

Новая патогенная мутация в гене *LMNA*: клинический случай семейной кардиомиопатии

С.Ю. Каштанова¹, Е.М. Римская^{✉1}, А.Н. Мешков^{1,2}, Н.А. Миронова¹, И.Х. Джуманиязова³, Е.А. Зеленова³, В.В. Даниэль³, М.В. Иванов³, Д.А. Каштанова³, В.С. Юдин³, А.А. Кескинов³, С.И. Митрофанов³, А.И. Акиншина³, Ю.Н. Ванюшина³, С.А. Краевой³, С.М. Юдин³, С.П. Голицын¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Представлено описание клинического случая семейной ассоциированной с мутацией в гене *LMNA* кардиомиопатии, диагноз которой верифицирован с помощью полногеномного секвенирования. Наличие клинического сценария, характерного для ламинассоциированной кардиомиопатии, свидетельствует о патогенном характере мутации в экзоне 1 гена *LMNA*, ранее считавшейся мутацией с неизвестным клиническим значением. Приведенный клинический случай демонстрирует кардинальное изменение стратегий лечения пациентов в условиях широкого внедрения в практику молекулярно-генетических методов исследования.

Ключевые слова: кардиомиопатия, ламинопатия, полногеномное секвенирование, внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада

Для цитирования: Каштанова С.Ю., Римская Е.М., Мешков А.Н., Миронова Н.А., Джуманиязова И.Х., Зеленова Е.А., Даниэль В.В., Иванов М.В., Каштанова Д.А., Юдин В.С., Кескинов А.А., Митрофанов С.И., Акиншина А.И., Ванюшина Ю.Н., Краевой С.А., Юдин С.М., Голицын С.П. Новая патогенная мутация в гене *LMNA*: клинический случай семейной кардиомиопатии. Терапевтический архив. 2025;97(1):65–70. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203030

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

New pathogenic mutation in *LMNA* gene: Clinical case of familial cardiomyopathy

Svetlana Yu. Kashtanova¹, Elena M. Rimskaya^{✉1}, Aleksei N. Meshkov^{1,2}, Nataliia A. Mironova¹, Irina Kh. Dzhumaniazova³, Elena A. Zelenova³, Veronika V. Daniel³, Mikhail V. Ivanov³, Daria A. Kashtanova³, Vladimir S. Yudin³, Anton A. Keskinov³, Sergey I. Mitrofanov³, Aleksandra I. Akinshina³, Yulia N. Vanyushina³, Sergey A. Kraevoy³, Sergey M. Yudin³, Sergey P. Golitsyn¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

³Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia

Abstract

We present a clinical case of familial *LMNA*-associated cardiomyopathy, confirmed by whole genome sequencing. The typical for lamin-associated cardiomyopathy indicates pathogenic nature of the mutation in the first exon of *LMNA* gene, previously considered a mutation of unknown clinical significance. The presented clinical case demonstrates a radical change in patient treatment strategies in the context of the widespread introduction of molecular genetic research methods into practice.

Keywords: cardiomyopathy, laminopathy, genome-wide sequencing, sudden cardiac death, heart failure, atrioventricular block

For citation: Kashtanova SYu, Rimskaya EM, Meshkov AN, Mironova NA, Dzhumaniazova IKh, Zelenova EA, Daniel' VV, Ivanov MV, Kashtanova DA, Yudin VS, Keskinov AA, Mitrofanov SI, Akinshina AI, Vanyushina YuN, Kraevoy SA, Yudin SM, Golitsyn SP. New pathogenic mutation in *LMNA* gene: Clinical case of familial cardiomyopathy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(1):65–70. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203030

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Римская Елена Михайловна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: eleno4ka_g@mail.ru

Каштанова Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Мешков Алексей Николаевич – д-р мед. наук, помощник ген. дир. по научной и клинической работе ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», рук. Института персонализированной терапии и профилактики ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины»

Миронова Наталия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, зав. 7-м клиническим отд.-нием ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

[✉]**Elena M. Rimskaya.** E-mail: eleno4ka_g@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0063-5474

Svetlana Yu. Kashtanova. ORCID: 0000-0003-4731-0818

Aleksei N. Meshkov. ORCID: 0000-0001-5989-6233

Nataliia A. Mironova. ORCID: 0000-0002-2374-3718

Введение

Данные последних десятилетий заставили по-новому взглянуть на этиологию неишемической, или дилатационной, кардиомиопатии (КМП), 2-й по распространенности причины развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Расширение возможностей генетической диагностики позволило обнаружить патогенные мутации в генах, кодирующих белки саркомера, отвечающих за целостность цитоскелета и ядерной мембраны, осуществляющих ионный транспорт и обеспечивающих функцию митохондрий. Такого рода мутации выявляются в 40–50% случаях семейной КМП и в 10–15% случаях спорадической КМП [1, 2]. При этом генетические мутации могут быть как непосредственной причиной развития клинического фенотипа дилатационной КМП, так и формировать субстрат для патогенного воздействия целого ряда факторов, например в перипаритальный период, при вирусной инфекции, применении химиотерапевтических препаратов или приеме алкоголя [3].

Ген ламина А/С (*LMNA*) был одним из первых генов, для которого доказана связь патогенных мутаций с развитием сердечной дисфункции и возникновением жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА) или внезапной сердечной смерти (ВСС) [4, 5]. Аналогичными свойствами обладают мутации в генах *RMB20*, филамина С (*FLNC*) и фосфоламбана (*PLN*). При этом у пациентов с мутациями в гене ламина (*LMNA*) риск развития ЖА/ВСС является наибольшим и не зависит от величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [6]. Новое понимание роли генетических факторов в этиологии как сердечной дисфункции, так и нарушений ритма сердца, а также увеличивающаяся доступность генетического тестирования позволяют по-новому взглянуть на клинические

случаи, которые ранее казались обыденными, и в корне пересмотреть лечебные стратегии, что наглядно демонстрирует описанный далее клинический случай.

Описание клинического случая

В 2021 г. пациентка Г. 44 лет впервые обратилась к кардиологу по месту жительства с жалобами на слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышку, пресинкопальные состояния. При электрокардиографии (ЭКГ) впервые зарегистрирована фибрилляция предсердий (ФП) с частотой сокращения желудочков (ЧСЖ) 41 уд/мин (рис. 1, а). Брадиаритмический характер ФП регистрировали и при холтеровском мониторировании ЭКГ (ХМЭКГ): средняя ЧСЖ за сутки составила 45 уд/мин, минимальная ЧСЖ – 35 уд/мин, максимальная – 113 уд/мин. Минимальной ЧСЖ соответствовали эпизоды полной атриовентрикулярной (АВ) блокады (феномен Фредерика – ФФ; рис. 1, а–с), что сопровождалось удлинением интервала Q–T до 600 мс на фоне брадикардии. Кроме того, по данным ХМЭКГ фиксировали редкую желудочковую экстрасистолию (ЖЭС) – 815 ЖЭС за сутки, в том числе неустойчивые пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ), максимально состоящей из 27 комплексов с частотой 120 уд/мин (рис. 1, д).

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) сердца отмечалась дилатация обоих предсердий, расширение полости правого желудочка (ПЖ) и некоторое увеличение размеров и объемов ЛЖ, некоторое снижение ФВ ЛЖ (до 50%), при отсутствии зон нарушения локальной сократимости, признаки небольшой митральной регургитации (МР), или недостаточности митрального клапана, умеренной относительной трикуспидальной регургитации (ТР), или недостаточности

Информация об авторах / Information about the authors

Джуманиязова Ирина Хамрабековна – аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Зеленова Елена Андреевна – аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Даниэль Вероника Вячеславовна – канд. мед. наук, аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Иванов Михаил Вячеславович – вед. аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Каштанова Дарья Андреевна – канд. мед. наук, вед. аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Юдин Владимир Сергеевич – канд. биол. наук, дир. Института синтетической биологии и геномной инженерии ФГБУ ЦСП

Кескинов Антон Артурович – канд. мед. наук, канд. экон. наук, зам. ген. дир. ФГБУ ЦСП

Митрофанов Сергей Игоревич – нач. отд. системной биологии и биоинформатики ФГБУ ЦСП

Акиншина Александра Игоревна – аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Ванюшина Юлия Николаевна – аналитик лаб. биобанкирования и мультиомиксных методов исследований ФГБУ ЦСП

Краевой Сергей Александрович – д-р мед. наук, первый зам. ген. дир. ФГБУ ЦСП

Юдин Сергей Михайлович – д-р мед. наук, ген. дир. ФГБУ ЦСП

Голицын Сергей Павлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Irina Kh. Dzhumaniazova. ORCID: 0000-0001-5167-2112

Elena A. Zelenova

Veronika V. Daniel'. ORCID: 0000-0003-0547-3280

Mikhail V. Ivanov. ORCID: 0009-0004-7070-5636

Daria A. Kashtanova. ORCID: 0000-0001-8977-4384

Vladimir S. Yudin. ORCID: 0000-0002-9199-6258

Anton A. Keskinov. ORCID: 0000-0001-7378-983X

Sergey I. Mitrofanov. ORCID: 0000-0003-0358-0568

Alexandra I. Akinshina. ORCID: 0000-0002-7951-2003

Yulia N. Vanyushina. ORCID: 0009-0006-3618-9038

Sergey A. Kraevoy. ORCID: 0000-0003-1775-9235

Sergey M. Yudin. ORCID: 0000-0002-7942-8004

Sergey P. Golitsyn. ORCID: 0000-0001-9913-9974

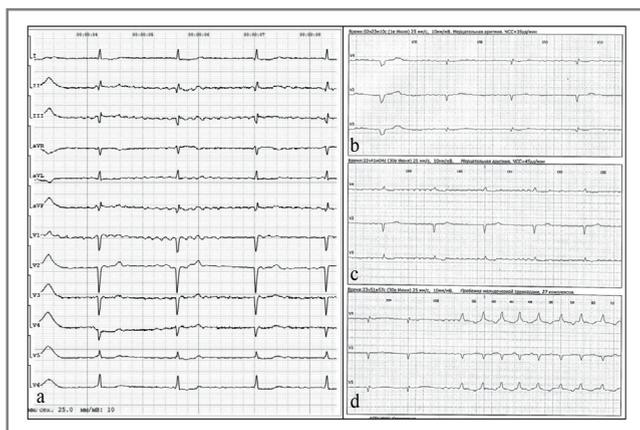


Рис. 1. Данные ЭКГ больной Г.: а – ЭКГ в 12 отведениях, регистрируется ФП (ФФ), ЧСЖ – 41 уд/мин, низкий вольтаж в стандартных отведениях; б–с – фрагменты записи ХМЭКГ: б – фрагмент ХМЭКГ с минимальной ЧСЖ 35 уд/мин, полная АВ-блокада, ФП (ФФ), единичная ЖЭС; с – фрагмент ХМЭКГ с ЧСЖ 41 уд/мин, полная АВ-блокада (ФФ); д – фрагмент ХМЭКГ с началом пробежки ЖТ из 27 комплексов с ЧСЖ 120 уд/мин.

Fig. 1. Electrocardiography (ECG) data of patient G.: а – 12 lead ECG, atrial fibrillation is recorded [Frederick’s syndrome – AF (FS)], ventricular contraction rate – 41 beats/min, low voltage in standard leads; б–с – fragments of Holter ECG monitoring record: б – fragment with a minimum heart rate of 35 beats/min, complete atrioventricular block, AF (FF), single premature ventricular contraction; с – fragment with a heart rate of 41 beats/min, complete atrioventricular block (FS); д – fragment of Holter ECG with the onset of ventricular tachycardia (27 complexes with heart rate of 120 beats/min).

трикуспидального клапана, и небольшого повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА); **табл. 1.**

Выявленная дилатация камер сердца и начальное снижение насосной функции ЛЖ врачами поликлиники первоначально расценены как следствие брадисистолии и, соответственно, как потенциально обратимые. Амбулаторно назначена антикоагулянтная терапия аликсабаном 10 мг/сут, и пациентка направлена на имплантацию однокамерного электрокардиостимулятора (ЭКС). Операция и послеоперационный период прошли без осложнений. В качестве антиаритмической терапии назначен метопролола сукцинат 50 мг/сут. Учитывая расширение камер сердца, некоторое снижение ФВ ЛЖ, а также транзиторное повышение артериального давления до 150 и 90 мм рт. ст., инициирована терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом 4 мг. Обращал на себя внимание отягощенный наследственный анамнез пациентки: отец умер в возрасте 50 лет от неизвестной причины, брат отца умер в 30 лет внезапно, сестре отца в возрасте 48 лет в связи с нарушениями проводимости имплантирован ЭКС (**рис. 2**). У дочери пациентки 12 лет, а также родной сестры кардиологическую патологию не регистрировали. Молодой возраст возникновения нарушения проводимости сердца, а также отягощенный наследственный анамнез послужили обоснованием для проведения генетического исследования пациентки.

Методика проведения полногеномного секвенирования

ДНК выделяли из образцов цельной крови при помощи набора QIAamp DNA Blood Mini QIAcube Kit (Qiagen, Гер-

Таблица 1. Результаты ЭхоКГ-исследования пациентки Г. исходно и в динамике спустя 12 мес

Table 1. Echocardiography data of patient G. initially and 12 months follow-up

Параметр	Исходно	Через 12 мес	Норма
Переднезадний размер ЛП, см	4,9	4,7	2,7–3,8 – для женщин
Объем ЛП, мл	118	105	До 52 – для женщин
Площадь ПП, см ²	28	28	<18
Размер ПЖ, см		В парастер- нальной по- зиции – 3,0, в апикаль- ной пози- ции – 4,3	До 2,9 см парастер- нально
КДР ЛЖ, см	5,3	5,2	3,8–5,3 – для женщин
КСР ЛЖ, см	4,1	4,0	2,2–3,5 – для женщин
КДО ЛЖ, мл	135	105	До 106 – для женщин
Индексированный КДО ЛЖ, мл/м ²	71,8	54,1	До 42 – для женщин
КСО ЛЖ, мл	67	53	До 61 – для женщин
Индексированный КСО ЛЖ, мл/м ²	35,6	27,3	До 24 – для женщин
ФВ ЛЖ, %	50	48	54–74 – для женщин
МР	I-II степе- ни, радиус PISA – 0,5 см	II степе- ни, радиус PISA – 0,5 см	
ТР	II-III степе- ни, vena contracta = 0,7 см; радиус PISA = 0,7 см	II-III степе- ни, vena contracta = 0,7 см; ра- диус PISA = 0,7 см	
СДЛА, мм рт. ст.	37	38	До 30

Примечание. ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, радиус PISA (proximal isovelocity surface area) – радиус проксимальной части регулирующего потока.

мания). Подготовку библиотек полногеномных последовательностей проводили посредством набора Nextera DNA Flex (Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя. Образцы секвенировали с длиной прочтения 150 п.о. и не менее чем 30-кратным покрытием. Выравнивание на референсный геном (GRCh38) проводили на платформе Dragen Bio-IT (Illumina, США); определение вариантов – на Strelka 2 для исследований небольших когорт [7].

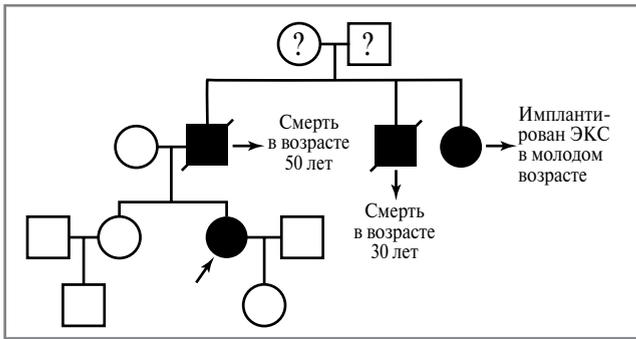


Рис. 2. Семейный анамнез пациентки Г. (пробанд обозначен стрелкой). Черным полем закрашены обозначения членов семьи исследуемой с клиническими проявлениями заболевания.

Fig. 2. Family history of patient G. (proband is indicated by an arrow). The family members with clinical manifestations are colored black.

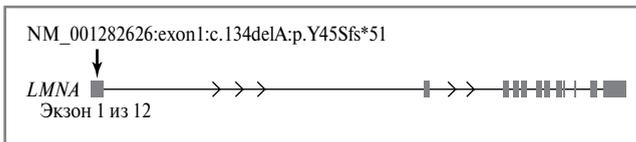


Рис. 3. Положение обнаруженной мутации в гене LMNA.
Fig 3. The position of the detected mutation in the LMNA gene.

Клиническая интерпретация патогенности выявленных вариантов

Нами использован полуавтоматический вариант аннотации с опорой на базу данных ClinVar и автоматический интерпретатор InterVar (версии от 27.07.2021). Данный интерпретатор обеспечивает 18 вызовов из 28 критериев рекомендаций Американской коллегии медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics), в частности PVS1, PS1, PS4, PM1, PM2, PM4, PM5, PP2, PP3, PP5, BA1, BS1, BS2, BP1, BP3, BP4, BP6 и BP7 [8]. Дополнительная фильтрация включала такую по количеству альтернативных и референсных аллелей каждого варианта из результатов полногеномного секвенирования: суммарно их должно быть не менее 30, 15 и более аллелей референсного и альтернативного значения. Конечную интерпретацию вариантов в 154 отобранных генах панелей ClinGene (прил. 1), связанных с развитием патологий сердца и сердечно-сосудистой системы, определяли на основании интерпретации InterVar и базы данных ClinVar. При этом отбирались либо неизвестные для ClinVar варианты, патогенные согласно аннотатору InterVar, либо варианты, зарегистрированные в ClinVar как патогенные. Такие варианты считались потенциально патогенными и анализировались для участника более прицельно с использованием данных литературы и фенотипической информации для участника. В ходе проведенного исследования выявлена мутация с неопределенным клиническим значением в экзоне 1 гена ламина A/C LMNA:NM_001282626:exon1:c.134delA:p.Y45Sfs*51 (рис. 3). Обнаруженный вариант ранее не зарегистрирован в ClinVar, частота его встречаемости в больших популяциях неизвестна. Результаты анализа позднее подтверждены повторным секвенированием по Сэнгеру.

Полученные данные генетического обследования стали поводом к повторной госпитализации пациентки и про-

ведению контрольного ЭхоКГ через 12 мес после имплантации ЭКС, по результатам которого зарегистрирована нормализация размеров полостей обоих желудочков (см. табл. 1). Однако ФВ ЛЖ по-прежнему составляла 48%, кроме того, сохранялись признаки МР II степени, относительной ТР II-III степени, а также признаки повышения СДЛА до 38 мм рт. ст. При ХМЭКГ регистрировался преимущественно (90%) ритм стимуляции ПЖ, 7465 ЖЭС, в том числе 5 пробежек ЖТ, максимальная из 17 комплексов с максимальной ЧСЖ 127 уд/мин. При интеррогировании ЭКС монитором устройства зафиксированы 3 эпизода желудочкового ритма с высокой частотой (предположительно, ЖТ) с ЧСЖ 178–214 уд/мин длительностью 8–10 с.

Учитывая полученные генетические данные, диагноз пациентки был пересмотрен и сформулирован как «Семейная КМП, обусловленная мутацией в гене ламина (LMNA). Нарушение ритма и проводимости сердца: постоянная форма ФП, брадисистолический вариант, полная АВ-блокада. Синдром Фредерика. Имплантация однокамерного ЭКС Estella SR-T от 04.07.2022. ЖЭС, неустойчивые пробежки ЖТ. ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ 48%, I функциональный класс». Обнаруженная мутация в гене ламина послужила поводом к пересмотру стратегий ведения пациентки. В соответствии с Рекомендациями 2022 г. Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС [5] проведена оценка риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий с помощью калькулятора (<https://lmna-risk-vta.fr/>): у пациентки с frameshift-мутацией в гене LMNA, полной АВ-блокадой, наличием неустойчивой ЖТ по данным повторных ХМЭКГ, ФВ ЛЖ 48% 5-летний риск развития жизнеугрожающих ЖА превысил пороговое значение 10% и составил 39,5% [9]. Эти данные в сочетании со снижением ФВ ЛЖ менее 50%, неустойчивыми пробежками ЖТ и нарушением АВ-проводимости высокой степени соответствуют IIa-классу показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора [5]. Наличие клинических проявлений СН, а также высокое число (90%) стимуляций ПЖ явились основой формирования показаний к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии. Пациентке имплантировано сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора. В качестве патогенетической терапии ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ к терапии периндоприлом и метопролола сукцинатом добавлен дапаглифлозин 10 мг/сут. Кровным родственникам пациентки (дочери и сестре) рекомендовано генетическое исследование для исключения или подтверждения наличия аналогичной мутации в гене ламина.

Обсуждение

Своевременная генетическая диагностика плотно вошла в арсенал диагностических методов кардиолога. Данные, полученные в ходе генетического анализа, не только лежат в основе диагноза пациента, но и в значительной степени могут предопределять выбор лечебных стратегий и обоснование методов профилактики ВСС, а также необходимость обследования кровных родственников. Представленный клинический случай демонстрирует типичное течение ламинассоциированной КМП: отягощенный семейный анамнез, дебют заболевания у пробанда в молодом возрасте в виде наджелудочковых нарушений ритма сердца (постоянная форма ФП) и нарушение АВ-проводимости высокой степени. Потребность в имплантации ЭКС в связи с полной АВ-блокадой у женщины на IV декаде жизни – один из наиболее характерных клинических сценариев

манифестации ламинопатии [2]. Необходимо отметить, что обнаруженная нами мутация в экзоне 1 гена *LMNA* ранее считалась мутацией с неопределенным клиническим значением. Тем не менее приведенный случай семейной КМП наглядно демонстрирует ассоциацию этой мутации с развитием развернутых фенотипических проявлений и, вероятно, послужит основой для включения ее в список патогенных.

Ламины – основные белки ядерной оболочки, обеспечивающие стабильность ядерной мембраны, а также взаимодействие внеядерных структур с компонентами ядра клеток многих тканей. Экспрессия ламина во всех типах дифференцированных клеток объясняет широкий спектр клинических фенотипов заболевания с поражением периферических нервов, кардиомиоцитов, жировой и костной ткани. Так, мутации в гене ламина A/C, влекущие за собой сердечные проявления, являются причиной развития целой группы других заболеваний, таких как миодистрофия Эмери–Дрейфуса, конечностно-поясничная миодистрофия, семейная липодистрофия и прогерия Хатчинсона–Гилфорда [10]. Механизмы развития ламинассоциированных заболеваний до сих пор еще детально не изучены. Существуют 2 основные гипотезы возникновения подобных заболеваний – структурная и гипотеза «генной экспрессии». Согласно 1-й гипотезе недостаток ламинов или некорректная сборка мутантных ламиновых белков приводят к снижению прочности ядерной оболочки и повышению уязвимости ядра клетки. Прежде всего при этом страдают структуры, подвергающиеся механическому стрессу, такие как клетки скелетной мускулатуры и кардиомиоциты, что приводит к развитию дегенеративных изменений в соответствующих тканях. Вторая гипотеза предполагает нарушение взаимосвязи между ядерной ламиной и факторами транскрипции. В результате запускается преждевременный апоптоз кардиомиоцитов, клеток проводящей системы сердца, включая АВ-узел. Недавно сформулирована еще 1 гипотеза, согласно которой мутация ламинов A/C или отсутствие ламинов A-типа могут провоцировать 3-й механизм патогенеза – временную декомпартментализацию из-за нарушения целостности ядерной мембраны, приводящую к неадекватному обмену между ядерными и цитоплазматическими компонентами. В результате нарушается внутриклеточный гомеостаз кальция в кардиомиоцитах, что способствует возникновению аритмических событий [11].

Ламинопатии характеризуются ранним развитием предсердных аритмий и ЖА, тяжелых нарушений АВ-проводимости, высоким риском ВСС и быстрым прогрессированием сердечной дисфункции. Среди пациентов, подвергшихся трансплантации сердца, доля носителей мутации гена ламина составляет 10% [12]. Мужской пол, снижение ФВ ЛЖ, желудочковые нарушения ритма сердца являются дополнительными неблагоприятными факторами, ухудшающими прогноз жизни, что предрасполагает к развитию ВСС. Высокий риск развития угрожающих ЖА у этих лиц [13] предопределяет значимость ранней диагностики этого заболевания как у самого пациента, так и у его родственников для облегчения своевременной профилактики ВСС методом имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Учитывая быстро прогрессирующее течение заболевания и потенциально злокачественный фенотип, для стратификации риска фатальных исходов у носителей мутации гена ламина без развившихся клинических проявлений

в настоящее время изучаются возможности использования электрофизиологического исследования сердца, а также магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием для раннего выявления субклинических структурных изменений миокарда [5].

Заключение

Проведенный молекулярно-генетический анализ с секвенированием гена *LMNA* в представленном наблюдении позволил верифицировать диагноз. Данный случай иллюстрирует типичный клинический сценарий, характерный для ламинассоциированной КМП. Это свидетельствует о патогенном характере мутации в экзоне 1 гена *LMNA*, ранее считавшейся мутацией с неизвестным клиническим значением. Наличие подтвержденного генетического диагноза является ключевым в выборе стратегий лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации. Оказание медицинской помощи осуществлялось на основании действующих рекомендаций. Были получены информированное согласие на медицинские процедуры, вмешательства, проведение генетического исследования, обработку персональных данных и публикацию.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki. The provision of medical care was carried out on the basis of current recommendations. Informed consent was obtained for medical procedures, interventions, genetic research, processing of personal data and publication.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Приложение 1. Список генов панелей ClinGene, связанных с развитием патологий сердца и сердечно-сосудистой системы Appendix 1. ClinGene panel genes associated with cardiovascular system pathologies

ABCC8, ABCC9, ACTA2, ACTC1, ACTN2, AKAP9, ALPK3, ANK2, ANKRD1, AQP1, ATP13A3, BAG3, BGN, BMP10, BMP1A, BMP1B, BMP2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CALM3, CALR3, CASQ2, CAV1, CAV3, CDH2, COL9A1, CSRP3, CTF1, CTNNA3, DES, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EFEMP2, EIF2AK4, EYA4, FBLN2, FBN1, FBN2, FLNA, FLNC, FOXE3, FXN, GATA4, GATAD1, GDF2, GGCX, GPD1L, HCN4, ILK, JPH2, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNK3, KCNQ1, KDR, KLF10, KLF2, KLK1, LAMA4, LAMP2, LDB3, LMNA, LOX, LRRC10, MAT2A, MFAP5, MIB1, MYBPC3, MYH11,

MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK, MYLK2, MYOM1, MYOZ2, MYPN, NEBL, NEXN, NKX2-5, NOTCH1, NOTCH3, NPPA, OBSCN, PDGFD, PDLIM3, PKP2, PLEKHM2, PLN, PRDM16, PRKAG2, PRKG1, PSEN1, PSEN2, RANGRF, RBM20, RYR2, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SGCD, SLC22A5, SLC25A4, SLC2A10, SLC4A3, SLMAP, SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD9, SNTA1, SOX17, TBX20, TBX4, TCAI, TECRL, TET2, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, TJP1, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNC2, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TOPBP1, TPM1, TRDN, TRIM63, TRPM4, TTN, TTR, VCL.

Список сокращений

AB – атриовентрикулярный
BCC – внезапная сердечная смерть
ЖА – желудочковая аритмия
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
КМП – кардиомиопатия
ЛЖ – левый желудочек
МР – митральная регургитация
ПЖ – правый желудочек
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ТР – трикуспидальная регургитация

ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ФФ – феномен Фредерика
ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиографии
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСЖ – частота сокращения желудочков
ЭКГ – электрокардиография
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭхоКГ – эхокардиография
LMNA – ген ламина А/С

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rosario KF, Karra R, Amos K, et al. LMNA cardiomyopathy: Important considerations for the heart failure clinician. *J Card Fail.* 2023;29(12):1657-66. DOI:10.1016/j.cardfail.2023.08.016
- Morales A, Hershberger RE. Genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(7):375. DOI:10.1007/s11886-013-0375-1
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37(23):1850-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehv727
- Lammerding J, Schulze PC, Takahashi T, et al. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J Clin Invest.* 2004;113(3): 370-8. DOI:10.1172/JCI19670
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997-4126. DOI:10.1093/eurheartj/ehac262
- Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(11):1480-90. DOI:10.1016/j.jacc.2019.06.072
- Kim S, Scheffler K, Halpern AL, et al. Strelka2: Fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nat Methods.* 2018;15(8):591-4. DOI:10.1038/s41592-018-0051-x
- Li Q, Wang K. InterVar: Clinical interpretation of genetic variants by the 2015 ACMG-AMP Guidelines. *Am J Hum Genet.* 2017;100(2):267-80. DOI:10.1016/j.ajhg.2017.01.004
- Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and validation of a New Risk Prediction Score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation.* 2019;140(4):293-302. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410
- Мельник О.В., Малашичева А.Б., Фомичева Ю.В., и др. Клинико-диагностические сложности при ламинопатиях. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(10):72-7 [Melnik OV, Malashicheva AB, Fomicheva YuV, et al. Clinical and diagnostic difficulties in management of patients with laminopathies. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(10):72-7 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-10-72-77
- Вайханская Т.Г., Сивецкая Л.Н., Даниленко Н.Г., и др. Мутации гена ламина А/С (LMNA) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и их фенотипические проявления. *Евразийский кардиологический журнал.* 2016;(1):3-11 [Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Danilenko NG, et al. Lamin A/C gene (LMNA) mutations in patients with dilated cardiomyopathy and their phenotypic manifestation. *Eurasian Heart Journal.* 2016;(1):3-11 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2016-1-3-11
- Kärkkäinen S, Reissell E, Heliö T, et al. Novel mutations in the lamin A/C gene in heart transplant recipients with end stage dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2006;92(4):524-6. DOI:10.1136/hrt.2004.056721
- Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2299-307. DOI:10.1016/j.jacc.2016.08.058

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.07.2024



OMNIDOCTOR.RU