

УДК 616.74-009.7:575.21:616.127  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-156-165>



## Спектр фенотипических проявлений моногенных заболеваний, связанных с генами кардиомиопатий

**Кучер А.Н., Назаренко М.С.**

*Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10*

### РЕЗЮМЕ

**Цель** настоящего исследования заключалась в обобщении данных о спектре наследственных заболеваний и их фенотипических проявлениях при структурно-функциональных нарушениях в 75 генах, патогенные варианты которых связаны с формированием различных типов кардиомиопатий (КМП). Поиск научных публикаций проведен в зарубежных (PubMed) и отечественных (eLibrary) электронных библиотеках. Анализ данных выполнен с использованием баз Simple ClinVar, An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders, а также интернет-ресурса STRING.

Показано, что подавляющее большинство генов КМП обладают плейотропизмом и при моногенных заболеваниях, вызванных мутациями в данных генах, регистрируют широкий спектр патологических проявлений в различных системах органов (сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, костно-мышечной системы и соединительной ткани, кожи и придатков, органов зрения и слуха, почек), а также нарушения метаболизма и иммунитета. В связи с этим вне зависимости от первичного диагноза при выявлении у пациентов в генах КМП патогенных / вероятно патогенных вариантов или вариантов с неопределенной значимостью рекомендуется проведение детального и комплексного клинического обследования. Это имеет важное значение для уточнения эффектов редких вариантов генов, выделения клинически и прогностически значимых признаков для КМП и моногенных заболеваний, связанных с генами КМП, а также выявления групп риска и управляемых триггеров, способствующих проявлению патогенных генетических вариантов.

**Ключевые слова:** гены кардиомиопатий, моногенные заболевания, фенотипические проявления

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансировании Госзадания Министерства науки и высшего образования (№ 122020300041-7).

**Для цитирования:** Кучер А.Н., Назаренко М.С. Спектр фенотипических проявлений моногенных заболеваний, связанных с генами кардиомиопатий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):156–165. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-156-165>.

## Monogenic diseases associated with cardiomyopathy genes and their phenotypic manifestations

**Kucher A.N., Nazarenko M.S.**

*Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences  
10, Naberezhnaya Ushayki Str., Tomsk, 634050, Russian Federation*

✉ Назаренко Мария Сергеевна, [maria.nazarenko@medgenetics.ru](mailto:maria.nazarenko@medgenetics.ru)

**ABSTRACT**

The aim of the present study was to summarize the data on the spectrum of genetic diseases and their phenotypic manifestations in case of structural and functional defects in 75 genes, pathogenic variants of which are associated with the formation of different types of cardiomyopathy (CMP). The search for scientific publications was carried out in foreign (PubMed) and Russian (eLibrary) digital libraries. The data analysis was performed using the Simple ClinVar, An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders, and STRING databases.

It was shown that the vast majority of CMP genes are pleiotropic. Monogenic diseases caused by mutations in CMP genes are characterized by a wide range of pathological manifestations in various organs and systems (cardiovascular, nervous, endocrine, musculoskeletal systems, connective tissue, skin and appendages, organs of vision and hearing, kidneys) as well as by metabolic and immune disorders. Therefore, if a patient (regardless of the primary diagnosis) has pathogenic / likely pathogenic variants or variants of uncertain significance in the CMP genes, we recommend a detailed and comprehensive clinical examination. This is important for clarifying the effects of rare genetic variants, identifying significant clinical and prognostic features for CMP and monogenic diseases associated with CMP genes, and identifying risk groups and controllable triggers that contribute to the manifestation of pathogenic genetic variants.

**Keywords:** cardiomyopathy genes, monogenic diseases, phenotypic manifestations

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The study was supported by the state assignment from the Ministry of Science and Higher Education (No. 122020300041-7).

**For citation:** Kucher A.N., Nazarenko M.S. Monogenic diseases associated with cardiomyopathy genes and their phenotypic manifestations. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):156–165. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-156-165>.

**ВВЕДЕНИЕ**

Одной из ключевых проблем современных медико-биологических исследований является понимание закономерностей реализации генетической программы и выявление механизмов формирования генетически детерминированных фенотипов, в том числе и патологических [1, 2]. Достижения в области молекулярно-генетических исследований, системной биологии и системной медицины позволяют по-новому взглянуть на вопрос трансформации от генотипа к фенотипу [3].

Кардиомиопатии (КМП) – клинически и этиологически гетерогенная группа патологий миокарда – выступают ярким примером сложности формирования патологического фенотипа. КМП могут иметь моногенную, олигогенную или полигенную основу [4–6], которая реализуется в патологический фенотип на протяжении многих десятилетий (проявляется чаще у взрослых) и в ряде случаев только при определенных триггерах среды [5, 6]. С клинической точки зрения выделяют гипертрофическую (ГКМП), дилатационную (ДКМП), рестриктивную (РКМП) и правожелудочковую аритмогенную кардиомиопатию (ПЖАКМП), причиной которых чаще рассматривают нарушения в функционировании определенных генов [6–8].

Однако к аналогичным нарушениям миокарда могут приводить воздействия как внешних, так и внутренних средовых факторов (например, лекарственно-индуцированная, диабетическая, перипаретальная, стресс-индуцированная, воспалительная (миокардит) КМП и др.). И у пациентов с данными состояниями также выявляют патогенные варианты в генах, которые рассматриваются в качестве причинных для КМП [9–11]. В некоторых случаях наблюдается сочетание нескольких типов КМП или переход от одной к другой форме по мере прогрессирования болезни [12–14], а также КМП могут выступать в качестве симптома других сложных патологических фенотипов [11, 15].

Известны десятки генов, патогенные / вероятно патогенные варианты которых могут приводить к одному из типов КМП. Для разных КМП число и спектр причинных генов различаются, но неблагоприятные варианты в одних и тех же генах (и даже одни и те же варианты) могут приводить как к разным, так и к одним и тем же типам КМП [16]. Все больше накапливается данных, что, с одной стороны, нарушения в разных генах могут приводить к развитию сходных фенотипов (в частности, к КМП), а с другой – патологические варианты в одном и том же гене могут способствовать формированию различных клинических фенотипов и признаков, даже не

связанных с основной патологией [4, 6, 17, 18]. Выявление особенностей фенотипа, а также уточнение спектра возможных нарушений в организме при наличии патогенных вариантов в генах представляют интерес не только с фундаментальной точки зрения (для определения сферы компетенции конкретных генов), но и имеет клиническую значимость, в частности для трансляционной медицины [3, 19]. Цель настоящего исследования заключалась в обобщении данных о спектре наследственных заболеваний и их фенотипических проявлениях при структурно-функциональных нарушениях в генах КМП.

## ИСТОЧНИК ДАННЫХ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ

Информация о генах первичных КМП не полностью совпадает по данным разных источников (баз данных ClinGen, SimpleClinVar, Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders (OMIM) и др.), что связано с различиями в использованных критериях отнесения генов к категории значимых. В настоящем исследовании в качестве источника информации о генах КМП была использована база Simple ClinVar (<https://simple-clinvar.broadinstitute.org/>), дата обращения – февраль 2023 г.

Анализ сферы компетенции генов КМП проводился на основании данных An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders (OMIM) (<https://www.omim.org/>) о моногенных заболеваниях, к которым могут приводить мутации в привлеченных к рассмотрению генах КМП. Для описания особенно-

стей фенотипических проявлений при моногенных заболеваниях, причиной которых являются мутации в генах КМП, использовался MeSH – словарь биомедицинских терминов, которые применяются для индексации документов в MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>). Для характеристики генов КМП использовался также интернет-ресурс STRING (<https://string-db.org/>). Поиск научных публикаций проведен в зарубежных (PubMed) и отечественных (eLibrary.ru) электронных библиотеках.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОВ ПЕРВИЧНЫХ КАРДИОМИОПАТИЙ

Согласно Simple ClinVar, патогенные / вероятно патогенные варианты 75 генов могут приводить к одной из форм первичных КМП: для ГКМП указаны 40 таких генов, для ДКМП – 50 генов, для ПЖАКМП – 11 генов, для РКМП – семь генов (рис.). Большинство генов КМП являются белок-кодирующими, два гена относятся к генам некодирующих РНК – *FLNC-AS1* и *TTN-AS1*. Наряду со специфичными (которые охарактеризованы как причинные в отношении одного типа КМП), есть гены, варианты в которых могут приводить к разным типам КМП. Например, варианты в генах *ACTN2*, *DES*, *LMNA* и *TMEM43* рассматриваются в качестве причинных для ГКМП, ДКМП и АКМП; в генах *MYH7*, *TNNI3*, *TNNT2* и *TTN* – для ГКМП, ДКМП и АКМП и т.д. (см. рис.). Иными словами, патогенные варианты в одних и тех же генах КМП могут приводить к различным патологическим фенотипам на уровне сердца.

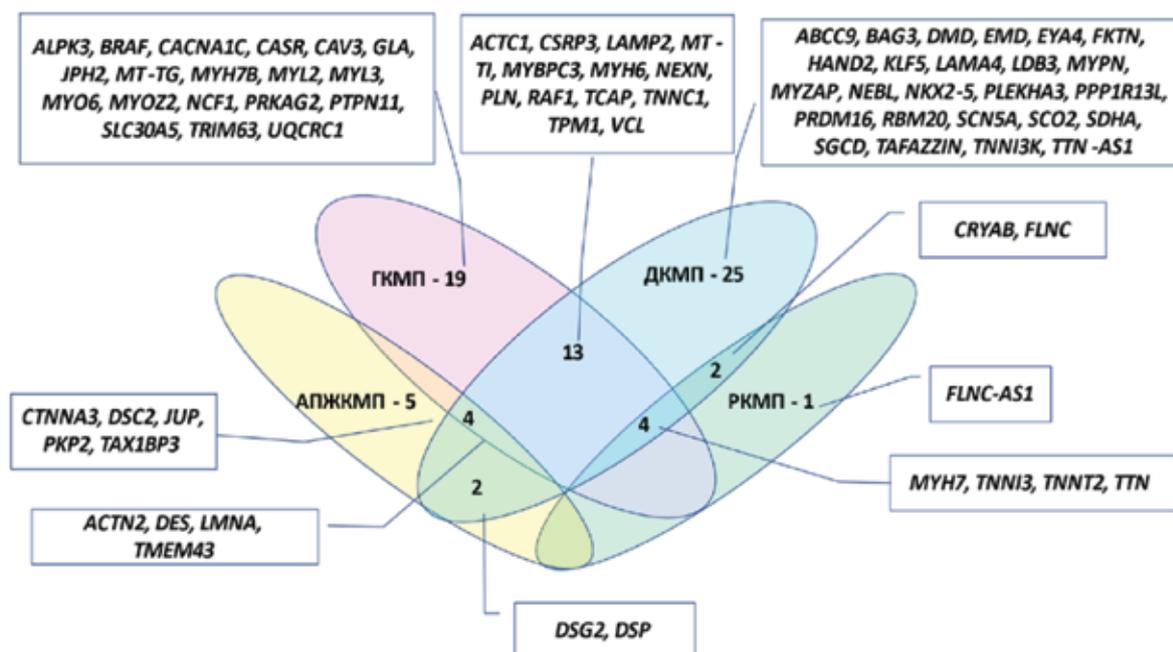


Рисунок. Общие и специфические гены для разных моногенных КМП

Согласно Tissue expression database (<https://tissues.jensenlab.org/>), по данным STRING, привлеченные к рассмотрению гены КМП экспрессируются во многих тканях, включая различные отделы сердца (правый желудочек, сердечная мышца, левое и правое предсердие, желудочек, предсердие), эмбриональные ткани (21 ген), ткани женской репродуктивной системы (17 генов), яичка (девять генов), плода (13 генов), органов чувств (шесть генов), прямой кишки (пять генов), желчного пузыря (три гена), в адипоцитах (два гена), тромбоцитах (четыре гена) и др. [20, 21]. В частности, в эмбриональных структурах (ВТО:0000174 по [20]) экспрессируются гены *PKP2*, *UQCRC1*, *VCL*, *RAF1*, *MYH7B*, *SDHA*, *DSC2*, *NCF1*, *TMEM43*, *FLNC*, *PTPN11*, *MYPN*, *HAND2*, *DMD*, *LMNA*, *BAG3*, *EMD*, *KLF5*, *JUP*, *MYH6*, *LAMP2*, в органах чувств – гены *BAG3*, *DMD*, *VCL*, *SDHA*, *NCF1*, *PTPN11* и т.д. Экспрессия в различных типах тканей и на разных стадиях онтогенеза позволяет предположить, что нарушения в работе генов КМП могут сказаться на функционировании не только сердечно-сосудистой, но и других систем органов.

По STRING [21], 71 белок, кодируемый генами КМП, функционально связан (средний локальный коэффициент кластеризации – 0,656), регистрируются в целом 683 функциональных или физических взаимодействия (в среднем на белок – 19,2) при ожидаемых 35 взаимодействиях (уровень достигнутой статистической значимости обогащения в сети межбелковых взаимодействий  $p < 1.0e-16$ ). Не включенными в сеть оказались белковые продукты лишь семи генов: *NCF1*, *TAX1BP3*, *KLF5*, *SLC30A5*, *PLEKHA3*, *PRDM16* и *CASR*. Объединение в единую сеть бел-

ков, кодируемых генами КМП, является ожидаемым в связи с критериями их выбора для анализа, но это также предполагает возможность вовлеченности в общие патологические состояния данных генов и при поражении других систем органов.

## СПЕКТР МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ГЕНАМИ КМП (ПО ОМIM) И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Для 13 генов в базе Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders (OMIM) [22] не указаны моногенные заболевания – для генов *HAND2*, *KLF5*, *MT-TG*, *MT-TI*, *MYH7B*, *MYZAP*, *NEBL*, *PLEKHA3*, *PPP1R13L*, *SLC30A5*, *TAX1BP3*, *TRIM63*, *TTN-AS1*. Для 62 оставшихся генов приведено в общей сложности 191 заболевание, причем только для двух патологий речь идет о предрасположенности (для гена *CASR* – к идиопатической генерализованной эпилепсии, для *SCN5A* – к синдрому внезапной детской смерти), в большинстве случаев отмечается аутосомно-доминантное (72,8%), аутосомно-рецессивное (17,3%) и реже смешанное аутосомно-доминантное/аутосомно-рецессивное (4,0%), аутосомно-доминантное/дигенное доминантное (1,2%) и X-сцепленное (4,6%) наследование болезни при наличии патологических вариантов; в пяти случаях в качестве причины патологии рассматриваются соматические мутации (для онкологических болезней).

Гены КМП характеризуются как разной «нагруженностью» моногенными заболеваниями, так и их разнообразием. Наибольшее число заболеваний (от 5 до 11) зарегистрировано для генов *LMNA*, *SCN5A*, *MYH7*, *BRAF*, *NKX2-5*, *DSP*, *TTN*, *CASR*, *CAV3* (табл. 1).

Таблица 1

Гены КМП, характеризующиеся наибольшей «нагруженностью» моногенными заболеваниями по OMIM	
Ген	Моногенные заболевания
<i>LMNA</i>	ДКМП, 1А; болезнь Шарко – Мари – Тута, тип 2В1; мышечная дистрофия Эмери – Дрейфуса, тип 2 (АД); мышечная дистрофия Эмери – Дрейфуса 3, тип АР; синдром «сердце – рука», словенский тип; прогерия Хатчинсона – Гилфорда; липодистрофия, семейная частичная, тип 2; синдром Малуфа; мандибулоакральная дисплазия; мышечная дистрофия, врожденная; рестриктивная дермопатия 2 – всего 11 заболеваний
<i>SCN5A</i>	Фибрилляция предсердий, семейная, 10; синдром Бругада 1; ДКМП 1Е; блокада сердца, непрогрессирующая; блокада сердца, прогрессирующая, тип 1А; синдром удлиненного интервала QT 3; синдром слабости синусового узла 1; фибрилляция желудочков, семейная, 1; предрасположенность к синдрому внезапной детской смерти – всего 9 заболеваний
<i>MYH7</i>	ДКМП 1S; ГКМП 1; дистальная миопатия Лэнга; некомпактность левого желудочка 5; миопатия с накоплением миозина (АД и АР); лопаточно-перонеальный синдром, миопатический тип – всего 7 заболеваний
<i>BRAF</i>	Аденокарцинома легкого (соматическая), кардио-кожный синдром, колоректальный рак (соматический), ЛЕОПАРД синдром 3, меланома злокачественная (соматическая), немелкоклеточный рак легкого (соматический), синдром Нунан 7 – всего 7 заболеваний
<i>NKX2-5</i>	Дефект межпредсердной перегородки 7, с дефектами AV-проводимости или без них; конотрункальные пороки сердца, переменные; синдром гипоплазии левых отделов сердца 2; гипотиреоз врожденный, незобный, 5; тетрада Фалло; дефект межжелудочковой перегородки 3 – всего 7 заболеваний
<i>DSP</i>	Аритмогенная дисплазия правого желудочка 8, ДКМП с пушистыми волосами и кератодермией, ДКМП с пушистыми волосами, кератодермией и агенезией зубов; буллезный эпидермолиз, летальный акантолитический; ладонно-подошвенный кератоз II; синдром хрупкость кожи – «шерстистые» волосы – всего 6 заболеваний

Окончание табл. 1

Ген	Моногенные заболевания
<i>TTN</i>	ДКМП 1G; ГКМП семейная 9; мышечная дистрофия, поясно-конечностная, АД 10; миопатия, миофибрилярная, 9, с ранней дыхательной недостаточностью; миопатия Салиха; большеберцовая мышечная дистрофия, поздняя – всего 6 заболеваний
<i>CASR</i>	Гиперпаратиреоз, неонатальный; гипокальциемия, АД; гипокальциемия, АД, с синдромом Барттера; гипокальциурическая гиперкальциемия I типа; идиопатическая генерализованная эпилепсия, предрасположенность, тип 8, поздняя – всего 5 заболеваний
<i>CAV3</i>	ГКМП, семейная; креатинфосфокиназа, повышенный уровень в сыворотке; синдром удлиненного интервала QT, тип 9; миопатия дистальная, тип Татеяма; болезнь периодических мышечных спазмов, тип 2, поздняя – всего 5 заболеваний

Примечание. АД и АР – аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный тип наследования соответственно.

Еще для 14 генов (*ABCC9*, *ACTC1*, *ACTN2*, *CACNA1C*, *CRYAB*, *FKTN*, *FLNC*, *LDB3*, *MYH6*, *MYO6*, *MYPN*, *PTPN11*, *SDHA*, *TNNT2*) указано по четыре моногенных болезни, а для остальных генов число указанных в ОМIM нозологических единиц не превышает трех.

Из приведенного перечня моногенных заболеваний для генов КМП (см. табл. 1) очевидно, что патологические проявления при мутациях в данных генах обнаруживаются не только на уровне сердечно-сосудистой системы, но и других органов. В терминологии MeSH наследственные заболевания, причиной которых являются патогенные варианты в генах КМП, могут проявляться симптомами поражения различных систем органов (табл. 2). По данным ОМIM и MeSH, поражением сердечно-сосудистой системы сопровождаются моногенные заболевания, причиной которых являются 56 генов КМП, поражением костно-мышечной системы и соединительной ткани – 24 гена КМП, кожи и придатков, а также нарушения метаболизма – по восемь генов, патология центральной нервной системы связана с шестью генами КМП. Кроме того, при мутациях в четырех и менее генов регистрировались нарушения эндокринной системы, патология почек, глаз, иммунитета, слуха и некоторых других признаков.

Обращает на себя внимание тот факт, что «рейтинг» генов КМП по числу нозологий, указанных в ОМIM, не полностью согласуется с таковым в отношении спектра систем органов, в которых происходят такие нарушения. Полное соответствие таких показателей наблюдается только для гена *LMNA* (максимальное число наследственных болезней и число пораженных систем) и ряда генов с небольшим числом указанных в ОМIM моногенных заболеваний (например, для генов *ALPK3*, *CSR3*, *JPH2*, *LAMA4*, *CTNNA3* и некоторых других указано поражение только сердечно-сосудистой системы). Близкие оценки получены для генов *BRAF*, *CASR* и *CAV3*, которые имеют высокий «рейтинг» и по числу нозологий, и по числу затронутых нарушений при моногенных заболеваниях систем органов (см. табл. 1, 2).

Важно подчеркнуть, что перечень представленных в MeSH нарушений, характерных для моногенных заболеваний, вызванных патогенными вариантами в генах КМП, не является исчерпывающим и не учитывает все патологические признаки, характерные для соответствующих болезней.

В пределах отдельных систем органов также регистрируется разнообразие клинических проявлений при моногенных заболеваниях, обусловленных патогенными вариантами в генах КМП (см. табл. 2) [22]. Нарушения в работе генов КМП могут приводить к другим патологиям сердца (различные аритмии, пороки сердца и сосудов и др.). Так, к фибрилляции предсердий или желудочков сердца приводят варианты в генах *ABCC9* и *SCN5A*. Ряд генов КМП (*CTNNA3*, *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *PKP2*, *TMEM43*) выступают в качестве причинных для развития аритмогенной правожелудочковой дисплазии или аритмий в числе симптомов, синдромов и заболеваний (тахикардии при синдроме Бругада – гены *SCN5A*, *CACNA1C*, синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта – ген *PRKAG2*) [22].

Согласно клиническим наблюдениям, фибрилляция предсердий может быть начальной стадией проявления кардиомиопатий (в том числе и у носителей патогенных / вероятно патогенных вариантов в генах КМП) [23]. Фенотип аритмогенной КМП может встречаться при других генетически обусловленных кардиомиопатиях [24]. Однако аритмии не всегда проявляются у пациентов с моногенными КМП даже при наличии одного и того же патогенного варианта, что наблюдалось, в частности, для пациентов с ГКМП, вызванной заменой p.Gln1233Ter в гене *MYBPC3* [25].

Следует подчеркнуть, что из 62 генов КМП, информация по моногенным заболеваниям для которых представлена в ОМIM, для шести генов не указано болезней, проявляющихся патологией сердечно-сосудистой системы – для генов *CASR*, *SCO2*, *EMD*, *LAMP2*, *NCF1* и *UQCRC1*. Это указывает на неполноту информации в ОМIM о возможных моногенных заболеваниях, причиной которых являются патогенные варианты в генах КМП.

Таблица 2

Примеры фенотипических проявлений* (по MeSH) моногенных заболеваний, к которым приводят патогенные варианты в генах КМП													
Гены	ОМIM {всего нозологий}	ССЗ	Костно-мышечная система/ соединительная ткань	Патология нервной системы	Кожа и придатки	Неоплазия	Признаки	Метаболизм	Эндокринная патология	Патология почек	Патология глаз	Нарушение слуха	Итого MeSH Terms
<i>LMNA</i>	115200, 605588, 181350, 616516, 610140, 176670, 151660, 212112, 248370, 613205, 619793 {11}	КМП, ВПС	МД, деформации рук, мандибулоакральная дисплазия	Моторно-сенсорная нейропатия	Рестриктивная дермопатия	–	–	Прогерия, Н. липидного обмена	Дисгенез гонад	Урогенитальные А.	–	–	7
<i>BRAF</i>	211980, 115150, 114500, 613707, 155600, 211980, 613706 {7}	ВПС	А. мышц и скелета, соединительной ткани	–	Эктодермальная дисплазия, Н. пигментации	О. легких, О. ЖКТ, меланома	Н. питания, А. лица и черепа	–	–	–	–	–	5
<i>PTRN11</i>	151100, 607785, 156250, 163950 {4}	ВПС	А. мышц и скелета, соединительной ткани	–	Эктодермальная дисплазия, Н. пигментации	О. кости и хряща; лейкоз	Н. питания, А. лица и черепа	–	–	–	–	–	5
<i>SDHA</i>	613642, 252011, 619259, 614165 {4}	КМП	–	Нейродегенерация, атаксия	–	Параангиома	–	Митохондриальные 3.	–	–	АЗН	–	5
<i>RAF1</i>	615916, 611554, 611553 {3}	КМП, ВПС	А. мышц и скелета, соединительной ткани	–	Эктодермальная дисплазия, Н. пигментации	–	Н. питания, А. лица и черепа	–	–	–	–	–	4
<i>SACNA1C</i>	611875, 618447, 620029, 601005 {4}	Ар	А. скелета	Судороги, аутизм	–	–	Нейромыщечные проявления	–	–	–	–	–	4
<i>CASR</i>	239200, 601198, 601198, 145980, 612899 {5}	–	–	Эпилепсия	–	–	–	П. метаболизма кальция	3. парацинтовидных желез и надпочечников	Н. транспорта в каналах	–	–	4
<i>FKTN</i>	611615, 253800, 613152, 611588 {4}	КМП	МД	А. головного мозга	–	–	–	–	–	–	А. глаз	–	4
<i>ABCC9</i>	614050, 608569, 239850, 619719 {4}	КМП, Ар, кардиомиопатия	МП, остеохондродисплазия	–	Гипертрихоз	–	–	–	–	–	–	–	3
<i>SAF3</i>	192600, 123320, 611818, 614321, 606072 {5}	КМП, Ар	МД	–	–	–	Уровень КФК	–	–	–	–	–	3
<i>CRYAB</i>	615184, 613763, 608810, 613869 {4}	КМП	МП	–	–	–	–	–	–	–	Катаракта	–	3
<i>TMEM43</i>	604400, 619832, 614302 {3}	КМП	МД	–	–	–	–	–	–	–	–	П. СН	3

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ВПС – врожденный порок сердца, Ар – аритмия, МД – мышечная дистрофия, МП – миопатия, КФК – креатинфосфокиназа, АЗН – арофия зрительного нерва, СН – слуховой нерв, А. – аномалия; П. – патология, О. – онкопатология, Н. – нарушение, 3. – заболевание.

\* в таблицу не включена категория «Патология иммунной системы» по MeSH, которая установлена только для гена *NCFI* (характерна «Бактерицидная дисфункция фагоцитов»).

Второй по частоте поражения при наличии патогенных вариантов в генах КМП являлась костно-мышечная система и соединительная ткань – при мутациях в 24 генах регистрировались аномалии мышц, скелета и соединительной ткани, мышечные дистрофии, миопатии и некоторые другие нарушения (см. табл. 2). В частности, к различным формам миопатии приводят мутации в генах *ACTN2* (врожденная миопатия со структурированными ядрами и аномалиями Z-линии; миопатия дистальная, тип 6, с манифестацией у взрослых), *BAG3* (миопатия, миофибриллярная, тип 6) и др. [22].

Патогенные варианты в генах КМП связаны с развитием и других моногенных заболеваний, проявляющихся патологическими изменениями кожных покровов и волос (в том числе рестриктивная дермопатия, нарушение пигментации кожи, кератоз, «шерстистые» волосы и др.), онкозаболеваниями (меланома, лейкоз и др.), неврологическими расстройствами (нейродегенеративные изменения, судороги, эпилепсия, атаксия, аутизм и др.), метаболическими (изменение липидного обмена, митохондриальная патология, болезни накопления и др.) и эндокринными (патология паращитовидной железы и надпочечников) нарушениями (см. табл. 2), а также различных синдромов, для которых характерен широкий спектр структурно-функциональных расстройств. При этом, с одной стороны, сложные клинические фенотипы регистрируются при некоторых типах КМП, а с другой – кардиомиопатии (или другие нарушения со стороны миокарда) могут выступать в качестве симптома наследственного заболевания или синдрома [22].

ДКМП, причиной которой являются патогенные варианты в гене *DSP*, сочетается у пациентов с пушистыми волосами и кератодермией; при ДКМП и ГКМП (в обоих случаях причинный вариант локализован в гене *ACTN2*) может регистрироваться некомпактный миокард левого желудочка. КМП как симптом наблюдается при синдроме Барта (регистрируют ДКМП, нейтропению, проксимальную миопатию, задержку физического и моторного развития; причинный ген – *TAFAZZIN*); болезни Данона (ГКМП, миопатия, снижение интеллекта, причинный ген – *LAMP2*); синдроме LEOPARD (характеризуется гипертрофией миокарда, нарушениями параметров электрокардиограммы (ЭКГ), множественными лентиго, гипертелоризмом, стенозом легочной артерии, аномалиями развития половых органов, задержкой роста и глухотой, в качестве причинных могут выступать патогенные варианты генов *PTPN11*, *RAF1*, *BRAF*); синдром Малуфа (ДКМП, скелетные аномалии, нарушения репродуктивной сферы, задержка интеллектуального развития, причинный ген – *LMNA*),

болезнь Наксоса (аритмогенная дисплазия правого желудочка, кератоз ладоней и подошв и «шерстистые» волосы, причинный ген – *JUP*) и др. [22].

Примечательно, что поражение других систем органов наблюдается при моногенных заболеваниях, причиной которых являются разные гены КМП. Так, нарушения кожных покровов и структуры волос выявлены при аритмогенной правожелудочковой дисплазии (причинный ген – *DSC2*); кардио-кожном синдроме (*BRAF*); летальном акантолитическом буллезном эпидермолизе, ладонно-подошвенном кератозе II (ген *DSP*), синдроме Канту (ген *ABCC9*), рестриктивной дермопатии 2 (ген *LMNA*) и др. Мутации в генах КМП могут приводить к поражению органов чувств в качестве как изолированных фенотипов (гены *EYA4*, *MYO6* – глухота; *CRYAB* – катаракта), так и отдельных симптомов (в генах *GLA*, *PTPN11*, *RAF1*, *BRAF*, *FKTN*) [22].

Онкозаболевания вызывают соматические мутации в гене *BRAF* (аденокарциному, колоректальный рак, меланому, немелкоклеточный рак легкого) и гене *PTPN11* (ювенильный миеломоноцитарный лейкоз), а патогенные варианты в гене *SDHA* приводят к параганглиоме 5. Кроме того, следует отметить, что для синдромов, вызванных мутациями в генах КМП, наблюдаются пороки развития различных систем органов, отставание в физическом и интеллектуальном развитии, нарушения в репродуктивной системе [22].

Как уже отмечалось, приведенные в MeSH данные о фенотипических проявлениях при моногенных заболеваниях, вызванных мутациями в генах КМП, нельзя рассматривать исчерпывающими, и по мере более детального описания таких пациентов их фенотипические особенности и, соответственно, сфера компетенции генов будут уточняться. Так, обнаружены значительные связи между патогенными вариантами в гене *PTPN11* и легочным стенозом (как клапанным, так и надклапанным) и дисплазией легочных клапанов [2]. Показано, что дети и молодые взрослые пациенты с синдромом Нунан, имеющие патогенные варианты в гене *PTPN11*, несмотря на худощавое телосложение, характеризуются неблагоприятным метаболическим профилем (низкий уровень липопротеинов высокой плотности, тенденция к повышению уровня триглицеридов, более высокий уровень медианы НОМА-IR, нарушение метаболизма глюкозы согласно тесту на толерантность к глюкозе) [17]. Описаны редкие случаи связанной с патогенными вариантами в гене *ALPK3* детской кардиомиопатии (ДКМП, ГКМП, смешанный фенотип ДКМП/ГКМП с переходом по мере прогрессирования до ГКМП), сочетающиеся с черепно-лицевыми скелетными аномалиями [13].

Расширяется спектр моногенных заболеваний, вызванных патогенными вариантами в генах КМП. Так, на основании особенностей экспрессии и изучения сетей белок-белкового взаимодействия с использованием инструментов *in silico* ген *TTN* рассматривается в качестве кандидата для артрогрипоза типа 10 (врожденного заболевания опорно-двигательной системы, проявляющееся контрактурами суставов, недоразвитием мышц, поражением спинного мозга) [26].

В целом на основании обобщения данных о фенотипических особенностях моногенных заболеваний, обусловленных патогенными вариантами в генах КМП, с учетом функциональной связанности кодируемых ими белков, можно ожидать вовлеченность данных генов в нормальную изменчивость и в формирование предрасположенности к патологическим состояниям сердечно-сосудистой, костно-мышечной, нервной, эндокринной и других систем органов. Признаки, связанные с данными системами органов, могут представлять интерес для более детального изучения у пациентов с различными КМП, в том числе и с моногенными формами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на неполноту данных (вследствие особенностей формирования любых информационных ресурсов), приведенные сведения позволяют сделать несколько обобщений. Во-первых, очевидно, что гены КМП обладают плейотропизмом, и локализованные в них патогенные варианты могут приводить к нарушениям в различных системах органов. Во-вторых, экспрессия в различных органах и функциональная связанность белков, кодируемых генами КМП, предполагают участие многих генов в определении структурно-функциональных особенностей систем органов, для которых регистрировались изменения при уже известных моногенных заболеваниях. В-третьих, моногенные заболевания вызывают патогенные варианты генов с сильным эффектом и, соответственно, характеризуются крайними фенотипическими проявлениями (даже при условии неполной пенетрантности и экспрессивности). Отсюда следует, что полиморфные варианты этих же генов могут вносить определенный вклад в нормальную изменчивость признаков соответствующих систем органов и участвовать в формировании полигенной основы детерминации различных болезней.

Это положение подтверждается данными широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS), согласно которым полиморфные варианты генов КМП вовлечены в формирование изменчивости не только параметров, отражающих функциональное

состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ- и ЭхоКГ-параметров, артериального давления и др.), но и нарушений различных систем органов (эндокринной, мочеполовой, костно-мышечной, органов зрения и слуха и др.), биохимических показателей и клеточного состава крови [27]. На наш взгляд, с учетом сложности генетической детерминации (от моногенного до полигенного компонента), неполной пенетрантности и экспрессивности генетических вариантов, возможного модифицирующего влияния различных генетических факторов на клиническую картину КМП [25, 28, 29] этот аспект в дальнейшем требует более детального рассмотрения.

Кроме того, приведенные данные определяют и некоторые важные направления исследований, которые в дальнейшем могут иметь существенную клиническую значимость. Прежде всего, это касается детального клинического обследования пациентов с диагностированным наследственным заболеванием, причиной которого являются или могут являться гены КМП. Обследование должно быть комплексным и не ограничиваться подробной характеристикой ранее описанных симптомов и традиционно обследуемых показателей / систем органов. Так, V. Lodato с соавт. [3] отмечают, что врачи, наблюдающие за КМП у детей, могут столкнуться с самыми «причудливыми сценариями». И для диагностики патологии необходимы знания в области кардиологии, педиатрии, с учетом особенностей метаболизма, рентгенологических данных и генетических особенностей (как клинических, так и молекулярных) и персонализированный подход. По мере накопления таких данных можно будет выделить клинически и прогностически значимые признаки для КМП и других моногенных заболеваний, связанных с генами КМП, а также те маркеры, которые могут способствовать фенотипическому проявлению патогенного варианта. Детальное фенотипическое описание пациентов важно для уточнения эффектов, выявляемых при проведении молекулярно-генетического обследования редких вариантов генов КМП, а также вариантов с неопределенной клинической значимостью (VUS). Такой подход может в дальнейшем позволить своевременно выявлять группы риска и управляемые триггеры, способствующие проявлению патогенных вариантов.

Настоящее исследование базировалось на основании анализа генов КМП. В то же время нам представляется целесообразной оценка сферы компетенции генов и для других моногенных заболеваний, а также более глубокое комплексное обследование индивидов с установленным или подозреваемым диагнозом различных наследственных болезней.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Nussinov R., Tsai C.J., Jang H. Protein ensembles link genotype to phenotype. *PLoS Comput. Biol.* 2019;15(6):e1006648. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006648.
- Leoni C., Blandino R., Delogu A.B., De Rosa G., Onesimo R., Verusio V. et al. Genotype-cardiac phenotype correlations in a large single-center cohort of patients affected by RASopathies: Clinical implications and literature review. *Am. J. Med. Genet. A.* 2022;188(2):431–445. DOI: 10.1002/ajmg.a.62529.
- Lodato V., Parlapiano G., Cali F., Silvetti M.S., Adorisio R., Armando M. et al. Cardiomyopathies in children and systemic disorders when is it useful to look beyond the heart? *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(2):47. DOI: 10.3390/jcdd9020047.
- Cerrone M., Remme C.A., Tadros R., Bezzina C.R., Delmar M. Beyond the one gene-one disease paradigm: complex genetics and pleiotropy in inheritable cardiac disorders. *Circulation.* 2019;140(7):595–610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035954.
- Hershberger R.E., Cowan J., Jordan E., Kinnamon D.D. The complex and diverse genetic architecture of dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 2021;128(10):1514–1532. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318157.
- McKenna W.J., Judge D.P. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(1):22–36. DOI: 10.1038/s41569-020-0428-2.
- Brieler J., Breeden M.A., Tucker J. Cardiomyopathy: an overview. *Am. Fam. Physician.* 2017;96(10):640–646.
- El Hadi H., Freund A., Desch S., Thiele H., Majunke N. Hypertrophic, dilated, and arrhythmogenic cardiomyopathy: Where are we? *Biomedicines.* 2023;11(2):524. DOI: 10.3390/biomedicines11020524.
- Povysil G., Chazara O., Carss K.J., Deevi S.V.V., Wang Q., Armisen J. et al. Assessing the role of rare genetic variation in patients with heart failure. *JAMA Cardiol.* 2021;6(4):379–386. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.6500.
- Koziol K.J., Aronow W.S. Peripartum cardiomyopathy: current understanding of pathophysiology, diagnostic work-up, management, and outcomes. *Curr. Probl. Cardiol.* 2023;48(8):101716. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101716.
- Paul C., Peters S., Perrin M., Fatkin D., Amerena J. Non-ischaemic dilated cardiomyopathy: recognising the genetic links. *Intern. Med. J.* 2023;53(2):178–185. DOI: 10.1111/imj.15921.
- Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С. Смешанный фенотип: некомпактный миокард левого желудочка и гипертрофическая кардиомиопатия. *Кардиология.* 2020;60(4):137–145. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n728.
- Ding W.W., Wang B.Z., Han L., Li Z.P., Zhang W., Wang H. et al. ALPK3 gene-related pediatric cardiomyopathy with craniofacial-skeletal features: a report and literature review. *Zhonghua Er Ke Za Zhi – Chinese Journal of Pediatrics.* 2021;59(9):787–792. [Chinese]. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210222-00150.
- Gonçalves L., Pires I., Santos J., Correia J., Neto V., Moreira D. et al. One genotype, two phenotype: Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular non-compaction. *Cardiol. J.* 2022;29(2):366–367. DOI: 10.5603/Cj.2022.0020.
- Joury A., Faaborg-Andersen C., Quintana R.A., da Silva-de-Abreu A., Nativi-Nicolau J. Diagnostic tools for cardiac amyloidosis: a pragmatic comparison of pathology, imaging and laboratories. *Curr. Probl. Cardiol.* 2023;48(5):101106. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101106.
- Simple ClinVar. URL: <https://simple-clinvar.broadinstitute.org/>
- Noronha R.M., Villares S.M.F., Torres N., Quedas E.P.S., Homma T.K., Albuquerque E.V.A. et al. Noonan syndrome patients beyond the obvious phenotype: A potential unfavorable metabolic profile. *Am. J. Med. Genet. A.* 2021;185(3):774–780. DOI: 10.1002/ajmg.a.62039.
- Римская Е.М., Новиков П.С., Салами Х.Ф., Голицын С.П. Синдром Бругада и синдром ранней реполяризации: различные клинические формы синдрома J-волны на примере одной семьи. *Кардиологический вестник.* 2022;17(2):81–87. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20221702181.
- Yu C., Deng X.J., Xu D. Gene mutations in comorbidity of epilepsy and arrhythmia. *J. Neurol.* 2023;270(3):1229–1248. DOI: 10.1007/s00415-022-11430-2.
- Tissue expression database. URL: <https://tissues.jensenlab.org/>
- STRING. URL: <https://string-db.org/>
- Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <https://omim.org/>
- Yoneda Z.T., Anderson K.C., Quintana J.A., O’Neill M.J., Sims R.A., Glazer A.M. et al. Early-onset atrial fibrillation and the prevalence of rare variants in cardiomyopathy and arrhythmia genes. *JAMA Cardiol.* 2021;6(12):1371–1379. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.3370.
- Cipriani A., Perazzolo Marra M., Bariani R., Mattesi G., Vio R., Bettella N. et al. Differential diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: phenocopies versus disease variants. *Minerva Med.* 2021;112(2):269–280. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.06782-8.
- Salakhov R.R., Golubenko M.V., Valiakhmetov N.R., Pavlyukova E.N., Zarubin A.A., Babushkina N.P. et al. Application of long-read nanopore sequencing to the search for mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(24):15845. DOI: 10.3390/ijms232415845.
- Biswas A., Nath S.D., Ahsan T., Hossain M.M., Akhteruz-zaman S., Sajib A.A. *TTN* as a candidate gene for distal arthrogyrosis type 10 pathogenesis. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2022;20(1):119. DOI: 10.1186/s43141-022-00405-5.
- GWAS Catalog. The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>
- Кучер А.Н., Валиахметов Н.Р., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н., Назаренко М.С. Фенотипическая вариабельность гипертрофической кардиомиопатии у носителей патогенного варианта р.Arg870His гена *MYH7*. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(3):205–216. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-205-216. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-205-216.
- Кучер А.Н., Слепцов А.А., Назаренко М.С. Генетический ландшафт дилатационной кардиомиопатии. *Генетика.* 2022;58(4):371–387. DOI: 10.31857/S0016675822030080.

## Информация об авторах

**Кучер Аксана Николаевна** – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, aksana-kucher@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3824-3641>

**Назаренко Мария Сергеевна** – д-р мед. наук, руководитель лаборатории популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, maria.nazarenko@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0673-4094>

(✉) **Назаренко Мария Сергеевна**, maria.nazarenko@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 11.05.2023;  
одобрена после рецензирования 20.06.2023;  
принята к публикации 14.09.2023