

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ КАРДИОМИОПАТИЙ НА ФОНЕ УКОРАЧИВАЮЩИХ ВАРИАНТОВ В ГЕНЕ *TTN*: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Вахрушев Ю. А., Андреева С. Е., Гудкова А. Я., Ковальчук Т. С.,
Алексеева Д. Ю., Ходот А. А., Васичкина Е. С., Язневич О. О.,
Борцова М. А., Костарева А. А.

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

Контактная информация:
Вахрушев Юрий Алексеевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: thevakhr@gmail.com

Статья поступила в редакцию 17.07.2023
и принята к печати 08.11.2023.

Резюме

Актуальность. На сегодняшний день доказано влияние генетических вариантов в гене тайтина на развитие всех типов кардиомиопатий, и в первую очередь это относится к *TTNtv*, однако высокая частота данных вариантов в контрольной популяции (1–3 %) значительно усложняет определение патогенности выявляемых вариантов. Кроме того, в силу значимой популяционной частоты (1–3 %) у пациентов с КМП варианты в гене тайтина зачастую сочетаются с причинными вариантами в других генах и, таким образом, могут выступать в качестве модификаторов клинического течения заболевания и ремоделирования миокарда. **Цель исследования.** Изучить влияние укорачивающих вариантов в гене тайтина на клиническое течение кардиомиопатий. **Материалы и методы.** В данной статье рассмотрены три клинических случая пациентов с диагнозом КМП и трансформацией клинического фенотипа. Для проведения генетического обследования было использовано секвенирование нового поколения с применением целевой кардиопанели для проверки 108 генов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий, а также секвенирование по Сэнгеру для исключения ложноположительных результатов. **Результаты.** При генетическом обследовании у рассматриваемых пациентов были выявлены генетические варианты в гене тайтина, приводившие к синтезу укороченного белка: во всех случаях причиной этого были делеции со сдвигом рамки считывания, располагавшиеся в экзонах с уровнем PSI (процент сплайсинга) 100 %. Согласно классификации патогенности Американского колледжа медицинской генетики и геномики, два генетических варианта классифицируются как патогенные, один — как вероятно патогенный. Наличие данных генетических вариантов, вероятно, было ассоциировано с нетипичной клинической картиной заболевания и определяло сложную трансформацию фенотипа кардиомиопатий. **Заключение.** Тайтин является важным компонентом, определяющим механическую чувствительность и механотрансдукцию миокарда. Укорачивающие варианты в гене *TTN* могут выступать в качестве модификаторов ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, некомпактный миокард, рестриктивная кардиомиопатия, тайтин, укорачивающие генетические варианты.

Для цитирования: Вахрушев Ю.А., Андреева С.Е., Гудкова А.Я., Ковальчук Т.С., Алексеева Д.Ю., Ходот А.А., Васичкина Е.С., Язневич О.О., Борцова М.А., Костарева А.А. Особенности клинического течения кардиомиопатий на фоне укорачивающих вариантов в гене *TTN*: обзор литературы и анализ клинических случаев. Трансляционная медицина. 2023;10(5):430-448. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-5-430-448. EDN: KDPSIU

FEATURES OF THE APPEARANCE OF CLINICAL CARDIOMYOPATHIES AGAINST THE BACKGROUND OF TRUNCATING VARIANTS IN THE *TTN* GENE: A REVIEW OF THE LITERATURE AND AN ANALYSIS OF THE APPEARANCE

Yuri A. Vakhrushev, Sofia Ye. Andreeva, Alexandra Ya. Gudkova, Tatiana S. Kovalchuk, Daria Yu. Alekseeva, Anna A. Khodot, Elena S. Vasichkina, Oksana O. Yaznevich, Maria A. Borcova, Anna A. Kostareva

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yuri A. Vakhrushev,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: vakhrushev_yua@almazovcentre.ru;

Received 17 July 2023; accepted 8 November 2023.

Abstract

Background. To date, the influence of genetic variants in the titin gene on the development of all types of cardiomyopathies has been proven, and this primarily applies to TTNtv, however, the high frequency of these variants in the control population (1–3 %) significantly complicates the determination of the pathogenicity of the detected variants. In addition, due to a significant population frequency (1–3 %) in patients with CMP, variants in the titin gene are often combined with causal variants in other genes, and thus can act as modifiers of the clinical course of the disease and myocardial remodeling. **Objective.** To study the effect of shortening variants in the titin gene on the clinical course of cardiomyopathies in the presence of causative variants in other genes or etiological factors of the disease. **Design and methods.** This article will consider three clinical cases of patients diagnosed with CMP who were treated at the Almazov National Medical Research Center. To conduct a genetic examination, next generation sequencing was used with a target cardiopanel to check 108 genes associated with the development of cardiomyopathies, as well as Sanger sequencing to exclude false positive results. **Results.** During a genetic examination of the studied patients, identified genetic variants in the titin gene led to the synthesis of a truncated protein: in all cases, the reason for this was frameshift deletions located in exons with a PSI (Percent *Spliced-In*) level of 100%. According to the American College of Medical Genetics and Genomics pathogenicity classification, two genetic variants are classified as pathogenic and one is classified as probably pathogenic. **Conclusion.** In these patients, we found shortening variants (frameshift deletions) in the titin gene, which acted as modifiers of myocardial remodeling.

Key words: dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, noncompaction cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, titin.

For citation: Vakhrushev YuA, Andreeva SE, Gudkova AY, Kovalchuk TS, Alekseeva DY, Khodot AA, Vasichkina ES, Yaznevich OO, Borcova MA, Kostareva AA. Features of the appearance of clinical cardiomyopathies against the background of truncating variants in the *ttn* gene: a review of the literature and an analysis of the appearance. *Translyatsionnaya meditsina*= *Translational Medicine*. 2023;10(5):430-448. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-5-430-448. EDN: KDPSIU

Список сокращений: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Кардиомиопатии (КМП) в течение длительного времени оставались наименее изученными заболеваниями сердечно-сосудистой системы с точки зрения этиологии. Создание полуавтоматической технологии секвенирования по Сэнгеру, а затем и технологии высокопроцессивного секвенирования позволило идентифицировать широкий спектр генов, ответственных за развитие данной патологии. В основе развития генетически обусловленных КМП наиболее часто лежат дефекты генов, кодирующих белки различных внутриклеточных структур кардиомиоцитов, таких как компоненты клеточной мембраны и цитоскелета, а также белки ионных каналов, вставочных дисков и сократительные и структурные белки саркомера. К последним относится ген тайтина (*TTN*), кодируемый им белок тайтин обеспечивает пассивную жесткость саркомера, его механочувствительность и механотрансдукцию, организацию саркомера в процессе эмбрионального развития и ряд других функций [1, 2]. Тайтин является самым большим белком в организме человека, имеющим массу около 3,8 МДа и состоящим из 30 тыс. аминокислотных остатков. Именно с огромными размерами этого гена и, соответственно, молекулы кодируемого им белка долгое время были связаны технические сложности его изучения.

Как и большинство генов в человеческом организме, ген тайтина подвержен альтернативному сплайсингу, позволяющему синтезировать различные мышечно-специфические изоформы данной молекулы. В миокарде тайтин представлен в основном двумя изоформами: более короткой и более жесткой N2B-изоформой (3 МДа) и более длинной и менее жесткой N2BA-изоформой (3,2–3,7 МДа) [3]. В здоровом миокарде взрослого человека соотношение экспрессии данных изоформ составляет 35 % N2BA к 65 % N2B. При этом правые отделы сердца экспрессируют большее количество N2BA, чем левые, а предсердия содержат больше N2BA, чем желудочки. Помимо сердечных изоформ, в организме человека присутствуют различные специфичные варианты скелетно-мышечной изоформы N2A (3,3–3,7 МДа), а также три взаимоисключающие изоформы, содержащие

уникальные иммуноглобулиновые домены, локализованные в определенных экзонах: *povex-1* (экзон 45), *povex-2* (экзон 46) и *povex-3* (экзон 48) [4]. Матричная РНК изоформы *povex-3* отличается от других наличием стоп-кодона и полиА-хвоста, что определяет ее малый размер (700 кДа). В миокарде данная изоформа формирует комплекс с белком обскурином, локализующимся в области Z-диска, обеспечивающим регуляцию Ca^{2+} , а также гуанозинтрифосфат- и SH3-ассоциированных миофибриллярных сигнальных путей [4].

При различных заболеваниях и патологических состояниях сердечно-сосудистой системы соотношение изоформ тайтина в кардиомиоцитах изменяется. Так, при эксцентрическом ремоделировании сердца с развитием систолической дисфункции происходит относительное увеличение экспрессии N2BA-изоформы, что, в свою очередь, приводит к снижению пассивной жесткости и повышению комплаентности миокарда. Напротив, при концентрическом ремоделировании миокарда (например, при компенсаторной гипертрофии или развитии диастолической дисфункции) происходит относительное увеличение экспрессии N2B-изоформы, приводящее, соответственно, к увеличению пассивной жесткости. Кроме того, при различных патологических процессах, таких как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) или дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), наблюдается снижение интактных изоформ тайтина вплоть до их полного отсутствия [5].

Основными механизмами регуляции экспрессии различных изоформ тайтина являются механизм альтернативного сплайсинга и фосфорилирование. Основным белком, определяющим сплайсинг гена *TTN*, является белок RBM20, который также регулирует сплайсинг порядка тридцати других генов в кардиомиоцитах (*CAMK2D*, *LDB3*, *DTNA*, *TPM1*, *KCNIP2* и др.) [6]. Так, RBM20 положительно влияет на экспрессию N2B-изоформы, а патогенные варианты в его гене (*RBM20*) приводят к сдвигу экспрессии тайтина в сторону менее жесткой изоформы N2BA, что обуславливает развитие ДКМП [7].

Существуют четыре типа патогенных генетических вариантов, приводящих к потере функции белка. К ним относятся нонсенс-мутации, мутации в сайте сплайсинга, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания, а также замены в старт-кодоне [4]. Все они приводят к синтезу неполного белка и, как следствие, гаплонедостаточности. В случае с тайтином данные варианты называются укорачивающимися (*titin truncated variants*; *TTNtv*). При этом данные варианты зачастую не являются патогенными и встречаются в общей популяции с частотой в диапазоне от 1 до 3 % [8]. Степень патогенности

укорачивающих вариантов напрямую связана с их локализацией: присутствие *TTNtv* в экзонах с низким уровнем представленности в молекуле тайтина, как правило, не приводит к развитию КМП или миопатии, и, напротив, расположение *TTNtv* в конститутивных экзонах, присутствующих во всех изоформах тайтина, особенно в А-зоне, приводит к развитию соответствующих патологий [9]. Именно *TTNtv* наиболее часто ассоциированы с развитием ДКМП и некомпактного миокарда левого желудочка (ЛЖ) [10], а также различных миопатий [11, 12], часть из которых характеризуется вовлечением сердца и дыхательных мышц [13]. Считается, что основным молекулярным механизмом патогенного действия *TTNtv* является гаплонедостаточность, что было доказано при исследовании кардиомиоцитов, полученных в результате дифференцировки из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных от пациентов с *TTNtv* или созданных при помощи технологии CRISPR-Cas9 [14]. Не стоит исключать и возможное токсическое влияние укороченного белка, так как бессимптомное носительство *TTNtv* без клинически значимого поражения миокарда наблюдается в основном в случае генетических вариантов, расположенных в экзонах с минимальным уровнем экспрессии или присутствующих только в длинной изоформе N2BA [14, 15]. При исследовании кардиомиоцитов, полученных в результате дифференцировки из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, было показано, что *TTNtv* могут приводить к дезорганизации структуры саркомера и снижению ответа на стимуляцию сократимости адреномиметиками [16]. Кроме того, *TTNtv* приводят к изменениям в нормальном метаболизме миокарда, снижая потребление длинноцепочечных жирных кислот, характерное для здорового сердца, и увеличивая гликолиз [17]. При помощи экспериментальных исследований с использованием грызунов было изучено влияние *TTNtv* на физиологию миокарда: при отсутствии стресса *TTNtv* практически не влияли на работу сердечной мышцы, однако при гемодинамическом или фармакологическом стрессе наличие *TTNtv* обуславливало эксцентрическое ремоделирование и систолическую дисфункцию, а также фиброзное замещение миокарда [18, 19]. Таким образом, наличие *TTNtv* обуславливает нарушение метаболизма и регуляции сигнальных путей, что, в свою очередь, приводит к срыву адаптации миокарда и декомпенсации при чрезмерной нагрузке. Это также подтверждается тем, что варианты в гене тайтина, в особенности *TTNtv*, являются фактором риска для развития приобретенных КМП, таких как перипартальная КМП, алкоголь-

ная КМП и КМП, индуцированная химиотерапией [20–22].

На сегодняшний день доказано влияние генетических вариантов в гене тайтина на развитие всех типов КМП, и в первую очередь это относится к *TTNtv*, однако высокая частота данных вариантов в контрольной популяции (1–3 %) значительно усложняет определение патогенности выявляемых вариантов [23, 24]. Кроме того, в силу значимой популяционной частоты (1–3 %) у пациентов с КМП варианты в гене тайтина зачастую сочетаются с причинными вариантами в других генах и, таким образом, могут выступать в качестве модификаторов клинического течения заболевания и ремоделирования миокарда. В 2015 году J. Naas и соавторы показали, что *TTNtv* в 44 % случаев сочетается с причинными вариантами в других генах, выступая, таким образом, в качестве модификатора патологического процесса [25]. Наличие такого большого количества дигенных случаев ставит вопрос об оценке влияния *TTNtv* на клиническое течение и исход генетически обусловленных КМП, так как, с одной стороны, исследования семей с аутосомно-доминантным типом наследования ДКМП показали четкую ко-сегрегацию найденных генетических вариантов, с другой — фенотип данных пациентов был модифицирован наличием *TTNtv* [26]. Таким образом, целью нашего исследования является анализ особенностей клинического течения КМП со смешанным фенотипом, обусловленным укорачивающими вариантами в гене тайтина.

Материалы и методы

Для всех пациентов, помимо рутинного клинического обследования, были выполнены электрокардиография, эхокардиографии (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиографии, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, проведена консультация невролога. Оценка МРТ сердца была осуществлена при помощи критериев Петерсена [27]. Генетическое исследование методом целевого секвенирования нового поколения проводилось с использованием целевой кардиопанели для проверки 172 генов, ассоциированных с развитием КМП [28] (приложение 1). Секвенирование библиотек было проведено с использованием набора целевого обогащения SureSelect Human All Exon V6 r2 (60Mbp) (Agilent Technologies, США) при помощи секвенатора Illumina HiSeq и SBSv4 реактивов (Illumina; San Diego, США). Анализ данных секвенирования следующего поколения осуществлялся с использованием Cutadapt v.3.0, BWA v.0.7.17, Picard v.2.25.0 и Genome Analysis ToolKit v.4.2.0.0 на ос-

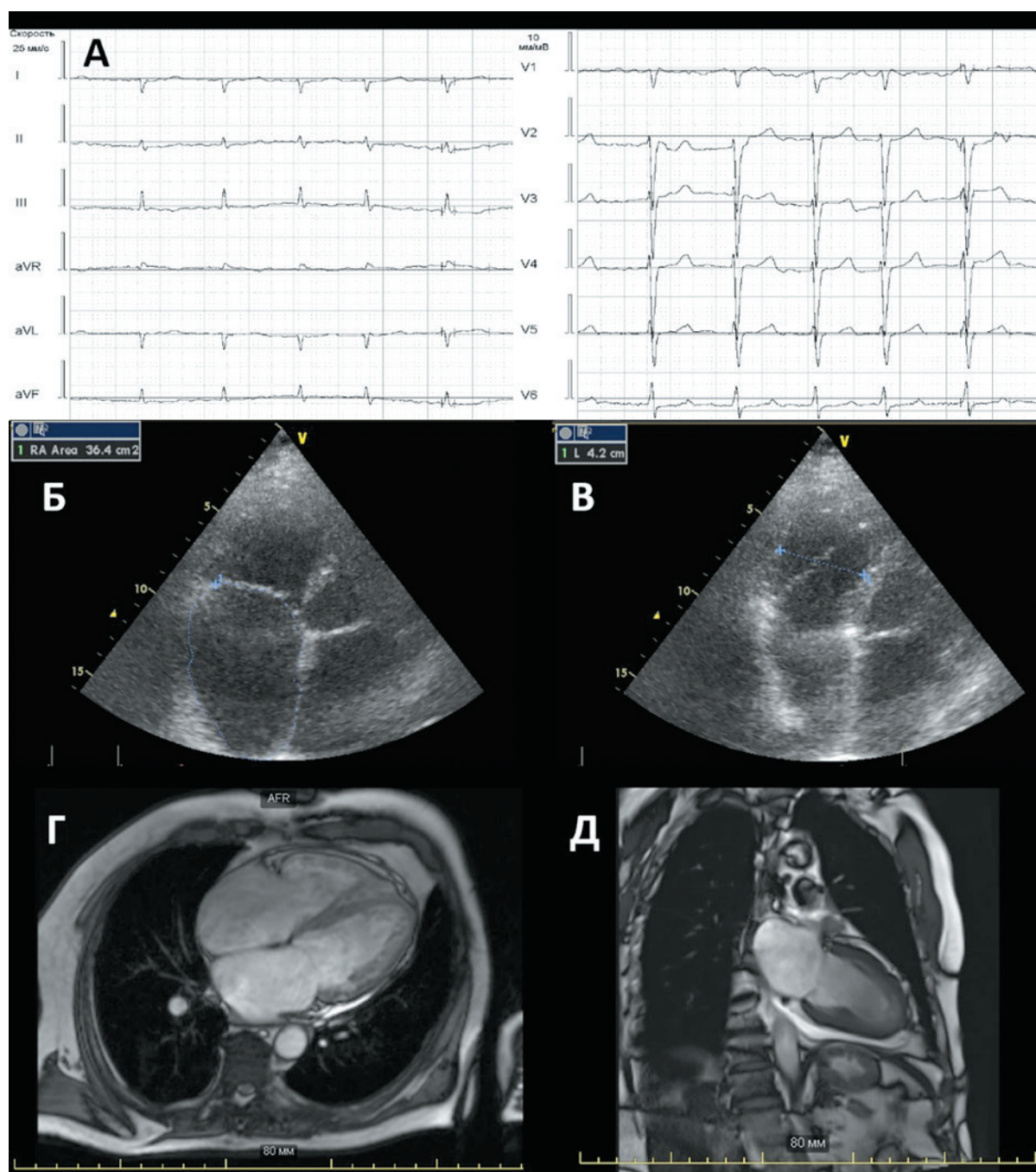


Рис. 1. Данные инструментальных исследований сердца пациента М.

Примечание: А — электрокардиограмма, демонстрирующая ритм ФП, диффузное снижение вольтажа в стандартных отведениях, отклонение электрической оси сердца вправо; Б, В — ЭхоКГ-изображения из апикальной четырехкамерной позиции, синим пунктиром отмечено значительно дилатированное правое предсердие (Б), нормальный по размеру левый желудочек (В); Г, Д — МРТ-изображения в четырехкамерной и двухкамерной позициях с характерным для рестриктивной КМП соотношением предсердий и желудочков, виден выпот в полости перикарда.

Figure 1. Instrumental studies data of patient M's heart

Note: A — electrocardiogram demonstrating atrial fibrillation rhythm, diffuse reduction in voltage in standard leads, deviation of the electrical axis of the heart to the right; B, C — EchoCG images from the apical four-chamber position, with blue dashed lines indicating significantly dilated right atrium (B) and a normal-sized left ventricle (C); D, E — MRI images in four-chamber and two-chamber positions with a characteristic restrictive cardiomyopathy ratio of atria to ventricles, showing pericardial effusion.

новании рекомендаций его разработчиков (<https://software.broadinstitute.org/gatk/best-practices/>) для идентификации коротких герминальных вариантов. HaploTypeCaller в когортном режиме использовался для генотипирования индивидуальных GVCF-файлов. Фильтрация полученных вариантов проводилась с использованием параметров, рекомендованных GATK. Информация о частоте варианта бралась из базы данных gnomAD Genomes version 3.1.1. Выравнивание, обработка данных и аннотации были выполнены с использованием референса генома человека hg38. Все новые и ранее описанные генетические варианты с частотой ниже 0,01 % были классифицированы согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики. Для более углубленного анализа использовались патогенные, вероятно патогенные варианты и варианты неопределенной значимости в генах с высокой степенью экспрессии в миокарде. Найденные генетические варианты были подтверждены при помощи секвенирования по Сэнгеру с использованием прибора Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer.

Результаты

В данной работе приведен анализ трех клинических случаев пациентов с КМП и трансформацией клинического фенотипа или формированием смешанного фенотипа. Под смешанным фенотипом КМП подразумевается сочетание нескольких типов КМП у одного пациента, в качестве трансформации фенотипов — переход из одного типа КМП в другой, например, из КМП гипертрофического или рестриктивного типа в дилатационный.

Клинический случай № 1. Пациент М., 65 лет, обратился на прием кардиолога с жалобами на одышку и давящий дискомфорт за грудиной при ходьбе до 50 м и при наклонах вперед. Из анамнеза известно, что в 52 года пациент отметил снижение толерантности к физической нагрузке, тогда же впервые были выявлены гипертрофия задней стенки ЛЖ (16 мм) и снижение ФВ ЛЖ до 46 %. По данным коронароангиографии гемодинамически значимых стенозов обнаружено не было, пациент трактовался в рамках диагноза гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). С 54 лет у пациента фиксируется постоянная форма фибрилляции предсердий, сопутствующая патология представлена сахарным диабетом 2 типа, распространенным атеросклерозом и хронической болезнью почек 3а стадии. В анамнезе — курение в течение 38 лет по пачке в день, наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии неотягощен. Значительное ухудшение клинического состояния пациента наступило в 64 года, было

обусловлено явлениями прогрессирующей бивентрикулярной сердечной недостаточности. ЭхоКГ в динамике выявила сначала умеренно сниженную, а затем низкую ФВ ЛЖ (47 % и 21 % по Simpson). Геометрия камер сердца пациента трансформировалась с выраженной концентрической ГЛЖ в сторону рестриктивного фенотипа с низкой фракцией выброса, при этом произошла формальная нормализация толщины стенок ЛЖ (рис. 1, Б–Д; табл. 1). При проведении коронароангиографии не было выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, в ходе МРТ сердца не получено данных за миокардит и болезни накопления. С учетом возраста, множественной сопутствующей патологии и высокой легочной гипертензии пациент не рассматривался как кандидат на трансплантацию сердца, на фоне назначенной базисной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) было отмечено нарастание ФВ ЛЖ в динамике до 46 % и улучшение клинического состояния.

Для уточнения этиологии заболевания было проведено генетическое исследование, в результате которого в качестве причинного варианта был обнаружен миссенс-вариант в гене *MYH7* (chr14: g.23432746C>T; NM_000257.4:c.395C>T; NP_000248.2:p.Pro132Leu), который классифицируется как вероятно патогенный. Помимо него, также была обнаружена делеция со сдвигом рамки считывания в гене тайтина (NM_001256850.1: c.69185_69186delCA: p.Leu23062GlnfsTer28) (табл. 2), классифицируемая как вероятно патогенный вариант. Данный вариант локализуется в А-зоне молекулы тайтина, в экзоне 325, процент сплайсинга (PSI) которого составляет 100 %, и кодирует домен фибронектина типа 3. В качестве причинного для развития ГКМП варианта с наибольшей вероятностью рассматривается миссенс-вариант в гене *MYH7*, кодирующем тяжелую цепь бета-миозина, так как мутации в данном гене, как правило, приводят к формированию гипертрофического и рестриктивного фенотипов [29, 30]. В то же время наличие дополнительного укорачивающего варианта в гене *TTN* (*TTNtv*), возможно, определило особенности течения данного заболевания, заключающиеся в нетипичной трансформации клинического фенотипа и стремительном прогрессивном снижении сократимости миокарда с развитием дилатации при присоединении сопутствующей патологии.

Клинический случай № 2. Пациент Г., мужчина 30 лет, обратился к кардиологу в связи с отягощенным наследственным анамнезом по сердечно-сосудистой патологии. На момент обращения жалобы отсутствовали, пациент нормостениче-

Таблица 1. Динамика ЭхоКГ-данных пациента М., демонстрирующая формирование рестриктивного фенотипа, сопровождающееся снижением ФВ ЛЖ, признаками высокой легочной гипертензии и выпотом большого объема в полость перикарда

Возраст Параметр	52 года (2007 г.)	61 год (2016 г.)	64 года (2020 г.)	65 лет (2020 г.)	66 лет (2021 г.)
МЖП, мм	11	12	11	12	8
ЗС ЛЖ, мм	10	13	13	12	8
ИММ, г/м ²	133	170	135	104	63
ОТС	0,38	0,48	0,48	0,53	0,34
Геометрия ЛЖ	Эксцентрическая ГЛЖ	Концентрическая ГЛЖ	Концентрическая ГЛЖ	Концентрическое ремоделирование	Нормальная геометрия
ФВ ЛЖ, % (Simpson)	46	46	30	21	46
КДР, мм	56	52	50	45	47
КСР, мм	43	39	—	40	37
КДО, мл	153	129	140	93	99
КСО, мл	83	66	98	73	54
УО, мл	70	63	42	20	45
ПП, мм	46	47 × 66	56 × 73	49 × 68	44 × 72
ПЖ 4хкам, мм	—	31	37	44	42
TAPSE, мм	—	—	15	8	> 16
РСДЛА, мм рт.ст.	—	Не определяется	55	69	60
НПВ коллабирует на вдохе	Более 50 %	Более 50 %	Менее 50 %	Не коллабирует	Менее 50 %
Клапаны	Норма	МР 1, ТР и ПР приклапанные	МР 2–3 эксцентрическая, под ЗС МК. В проекции задней створки МК со стороны ЛЖ — остаток хорды 3 мм. ТР 1, ПР 1.	МР 2, ТР 2, ПР 1	МР 1–2. ТР 1–2. ПР приклапанная
Расхождение листков перикарда	Норма	Минимальное (под ПП — 3 мм)	Максимальное до 25 мм вдоль задней, нижней стенки ЛЖ	Максимально до 31 мм за ЛЖ.	Максимально до 15 мм за ЛЖ

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ИММ — индекс массы миокарда; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; КДО — конечный диастолический объем; КДР — конечный диастолический размер; КСО — конечный систолический объем; КСР — конечный систолический размер; ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка; МР — митральная регургитация; НПВ — нижняя полая вена; ОТС — относительная толщина стенок ЛЖ; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; ПР — пульмональная регургитация; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; ТР — трикуспидальная регургитация; УО — ударный объем; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; BSA — площадь поверхности тела; TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

Таблица 2. Генетические варианты у пациентов со смешанным фенотипом КМП

Пациент	Ген	Позиция	Тип мутации	Патогенность (ACMG)	Частота в популяции
М.	<i>MYH7</i>	chr14:g.23432746G>A	Миссенс	LP	Нет данных
М.	<i>TTN</i>	chr2:g.178572023_178572024del	Делеция со сдвигом рамки считывания	LP	Нет данных
М.	<i>TRPM4</i>	chr19:g.49182798C>T	Миссенс	LB	0,00000912
М.	<i>TRPM4</i>	chr19:g.49200430A>C	Миссенс	U	0,0000177
Г.	<i>TTN</i>	chr2:g.178561572_178561573del	Делеция со сдвигом рамки считывания	LP	Нет данных
Г.	<i>ACVR2B</i>	chr3:g.38482274T>C	Миссенс	U	0,00000879
Отец Г.	<i>TNNT2</i>	chr1:g.201364327G>A	Миссенс	B	0,0000265
Р.	<i>TTN</i>	chr2:179613376_179613380del	Делеция со сдвигом рамки считывания	LP	0,0000267

Примечание: LP — вероятно патогенный вариант; U — вариант неопределенной значимости; LB — вероятно доброкачественный вариант; B — доброкачественный вариант.

ского телосложения, без вредных привычек, вел здоровый образ жизни с преобладанием умственных нагрузок в трудовой деятельности.

Из анамнеза известно, что отцу пациента был поставлен диагноз ДКМП в возрасте 48 лет, когда после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции он был госпитализирован в тяжелом состоянии с явлениями декомпенсации сердечной недостаточности с ФВ ЛЖ по Тейхольц 12 % и в ускоренном порядке был включен в лист ожидания трансплантации сердца. Данное ухудшение произошло на фоне длительного стажа курения и злоупотребления алкоголем. В последующем в связи с положительной клинической динамикой в условиях оптимальной медикаментозной терапии и отказа от вредных привычек отец пробанда был выведен из листа ожидания трансплантации сердца, к возрасту 60 лет его ФВ ЛЖ составляла 30 %, явления ХСН были компенсированы на уровне I функционального класса.

В связи с отягощенным наследственным анамнезом в рамках каскадного скрининга пациенту Г. было проведено обследование сердечно-сосудистой системы. При ЭхоКГ в возрасте 32 лет выявлялись сохранная ФВ на нижней границе нормы (50–54 % по Simpson), дилатация ЛЖ (конечный диастолический объем — 171 мл) и умеренная дилатация левого предсердия (индекс объема левого предсердия — 53 мл/м²), а также первичная митральная регургитация умеренной степени

(табл. 3). В динамике отмечалось нарастание дилатации ЛЖ с формированием эксцентрической ГЛЖ и нарастание расчетного систолического давления в легочной артерии (35 мм рт. ст.), соответствующее легкой степени легочной гипертензии. МРТ сердца не выявило убедительных данных за текущий или перенесенный миокардит как причину дилатации камер сердца.

При проведении генетического тестирования у отца пациента были обнаружены вероятно патогенный вариант в гене *TTN* (chr2:g.178561572_178561573del; NM_001267550.2:c.84559_84560del; NP_001254479.2:p.Ile28187TrpfsTer5) и вариант неопределенной значимости в гене *TNNT2* (chr1:g.201364327G>A; NM_001276345.2:c.460C>T; NP_001263274.1:p.Arg154Trp), у самого пробанда был определен изолированный вариант в гене *TTN*. Обращают на себя внимание и агрессивное течение заболевания, и быстрое прогрессирование дилатации камер сердца у отца пробанда на фоне воздействия неблагоприятных токсических факторов и наличия комбинации двух генетических вариантов, в то время как у самого пробанда укорачивающий вариант *TTN* вне провоцирующих факторов ассоциирован с более благоприятным, субклиническим течением заболевания.

Клинический случай № 3. Пациент Р. наблюдается кардиологом с возраста 16 лет, когда у него впервые появились жалобы на эпизоды головокру-

Таблица 3. Динамика ЭхоКГ-данных пациента Г. с семейной формой дилатационной кардиомиопатии и умеренной митральной регургитацией

	30 лет (2020 г.)	31 год (2020 г.)	32 года (2021 г.)
BSA, м ²	2,10	2,10	2,06
ЛП, мм	41	41	41
Объем ЛП, мл	—	—	109
ИОЛП, мл/м ²	—	—	53
МЖП, мм	9	9	9,5
ЗС ЛЖ, мм	8	8	9
ИММ, г/м ²	101	107	127
ОТС	0,27	0,27	0,28
Геометрия ЛЖ	Нормальная	Нормальная	Эксцентрическая ГЛЖ
ФВ ЛЖ, % (Simpson)	50	53	54
КДР, мм	62	64	66
КСР, мм	46	46	47
КДО, мл	171	166	180
КСО, мл	75	67	87
УО, мл	96	99	93
ПЖ параст, мм	31	31	38
TAPSE, мм	—	—	30
РСДЛА, мм рт. ст.	20	20	35
Митральный клапан	S _{планиметр} > 4 см ² Умеренная регургитация	S _{планиметр} > 4 см ² Умеренная регургитация	Умеренная регургитация EROA = 30 мм ²

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ИММ — индекс массы миокарда; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; КДО — конечный диастолический объем; КДР — конечный диастолический размер; КСО — конечный систолический объем; КСР — конечный систолический размер; ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка; МР — митральная регургитация; ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка; ПЖ — правый желудочек; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; УО — ударный объем; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; BSA — площадь поверхности тела; EROA — эффективная площадь отверстия регургитации; TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

жений и пресинкопальных состояний, при проведении ЭхоКГ были выявлены признаки ГКМП: ФВ по Simpson была сохранна (72 %), межжелудочковая перегородка — 16 мм, задняя стенка ЛЖ — 14 мм, обструкции выносящего тракта ЛЖ не отмечалось. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии не был отягощен. При обследовании в динамике через 7 мес. на фоне монотерапии бета-блокаторами отмечалось прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ до 47 %, развитие дилатации ЛЖ, в связи с чем было сформировано представление о дилатацион-

ной стадии ГКМП, возможно, вследствие миокардита. На фоне стандартной терапии ХСН в течение 4 лет сохранялись промежуточные значения ФВ ЛЖ и нарастала масса миокарда ЛЖ, преимущественно за счет утолщения межжелудочковой перегородки (до 20 мм) (табл. 4). Заболевание протекало на фоне комбинации неблагоприятных факторов и токсических воздействий: курение с младшего школьного возраста — до одной пачки сигарет в сутки, злоупотребление тетрагидроканнабиолом в подростковом возрасте, а также прием кокаина.

Таблица 4. Динамика данных ЭхоКГ и значений NT-proBNP пациента Р. с гипертрофической кардиомиопатией с исходом в дилатацию камер сердца

	16 лет (2015 г.)	17 лет (2016 г.)	20 лет (2019 г.)	21 год (2020 г.)
BSA, м ²	2,0	2,05	2,1	1,98
ЛП, мм	43 × 60	52 × 60	54	50
Объем ЛП, мл	—	—	172	210
ИОЛП, мл/м ²	—	—	82	106
МЖП, мм	17	19	20	13
ЗС ЛЖ, мм	12	14	10	6
ИММ, г/м ²	226	221	381	192
ОТС	0,45	0,49	0,39	0,24
Геометрия ЛЖ	Концентрическая ГЛЖ	Концентрическая ГЛЖ	Эксцентрическая ГЛЖ	Эксцентрическая ГЛЖ
ФВ ЛЖ Simpson BP, %	47	45	23	18
КДР, мм	64	57	77	80
КСР, мм	43	42	72	—
КДО, мл	204	162	271	390
КСО, мл	—	—	210	320
УО, мл	—	—	61	25
ПП, мм	40	44 × 46	58 × 48	62 × 70
ПЖ 4хкам, мм	36	40	43	52
TAPSE, мм	16	15	16	9
РСДЛА, мм рт. ст.	Норма	Норма	42	55
Клапаны	Без патологии	Без патологии	Тяжелая вторичная МР (фракция регургитации 57 %, EROA 50 мм ²)	Тяжелая вторичная МР, умеренная ТР
NT-proBNP, пг/мл	579	—	—	13 726

Примечание. ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ИММ — индекс массы миокарда; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; КДО — конечный диастолический объем; КДР — конечный диастолический размер; КСО — конечный систолический объем; КСР — конечный систолический размер; ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка; МР — митральная регургитация; НПВ — нижняя полая вена; ОТС — относительная толщина стенок ЛЖ; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; ТР — трикуспидальная регургитация; УО — ударный объем; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; BSA — площадь поверхности тела; TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

В возрасте 20 лет пациент отметил прогрессирование признаков сердечной недостаточности (уровень NT-proBNP 13 726 пг/мл), в ходе исследований были выявлены снижение ФВ ЛЖ до 18 %,

выраженная эксцентрическая ГЛЖ (межжелудочковая перегородка — 13 мм, задняя стенка ЛЖ — 6 мм, конечный диастолический объем — 390 мл), дилатация правых камер сердца, а также эпизоды

Таблица 5. Сопоставления генотипа, кардиального фенотипа и клинических данных у трех пациентов с вариантами в гене *TTN*

Пациент №	Пол	Период наблюдения	Фенотип кардиомиопатии	Иная кардиальная патология*	ХСН	Генетический вариант
1	Муж.	С 52 до 65 лет	Рестриктивный со сниженной ФВ ЛЖ	ГБ III стадии, неконтролируемого течения. ИБС, стенокардия напряжения III ФК	III ФК, бивентрикулярная СН (высокая легочная гипертензия смешанного характера, гидроперикард большого объема)	Делеция со сдвигом рамки считывания, миссенс-варианты в генах <i>MYH7</i> и <i>TRPM4</i>
2	Муж.	С 30 до 32 лет	Дилатационный	Пролапс митрального клапана, умеренная МН	Нет	Делеция со сдвигом рамки считывания, миссенс-варианты в генах <i>ACVR2B</i> , <i>TNNT2</i>
3	Муж.	С 16 до 23 лет	Гипертрофический → дилатационный	Отсутствует	Терминальная СН, ТС в возрасте 21 года	Делеция со сдвигом рамки считывания

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; МН — митральная недостаточность; СН — сердечная недостаточность; ТС — трансплантация сердца; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность. <*> — патология, которая могла повлиять на ремоделирование камер сердца и клиническое течение кардиомиопатии.

неустойчивой желудочковой тахикардии. Пациенту был временно имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, в дальнейшем, в возрасте 21 года, была выполнена успешная трансплантация сердца. По результатам генетического тестирования выявлен вариант в гене *TTN* (Chr2:179613376, NM 133379.5:c.13748 13751delTAAA: p.Ile4583AsnfsTer5, rs1460696675) в гетерозиготном состоянии, приводящий к образованию сайта преждевременной термации трансляции. По совокупности сведений выявленный вариант нуклеотидной последовательности может расцениваться как патогенный и являться вероятной причиной заболевания. В данном клиническом примере обращают на себя внимание нетипичное проявление и ассоциация редкого варианта *TTNtv* с гипертрофическим фенотипом с исходом в дилатационную фазу заболевания, возможно, под влиянием неблагоприятного воздействия факторов внешней среды.

Обсуждение

Дилатационный фенотип КМП является одним из наиболее сложных для дифференциальной диагностики и, помимо фактора генетической детерминированности, может быть обусловлен целым рядом факторов внешней среды, токсическими

и инфекционными воздействиями. Именно поэтому расшифровка генетических причин КМП с дилатационным фенотипом представляет собой сложную клиническую и научную задачу, решение которой требует одновременной комплексной оценки вклада множества средовых и генетических факторов и оценки их взаимного влияния.

В 2012 году D. S. Herman и коллеги продемонстрировали ведущую роль укорачивающих вариантов в гене тайтина (*TTNtv*) в развитии ДКМП, показав, что с данными вариантами ассоциировано около 30 % всех случаев этой формы КМП [23]. Развитие технологий секвенирования нового поколения и биоинформатического анализа решило технические сложности изучения рассматриваемого гена (с учетом его размеров и большого количества уникальных точечных вариантов), а также позволило накопить данные о клинико-генетических корреляциях. Так, показано, что ДКМП на фоне *TTNtv* имеет благоприятный прогноз в отношении обратного ремоделирования миокарда на фоне оптимальной терапии [25]. Подтверждение этому мы видим на примере первого из описанных клинических случаев, где у пациента на фоне полноценной терапии ХСН было отмечено возрастание ФВ ЛЖ с 21 до 46 %, а так-

же второго клинического случая, где пациент был исключен из ЛОТС вследствие положительной динамики размеров сердца на фоне оптимальной терапии и отказа от вредных привычек (табл. 5). Еще одним важным фактором, определяющим дебют *TTNtv*-ассоциированной формы ДКМП, является подверженность различным токсическим воздействиям. Так, показано, что в основе постцитостатических форм ДКМП часто лежат *TTNtv* [22]. Сходный токсический эффект в отношении миокарда наблюдается и при хронической алкогольной болезни сердца, при которой длительное воздействие этанола может провоцировать дебют *TTNtv*-ассоциированной ДКМП [21]. Приведенные выше клинические примеры также являются подтверждением данной закономерности. Так, во втором клиническом примере у отца пробанда дебют ДКМП возник на фоне длительного злоупотребления алкоголем, а обратное ремоделирование миокарда ЛЖ наблюдалось при отказе от вредных привычек. Сходная картина приведена и в третьем клиническом случае, где переход от гипертрофического фенотипа к дилатационному произошел на фоне злоупотребления токсическими веществами и приема алкоголя. В основе данных эффектов может лежать изменение работы основных метаболических путей кардиомиоцитов, возникающее на фоне *TTNtv*. Так, M. Gramlich и соавторы показали, что в модели мышей с инсерцией в гене тайтина со сдвигом рамки считывания (с.43628insAT) в норме не отмечается значимого снижения сократительной функции миокарда и нарушения геометрии камер сердца. Однако воздействие неблагоприятных внешних факторов и хронических физических нагрузок является триггером для развития нарушения функции сердца [18]. Важно отметить, что сам по себе гипертрофический фенотип (ГКМП) на фоне *TTNtv*, который наблюдался в дебюте заболевания у пациента в третьем клиническом случае, является редкостью. Тем не менее, его быстрое прогрессирование с исходом в дилатацию камер сердца с последующей трансплантацией сердца может быть обусловлено именно нарушением механоадаптивных свойств миокарда вследствие укорачивающих форм тайтина. Несмотря на то, что частота *TTNtv* у пациентов с ГКМП значительно не отличается от общепопуляционных значений, *TTNtv* могут выступать в качестве факторов, значительно ухудшающих клиническое течение данного заболевания, а также его исход. В частности, показано, что *TTNtv* у пациентов с ГКМП могут увеличивать вероятность неблагоприятного исхода, ассоциированного с ХСН [31]. Кроме

того, пациенты с ГКМП, являющиеся носителями *TTNtv*, показали худшую динамику выживаемости по сравнению с генотипически здоровыми больными [31].

Описанные клинические примеры демонстрируют важность своевременного генетического тестирования пациентов для уточнения этиологии заболевания и определения прогноза КМП (табл. 5). Так, например, при отсутствии данных генетического исследования отцу пробанда во втором клиническом случае с большой вероятностью был бы поставлен диагноз приобретенной алкогольной КМП. В то же время наличие информации об унаследованном варианте *TTNtv* в сочетании с умеренными начальными проявлениями дилатационного ремоделирования, возможно, позволит самому пробанду замедлить развитие заболевания при соблюдении правильного образа жизни и избегании токсических воздействий.

Заключение

На примере вышеописанных клинических случаев нами продемонстрировано модифицирующее влияние укорачивающих вариантов в гене тайтина на клиническую картину КМП с формированием дилатационного фенотипа при наличии дополнительных этиологических факторов: наличии причинного варианта в другом гене, чрезмерном употреблении алкоголя и токсических веществ. Приведенные клинические случаи также демонстрируют важность своевременного проведения генетического тестирования для определения этиологии и прогноза пациента и реализации концепции персонализированной медицины. Включение гена *TTN*, несмотря на его гигантские размеры, сложность биоинформатического анализа и клинической интерпретации выявляемых в нем вариантов, является целесообразным и оправданным в современной кардиологической практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 20-15-00271П «Роль цитоскелетных и Z-диск ассоциированных белков в патогенезе заболеваний миокарда и скелетной мускулатуры». / The work was supported by a grant from RSF No. 20-15-00271P "The role of cytoskeletal and Z-disc associated proteins in the pathogenesis of myocardial and skeletal muscle diseases".

Список литературы / References

- Linke WA. Sense and stretchability: The role of titin and titin-associated proteins in myocardial stress-sensing and mechanical dysfunction †.
- Linke WA, Hamdani N. Gigantic business: Titin properties and function through thick and thin. *Circ Res*. 2014;114(6):1052–68.
- Opitz CA, Leake MC, Makarenko I, et al. Developmentally Regulated Switching of Titin Size Alters Myofibrillar Stiffness in the Perinatal Heart. *Circ Res*. 2004 Apr 16;94(7):967–75.
- Bang ML, Centner T, Fornoff F, et al. The complete gene sequence of titin, expression of an unusual ≈700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circ Res*. 2001 Nov 23;89(11):1065–72.
- Vikhlyantsev IM, Podlubnaya ZA. Isoform composition of titin in muscles during pathological processes. *Biochemistry (Mosc)*. 2008;53(6):1058–1072. In Russian [Вихлянцев И.М., Подлубная З.А. Изоформный состав тайтина в мышцах при патологических процессах. *Биофизика*. 2008;53(6):1058–072.]
- Guo W, Schafer S, Greaser ML, et al. RBM20, a gene for hereditary cardiomyopathy, regulates titin splicing. *Nat Med*. 2012 May;18(5):766–73.
- Grützner A, Garcia-Manyes S, Kötter S, et al. Modulation of titin-based stiffness by disulfide bonding in the cardiac titin N2-B unique sequence. *Biophys J*. 2009;97(3):825–34.
- Tabish AM, Azzimato V, Alexiadis A, et al. Genetic epidemiology of titin-truncating variants in the etiology of dilated cardiomyopathy. *Biophys Rev*. 2017 Jun 1;9(3):207–23.
- Xu YC, Guo YL. Less Is More, Natural Loss-of-Function Mutation Is a Strategy for Adaptation. *Plant Commun*. 2020 Nov 9;1(6):100103.
- Vakhrushev YuA, Vershinina TI, Fedotov PA, et al. Left ventricular noncompaction associated with titin-truncating variants in the *TTN* gene. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4027. In Russian [Вахрушев Ю.А., Вершинина Т.Л., Федотов П.А. и др. Некомпактный миокард левого желудочка, ассоциированный с укорачивающими вариантами в гене тайтина (*TTN*). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4027].
- Carmignac V, Salih MAM, Quijano-Roy S, et al. C-terminal titin deletions cause a novel early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy. *Ann Neurol*. 2007;61(4):340–351.
- Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, et al. Recessive truncating titin gene, *TTN*, mutations presenting as centronuclear myopathy. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1205–14.
- Haggerty CM, Damrauer SM, Levin MG, et al. Genomics-First Evaluation of Heart Disease Associated With Titin-Truncating Variants. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):42–54.
- Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):767–778.
- Chauveau C, Rowell J, Ferreira A. A rising titan: *TTN* review and mutation update. *Hum Mutat*. 2014;35(9):1046–59.
- Hinson JT, Chopra A, Nafissi N, Polacheck WJ, et al. Titin mutations in iPS cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy. *Science*. 2015 Aug 28;349(6251):982–6.
- Roberts AM, Ware JS, Herman DS, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med*. 2015 Jan 14;7(270).
- Gramlich M, Michely B, Krohne C, et al. Stress-induced dilated cardiomyopathy in a knock-in mouse model mimicking human titin-based disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2009 Sep;47(3):352–8.
- Lunde IG, Wakimoto H, Burke MA, et al. Titin A-band truncation in mice causes stress-induced dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;7(1):31.
- Van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, Van Den Berg MP, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014 Aug 21;35(32):2165–73.
- Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2293–2302.
- Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):31–41.
- Herman DS, Lam L, Taylor MRG, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):619–28.
- Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet*. 2013;50(4):228–39.
- Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015 May 7;36(18):1123–35.
- Gerull B. The Rapidly Evolving Role of Titin in Cardiac Physiology and Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2015;31(11):1351–9.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):101–5.

28. Jorholt J, Formicheva Y, Vershinina T, et al. Two new cases of hypertrophic cardiomyopathy and skeletal muscle features associated with *alpk3* homozygous and compound heterozygous variants. *Genes (Basel)*. 2020 Oct 1;11(10):1–9.
29. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017 Sep 1;121(7):749–70.
30. Chintanaphol M, Orgil BO, Alberson NR, et al. Restrictive cardiomyopathy: from genetics and clinical overview to animal modeling. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Mar 1;23(3).
31. Zhang C, Zhang H, Wu G, et al. Titin-Truncating Variants Increase the Risk of Cardiovascular Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2017 Oct 1;33(10):1292–7.

Приложение 1.

Список исследованных генов (Almazov_Comprehensive_Cardiac_Panel)

Ген	Интервал	Покрытие
<i>ABCC9</i>	chr12:21801034-21936684	100.0
<i>ACADVL</i>	chr17:7217136-7225107	100.0
<i>ACTA1</i>	chr1:229431489-229433125	100.0
<i>ACTC1</i>	chr15:34790402-34794818	100.0
<i>ACTN2</i>	chr1:236686664-236762629	100.0
<i>ACVR2B</i>	chr3:38454313-38483342	100.0
<i>AGK</i>	chr7:141555457-141652934	100.0
<i>AKAP9</i>	chr7:91941090-92110169	100.0
<i>ALPK3</i>	chr15:84816837-84868466	100.0
<i>ANK2</i>	chr4:112904484-113381650	100.0
<i>ANKRD1</i>	chr10:90912856-90921037	100.0
<i>ANO5</i>	chr11:22193483-22279775	100.0
<i>BAG3</i>	chr10:119651666-119677292	100.0
<i>BRAF</i>	chr7:140726484-140924713	100.0
<i>CACNA1C</i>	chr12:1971053-2691209	100.0
<i>CACNA2D1</i>	chr7:81950382-82443469	100.0
<i>CACNB2</i>	chr10:18140727-18539734	100.0
<i>CALM1</i>	chr14:90397221-90404727	100.0
<i>CALM2</i>	chr2:47160766-47176551	100.0
<i>CALM3</i>	chr19:46601425-46609163	100.0
<i>CALR3</i>	chr19:16479121-16496139	100.0
<i>CASQ2</i>	chr1:115701231-115768551	100.0
<i>CAV3</i>	chr3:8733867-8745877	100.0
<i>CBL</i>	chr11:119206408-119308087	100.0
<i>CDH2</i>	chr18:27952143-28177032	100.0
<i>CMYA5</i>	chr5:79689898-79799626	100.0
<i>CRELD1</i>	chr3:9934429-9944589	100.0
<i>CRYAB</i>	chr11:111908754-111911734	100.0

<i>CSRP3</i>	chr11:19182660-19192458	100.0
<i>CTNNA3</i>	chr10:65920320-67648780	100.0
<i>DES</i>	chr2:219418453-219426000	100.0
<i>DMD</i>	chrX:31121823-33339275	100.0
<i>DMPK</i>	chr19:45770471-45782381	100.0
<i>DNAAF1</i>	chr16:84145431-84178416	100.0
<i>DNAAF3</i>	chr19:55159052-55166658	100.0
<i>DPP6</i>	chr7:153887674-154892490	100.0
<i>DSC2</i>	chr18:31068005-31101981	100.0
<i>DSG2</i>	chr18:31498242-31546753	100.0
<i>DSP</i>	chr6:7541906-7585888	100.0
<i>DTNA</i>	chr18:34755967-34890450	100.0
<i>DYSF</i>	chr2:71453989-71686502	100.0
<i>EMD</i>	chrX:154379475-154381207	100.0
<i>EYA4</i>	chr6:133274771-133531236	100.0
<i>FHL1</i>	chrX:136196793-136210035	100.0
<i>FHL2</i>	chr2:105361273-105399555	100.0
<i>FHOD3</i>	chr18:36297826-36779540	100.0
<i>FKRP</i>	chr19:46755441-46756948	100.0
<i>FKTN</i>	chr9:105575023-105640133	100.0
<i>FLNA</i>	chrX:154348839-154371255	100.0
<i>FLNC</i>	chr7:128830628-128858533	100.0
<i>FXN</i>	chr9:69035773-69099944	100.0
<i>GAA</i>	chr17:80104577-80119341	100.0
<i>GATA4</i>	chr8:11708303-11758485	100.0
<i>GATA5</i>	chr20:62464826-62475531	100.0
<i>GATA6</i>	chr18:22171135-22200833	100.0
<i>GATAD1</i>	chr7:92447720-92456572	100.0
<i>GDF1</i>	chr19:18868587-18870317	100.0
<i>GJA5</i>	chr1:147758152-147759248	100.0
<i>GLA</i>	chrX:101397799-101407913	100.0
<i>GPD1L</i>	chr3:32106702-32165920	100.0
<i>HAND1</i>	chr5:154475796-154478018	100.0
<i>HCN4</i>	chr15:73322471-73368280	100.0
<i>HFE</i>	chr6:26087431-26094421	100.0
<i>HRAS</i>	chr11:532626-534332	100.0
<i>ILK</i>	chr11:6604262-6610621	100.0
<i>ISPD</i>	chr7:16091685-16421332	100.0

<i>JPH2</i>	chr20:44114786-44186715	100.0
<i>JUP</i>	chr17:41755734-41771864	100.0
<i>KCNA5</i>	chr12:5044138-5045999	100.0
<i>KCND3</i>	chr1:111776067-111982736	100.0
<i>KCNE1</i>	chr21:34449235-34449644	100.0
<i>KCNE2</i>	chr21:34370469-34370860	100.0
<i>KCNE3</i>	chr11:74457242-74457573	100.0
<i>KCNE5</i>	chrX:109624582-109625030	100.0
<i>KCNH2</i>	chr7:150945355-150977923	100.0
<i>KCNJ2</i>	chr17:70175030-70176333	100.0
<i>KCNJ5</i>	chr11:128911264-128916741	100.0
<i>KCNJ8</i>	chr12:21765713-21773626	100.0
<i>KCNQ1</i>	chr11:2444676-2848013	100.0
<i>KRAS</i>	chr12:25209785-25245394	100.0
<i>LAMA4</i>	chr6:112109427-112254160	100.0
<i>LAMP2</i>	chrX:120428474-120469179	100.0
<i>LDB3</i>	chr10:86668682-86732986	100.0
<i>LEFTY2</i>	chr1:225937411-225941150	100.0
<i>LMNA</i>	chr1:156114909-156139849	100.0
<i>LMOD3</i>	chr3:69109085-69122396	100.0
<i>LRRC10</i>	chr12:69609995-69610848	100.0
<i>LZTR1</i>	chr22:20982362-20997358	100.0
<i>MAP2K1</i>	chr15:66387338-66490625	100.0
<i>MAP2K2</i>	chr19:4090588-4123885	100.0
<i>MIB1</i>	chr18:21741574-21864676	100.0
<i>MMP21</i>	chr10:125766652-125775831	100.0
<i>MRAS</i>	chr3:138372874-138402279	100.0
<i>MYBPC3</i>	chr11:47331861-47352657	100.0
<i>MYBPHL</i>	chr1:109294229-109307001	100.0
<i>MYH6</i>	chr14:23382030-23407233	100.0
<i>MYH7</i>	chr14:23412844-23433742	100.0
<i>MYL2</i>	chr12:110911067-110920539	100.0
<i>MYL3</i>	chr3:46858234-46863400	100.0
<i>MYL4</i>	chr17:47209413-47223052	100.0
<i>MYLK2</i>	chr20:31819571-31833807	100.0
<i>MYOF</i>	chr10:93306953-93482204	100.0
<i>MYOM1</i>	chr18:3067252-3215233	100.0
<i>MYOT</i>	chr5:137870642-137887395	100.0

<i>MYOZ2</i>	chr4:119136516-119186210	100.0
<i>MYPN</i>	chr10:68106715-68210465	100.0
<i>NEBL</i>	chr10:20785737-21173843	100.0
<i>NEXN</i>	chr1:77916097-77942923	100.0
<i>NF1</i>	chr17:31095198-31378941	100.0
<i>NKX2-5</i>	chr5:173232559-173235093	100.0
<i>NKX2-6</i>	chr8:23702441-23706608	100.0
<i>NPPA</i>	chr1:11845993-11847694	100.0
<i>NRAS</i>	chr1:114708525-114716170	100.0
<i>NUP155</i>	chr5:37291890-37370987	100.0
<i>PDLIM3</i>	chr4:185502284-185535444	100.0
<i>PKD1L1</i>	chr7:47775133-47948450	100.0
<i>PKP2</i>	chr12:32792414-32896741	100.0
<i>PLEC</i>	chr8:143916167-143975379	100.0
<i>PLEKHM2</i>	chr1:15684549-15733944	100.0
<i>PLN</i>	chr6:118558912-118559090	100.0
<i>PPA2</i>	chr4:105369715-105474060	100.0
<i>PPP1CB</i>	chr2:28752115-28799313	100.0
<i>PRDM16</i>	chr1:3069250-3433821	100.0
<i>PRKAG2</i>	chr7:151557191-151876630	100.0
<i>PSEN1</i>	chr14:73148010-73219299	100.0
<i>PSEN2</i>	chr1:226880636-226895589	100.0
<i>PTPN11</i>	chr12:112419102-112504774	100.0
<i>RAF1</i>	chr3:12584504-12618731	100.0
<i>RANGRF</i>	chr17:8288779-8289946	100.0
<i>RBM20</i>	chr10:110644445-110835988	100.0
<i>RIT1</i>	chr1:155900378-155910895	100.0
<i>RRAS</i>	chr19:49635566-49640108	100.0
<i>RYR2</i>	chr1:237042512-237832657	100.0
<i>SALL4</i>	chr20:51784255-51802418	100.0
<i>SCN10A</i>	chr3:38697339-38794020	100.0
<i>SCN1B</i>	chr19:35030811-35039711	100.0
<i>SCN2B</i>	chr11:118166877-118176441	100.0
<i>SCN3B</i>	chr11:123634133-123653811	100.0
<i>SCN4B</i>	chr11:118137017-118152683	100.0
<i>SCN5A</i>	chr3:38550311-38633317	100.0
<i>SCNN1G</i>	chr16:23186262-23215479	100.0
<i>SDHA</i>	chr5:218346-256430	100.0

<i>SGCD</i>	chr5:156329567-156759400	100.0
<i>SHOC2</i>	chr10:110964349-111011828	100.0
<i>SLMAP</i>	chr3:57757642-57927398	100.0
<i>SNTA1</i>	chr20:33408497-33443630	100.0
<i>SOS1</i>	chr2:38985814-39120432	100.0
<i>SOS2</i>	chr14:50118334-50231293	100.0
<i>SPEG</i>	chr2:219434968-219498199	100.0
<i>SPRED1</i>	chr15:38253176-38351674	100.0
<i>SYNE1</i>	chr6:152122426-152628341	100.0
<i>SYNM</i>	chr15:99105190-99133068	100.0
<i>SYNPO2L</i>	chr10:73646708-73655932	100.0
<i>TAZ</i>	chrX:154411834-154421014	100.0
<i>TBX20</i>	chr7:35202420-35253630	100.0
<i>TBX5</i>	chr12:114355522-114403908	100.0
<i>TCAP</i>	chr17:39665350-39666119	100.0
<i>TECRL</i>	chr4:64277025-64409361	100.0
<i>TGFB3</i>	chr14:75959177-75980903	100.0
<i>TMEM43</i>	chr3:14125184-14141805	100.0
<i>TMPO</i>	chr12:98515858-98547868	100.0
<i>TNNC1</i>	chr3:52451265-52454025	100.0
<i>TNNI3</i>	chr19:55151824-55157599	100.0
<i>TNNI3K</i>	chr1:74235442-74543992	100.0
<i>TNNT2</i>	chr1:201359200-201373264	100.0
<i>TPM1</i>	chr15:63042820-63071182	100.0
<i>TRDN</i>	chr6:123218591-123636785	100.0
<i>TRPM4</i>	chr19:49157857-49211508	100.0
<i>TTN</i>	chr2:178527002-178804652	100.0
<i>TTR</i>	chr18:31591893-31598685	100.0
<i>VCL</i>	chr10:73998198-74118179	100.0
<i>ZIC3</i>	chrX:137566682-137577281	100.0

Информация об авторах:

Вахрушев Юрий Алексеевич, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Андреева Софья Евгеньевна, лаборант-исследователь НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, аспирант первого года обучения кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гудкова Александра Яковлевна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ковальчук Татьяна Сергеевна, младший научный сотрудник НИЛ детской аритмологии, врач-педиатр, детский кардиолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории элект-

трокардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ходот Анна Александровна, лаборант кафедры факультетской терапии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., главный научный сотрудник НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Язневич Оксана Олеговна, врач-кардиолог второй квалификационной категории отделения кардиологии № 8, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Борцова Мария Александровна, заведующая отделением кардиологии № 8, врач-кардиолог высшей категории, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Yuri A. Vakhrushev, Assistant at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Sofia Ye. Andreeva, Research Laboratory Assistant at the World-Class Research Centre for Personalized Medicine of the Almazov National Medical Research Centre, first-year doctoral student at the Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Alexandra Ya. Gudkova, D.M.Sc., Professor, Head of the Cardiomyopathies Laboratory at the Institute of Cardiovascular Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana S. Kovalchuk, Unior Researcher at the Research Laboratory of Pediatric Arrhythmology, Pediatrician, Pediatric Cardiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Daria Yu. Alekseeva, MD, Researcher at the Research Laboratory of Electrocardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Khodot, Laboratory Assistant at the Department of Faculty Therapy with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Elena S. Vasichkina, D.M.Sc., Chief Researcher at the Research Institute of Pediatric Cardiovascular Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Oksana O. Yaznevich, Second Qualification Category Cardiologist in the Cardiology Department No. 8, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Bortcova, Head of the Cardiology Department No. 8, Senior, Cardiologist Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, D.M.Sc., Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.