМП, среди обследованных пациентов нами было выделено 2 группы: пациенты с дебютом ГКМП в возрасте до 1 года ($N = 28$) и пациенты с дебютом ГКМП в возрасте 1–18 лет ($N = 25$). Характеристика групп представлена в таблице 2.

Данные таблицы 2 наглядно демонстрируют сопоставимость групп по гендерному составу, применению разных панелей для NGS-диагностики, а также значимые различия в доле причинных саркомерных вариантов и вариантов в генах RAS-MAPK сигнального пути в этиологической структуре ГКМП в обеих группах. Так, в группе с дебютом до 1 года процент саркомерных находок составил 28,57 % ($N = 8$) против 56,0 % ($N = 14$) в группе с дебютом в возрасте старше 1 года, при этом в обеих группах доминировали находки в гене, кодирующем тяжелую цепь β -миозина (*MYH7*). И, напротив, доля выявленных вариантов в генах RAS-MAPK сигнального пути была в 2 раза выше в группе детей с дебютом заболевания в младенческом возрасте (32,15 % против 16,0 % в группе с дебютом ГКМП в возрасте старше 1 года). Эти цифры отражают данные N. A. Marston и соавторов (2021) о процентном соотношении саркомерных и несаркомерных вари-

Таблица 1. Спектр генетических находок у обследованной когорты пациентов

Table 1. Spectrum of genetic findings in the examined cohort of patients

Ген	N = 53 чел.	%
<i>MYH7</i>	14	26,4
<i>MYPBC3</i>	7	13,2
<i>TPM1</i>	1	1,9
<i>PTPN11 + TNNT2</i>	1	1,9
<i>BRAF + MYH6</i>	1	1,9
<i>PTPN11</i>	4	7,5
<i>RAF1</i>	4	7,5
<i>BRAF</i>	2	3,8
<i>LZTR1</i>	1	1,9
<i>VUS</i>	7	13,2
Без находок	11	20,8

Таблица 2. Характеристика групп пациентов с дебютом ГКМП в возрасте до 1 года и в возрасте 1–18 лет

Table 2. Characteristics of patient groups with HCM onset at under 1 year of age and between 1–18 years of age

	Группа детей с дебютом ГКМП в возрасте до 1 года, чел. N = 28	Группа детей с дебютом ГКМП после 1 года жизни, чел. N = 25
Гендерный состав:		
Мальчики	17 (60,7 %)	15 (60,0 %)
Девочки	11 (39,3 %)	10 (40,0 %)
Применяемая панель для генетической диагностики:		
39 генов	21 (75,0 %)	19 (76,0 %)
172 гена	7 (25,0 %)	6 (24,0 %)
Генетические находки:		
<i>MYH7</i>	5 (17,86 %)	9 (36,0 %)
<i>MYPBC3</i>	3 (10,71 %)	4 (16,0 %)
<i>TPM1</i>	-	1 (4,0 %)
<i>PTPN11 + TNNT2</i>	1 (3,57 %)	-
<i>BRAF + MYH6</i>	-	1 (4,0 %)
<i>PTPN11</i>	1 (3,57 %)	3 (12,0 %)
<i>RAF1</i>	4 (14,3 %)	-
<i>BRAF</i>	2 (7,14 %)	-
<i>LZTR1</i>	1 (3,57 %)	-
<i>VUS</i>	2 (7,14 %)	5 (20,0 %)
Без находок	9 (32,14 %) * 8 из 9 были тестированы на панели 39 генов	2 (8,0 %) * были тестированы на панели 39 генов

антов у генотип-положительных пациентов в разных возрастных группах [10].

Информативность генетической диагностики в группе до 1 года составила 60,7 % против 69,2 % в группе с дебютом в возрасте старше 1 года. У трети обследованных детей с дебютом ГКМП до 1 года результат генетического тестирования был отрицательным при применении генетической панели 39 генов. Это может свидетельствовать об отсутствии генов интереса в этой панели ввиду большой представленности синдромальных форм ГКМП в указанной возрастной группе. Наши данные позволяют говорить о целесообразности использования расширенной кардиопанели для NGS с целью генетической диагностики природы ГКМП у пациентов с дебютом заболевания на первом году жизни и обоснованности применения небольших таргетных панелей на гипертрофическую ГКМП у пациентов с дебютом в детском возрасте и старше. Следует отметить, что, по результатам наблюдения, летальный исход был у 5 (9,4 %) детей, в среднем в 2 года жизни [0,3; 12]. У всех 5 пациентов дебют заболевания пришелся на 1 год жизни, при этом одна из пациенток имела смешанный характер этиологии ГКМП (*PTPN11* + *TNNT2*). Наиболее вероятно, тяжесть течения заболевания у данной пациентки в большей степени обусловлена патогенным вариантом в гене *RAS-MAPK* сигнального пути (*PTPN11*), несмотря на одновременное обнаружение вероятно-патогенного варианта в гене саркомера (*TNNT2*). Основной этиологической причиной гипертрофии миокарда являлись: у 2 — РАСопатии, у 2 — саркомерные причины, у 1 пациента мутаций обнаружено не было. Трое пациентов погибли от декомпенсации сердечной недостаточности, один пациент — от фатальных желудочковых нарушений ритма, один пациент с мутацией в гене *MYH7* — от острого отторжения трансплантата в возрасте 20 лет.

По данным ряда авторов дебют ГКМП на 1 году является прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания с более высокой смертностью в течение первого года жизни [16, 17]. Однако при пересечении пациентами возрастного рубежа в 1 год жизни, прогноз для дальнейшего течения заболевания был более благоприятным [17]. Надо отметить, что, как и в нашей работе, когорты в ранее проведенных исследованиях включали довольно высокую долю пациентов с РАСопатиями [5, 16–18].

В нашем арсенале не было кардиопанели на ГКМП с меньшим чем 39 количеством генов. Поэтому для сравнения диагностической информативности различных по охвату генов панелей для

NGS мы прибегли к доступным нам литературным данным. Так, в работе М. Сессони и коллег (2016) проведен сравнительный анализ таргетного секвенирования по Сэнгеру целевых генов и NGS-диагностики ГКМП с помощью панели из 19 генов [19]. Было показано, что 15 из 19 пациентов, подвергшихся NGS-диагностике, имели патогенные и вероятно-патогенные варианты в генах интереса. В выборку вошли пациенты от 0 до 70+ лет, однако, стратификации по возрасту не проводилось. Вместе с тем, среди 15 генотип-положительных пациентов четверо были с дебютом ГКМП в детском возрасте (возраст дебюта — 1 год, 6, 12 и 17 лет), то есть подавляющее большинство когорты пациентов, подвергшихся NGS-диагностике, было представлено лицами с дебютом заболевания во взрослом возрасте. Таким образом, в этой работе и NGS-диагностика с использованием таргетной панели из 19 генов хоть и составила 79 %, тем не менее, применима эта цифра преимущественно к взрослым пациентам. Численность выборки как в нашей работе, так и в исследовании М. Сессони и соавторов (2016) не может обладать доказательностью, однако, отражает следующую тенденцию: чем раньше происходит дебют гипертрофии миокарда, тем выше вероятность фенокопий ГКМП и шире спектр генов интереса [19]. Тем самым, возможно применение различных по широте генетических панелей для NGS-диагностики в зависимости от возраста дебюта заболевания.

S. Rubattu и коллеги (2016) показали диагностическую эффективность панели на ГКМП, содержащей 17 генов (14 саркомерных и 3 несаркомерных), в 54,3 % [11]. При этом отмечали более высокий уровень обнаружения этиологически значимых генетических вариантов у пациентов с ранним дебютом (≤ 25 лет) и семейным анамнезом ГКМП. Авторы подчеркивают, что возраст при постановке диагноза ГКМП является мощным предиктором положительного генетического тестирования [19].

Несмотря на то, что есть данные о незначительном росте эффективности диагностики при увеличении количества анализируемых генов у саркомер-негативных пациентов [20], ряд авторов отмечает обоснованность и необходимость включения ассоциированных с РАСопатиями генов в мультигенные панели кардиомиопатий в целях повышения диагностической эффективности генетического исследования у лиц с ГКМП [21–23]. Особенно это важно у детей с ранним дебютом заболевания и изолированной гипертрофией миокарда, а также у пациентов с поздним началом ГКМП, поскольку нельзя исключать мозаицизм и дефекты клинической диагностики экстракар-

диальной микросимптоматики РАСопатий [24]. О. Seyhan-Birsoy и соавторы (2018) подчеркивают роль 3 генов RAS-MAPK сигнального пути (*RAF1*, *RIT1* и *PTPN11*), мутации в которых обуславливают изолированную гипертрофию левого желудочка без признаков поражения других систем и органов [25].

Заключение

Генетическое тестирование при ГКМП рекомендовано и прописано в клинических рекомендациях ведения пациентов с ГКМП как в нашей стране, так и за рубежом. Это продиктовано необходимостью понимания генетической природы заболевания, что является фундаментальным моментом для индивидуального подхода к ведению пациента, выбору терапии, определению тяжести течения и прогноза, а также для своевременного выявления

генотип-положительных родственников, с целью кардиологического динамического их наблюдения ввиду потенциальной угрозы развития ГКМП.

Использование расширенной кардиопанели для NGS с целью генетической диагностики ГКМП у пациентов с дебютом заболевания на первом году жизни и небольших таргетных панелей на ГКМП у пациентов с дебютом в старшем возрасте кажется целесообразным исходя из наших данных, в связи с возрастающей значимостью саркомерных причин ГКМП в более старшем возрасте.

Основываясь на своем опыте и литературных данных, мы предложили алгоритм дифференцированного подхода к использованию таргетных панелей для NGS-диагностики ГКМП в зависимости от возраста дебюта заболевания и сведений об этиологической структуре ГКМП в возрастном аспекте (схема 1).



Схема 1. Дифференцированный подход к выбору таргетных панелей для NGS-диагностики ГКМП в зависимости от возраста дебюта заболевания и данных об этиологической структуре ГКМП в возрастном аспекте

Scheme 1. Differentiated approach to selecting targeted panels for NGS diagnostics of HCM based on the age of disease onset and etiological structure data of HCM in age-related aspects

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503–3626. DOI:10.1093/eurheartj/ehad194.
2. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet*. 2013;382(9908):1889–1897. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61685-2.
3. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249–54. DOI:10.1016/j.jacc.2015.01.019.
4. Stegeman R, Paauw ND, de Graaf R, et al. The etiology of cardiac hypertrophy in infants. *Sci Rep*. 2021;11(1):10626.
5. Chan W, Yang S, Wang J, et al. Clinical characteristics and survival of children with hypertrophic cardiomyopathy in China: A multicentre retrospective cohort study. *EclinicalMedicine*. 2022;49:101466.
6. Núñez L, Gimeno-Blanes JR, Rodríguez-García MI, et al. Somatic MYH7, MYBPC3, TPM1, TNNT2 and TNNI3 mutations in sporadic hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2013;77(9):2358–65. DOI: 10.1253/circj.cj-13-0294.
7. Allouba M, Walsh R, Afify A, et al. Ethnicity, consanguinity, and genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2023 Dec 21;44(48):5146–5158.
8. Vogiatzi G, Lazaros G, Oikonomou E, et al. Role of genetic testing in cardiomyopathies: a primer for cardiologists. *World J Cardiol*. 2022 ;26 14(1):29–39.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. DOI:10.1038/gim.2015.30.
10. Marston NA, Han L, Olivotto I, et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2021;42(20):1988–1996. DOI:10.1093/eurheartj/ehab148.
11. Rubattu S, Bozzao C, Pennacchini E, et al. A next-generation sequencing approach to identify gene mutations in early- and late-onset hypertrophic cardiomyopathy patients of an Italian cohort. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1239. DOI:10.3390/ijms17081239.
12. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med*. 2015;17(11):880–8. DOI:10.1038/gim.2014.205.
13. Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, et al. Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives. *Hum Mutat*. 2009;30(3):363–370. DOI:10.1002/humu.20862.
14. Erdmann J, Daehmlow S, Wischke S, et al. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated consecutive patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2003;64:339–349.
15. Lorenzini M, Norrish G, Field E, et al. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 4;76(5):550–559. DOI:10.1016/j.jacc.2020.06.011.
16. Alexander PMA, Nugent AW, Daubeney PEF, et al. On behalf of the National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Long-term outcomes of hypertrophic cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study. *Circulation*. 2018;138:29–36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028895.
17. Norrish G, Field E, McLeod K, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J*. 2019;40:986–993. DOI:10.1093/eurheartj/ehy798.
18. Boleti O, Norrish G, Field E, et al. Natural history and outcomes in paediatric RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2024;11(2):923–936. DOI:10.1002/ehf2.14637.
19. Cecconi M, Parodi MI, Formisano F, et al. Targeted next-generation sequencing helps to decipher the genetic and phenotypic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Mol Med*. 2016;38(4):1111–24. DOI:10.3892/ijmm.2016.2732.
20. Thomson KL, Ormondroyd E, Harper AR, et al. Analysis of 51 proposed hypertrophic cardiomyopathy genes from genome sequencing data in sarcomere negative cases has negligible diagnostic yield. *Genet Med*. 2019;21(7):1576–84. DOI:10.1038/s41436-018-0375-z.
21. Aljeaid D, Sanchez AI, Wakefield E, et al. Prevalence of pathogenic and likely pathogenic variants in the RASopathy genes in patients who have had panel testing for cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. 2019;179(4):608–14. DOI:10.1002/ajmg.a.61072.
22. Hathaway J, Krista Heliö K, Saarinen I, et al. Diagnostic yield of genetic testing in a heterogeneous cohort of 1376 HCM patients. *BMC Cardiovascular Disorders*. (2021) 21:126doi: 10.1186/s12872-021-01927-5
23. Teekakirikul P, Zhu W, Huang HC, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules*. 2019;9(12):878. DOI:10.3390/biom9120878.

24. Ceyhan-Birsoy O, Miatkowski MM, Hynes E, et al. NGS testing for cardiomyopathy: utility of adding RASopathy-associated genes. *Hum Mutat.* 2018;39(7):954–8. DOI:10.1002/humu.2.

25. Gal DB, Morales A, Rojahn S, et al. Comprehensive Genetic Testing for Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy Reveals Clinical Management Opportunities and Syndromic Conditions. *Pediatr Cardiol.* 2022;43(3):616–623. DOI:10.1007/s00246-021-02764-1.

Информация об авторах:

Фетисова Светлана Григорьевна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мельник Олеся Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ молекулярно-клеточного моделирования и генной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фомичева Юлия Васильевна, врач — лабораторный генетик центральной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сокольников Полина Сергеевна, врач — лабораторный генетик центральной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Аббясова Венера Газизьяновна, врач — детский кардиолог консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Федорова Ольга Викторовна, руководитель Группы поддержки грантовых конкурсов Управления научными исследованиями ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Svetlana G. Fetisova, Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine; Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Olesya V. Melnik, candidate of medical sciences, Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Cellular Modeling and Gene Therapy, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Yulia V. Fomicheva, laboratory geneticist, Almazov National Medical Research Centre;

Polina S. Sokolnikova, laboratory geneticist, Almazov National Medical Research Centre;

Venera G. Abbyasova, pediatric cardiologist at the consultative and diagnostic center of the Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Fedorova, head of the Grant Competition Support Group of the Scientific Research Department of the Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Elena S. Vasichkina, PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.