

Новый нуклеотидный вариант в гене *ELAC2* у ребенка раннего возраста с гипертрофией миокарда желудочков

Л.А. Гандаева¹, Е.Н. Басаргина^{1,2}, О.Б. Кондакова¹, В.Г. Каверина¹, А.А. Пушков¹,
О.П. Жарова¹, А.П. Фисенко¹, К.В. Савостьянов¹

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

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

A new nucleotide variant in the *ELAC2* gene in a young child with a ventricular hypertrophy

L.A. Gandaeva¹, E.N. Basargina^{1,2}, O.B. Kondakova¹, V.G. Kaverina¹, A.A. Pushkov¹, O.P. Zharova¹,
A.P. Fisenko¹, K.V. Savostyanov¹

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

²Filatov Clinical Institute of Children's Health at the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

В немногочисленных зарубежных работах последнего десятилетия показана взаимосвязь различных патогенных вариантов гена *ELAC2* с гетерогенными фенотипическими проявлениями, общим для которых является неблагоприятный прогноз, вызванный тяжелым течением кардиомиопатии на первом году жизни. В статье представлено первое в России клиническое наблюдение редкого варианта гипертрофического фенотипа кардиомиопатии с летальным исходом на 1-м году жизни, и вариантами *c.887T>C*, *p.L296P* и *c.1979A>T*, *p.K660I* гена *ELAC2*. Цель работы — представить клиническое наблюдение ребенка с рано манифестирующей формой гипертрофического фенотипа кардиомиопатии, обусловленной патогенными вариантами гена *ELAC2*.

Ключевые слова: дети, новорожденные, гипертрофическая кардиомиопатия, наследственные болезни, митохондриальные болезни, ген *ELAC2*.

Для цитирования: Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Кондакова О.Б., Каверина В.Г., Пушков А.А., Жарова О.П., Фисенко А.П., Савостьянов К.В. Новый нуклеотидный вариант в гене *ELAC2* у ребенка раннего возраста с гипертрофией миокарда желудочков. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(4): 120–126. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-4-120-126

The few foreign papers of the last decade have shown the relationship of various pathogenic variants of the *ELAC2* gene to heterogeneous phenotypic manifestations, for which the unfavorable prognosis is common, caused by severe cardiomyopathy in the first year of life. The article presents the first clinical observation of a rare variant of the hypertrophic phenotype cardiomyopathy with a fatal outcome in the first year of life, and variants *c.887T>C*, *p.L296P* and *c.1979A>T*, *p.K660I* of the *ELAC2* gene in Russia. The purpose of the work is to present clinical observation of a child with an early manifestation of a hypertrophic phenotype of cardiomyopathy caused by pathogenic variants of the *ELAC2* gene.

Key words: children, newborns, hypertrophic cardiomyopathy, hereditary diseases, mitochondrial diseases, *ELAC2* gene.

For citation: Gandaeva L.A., Basargina E.N., Kondakova O.B., Kaverina V.G., Pushkov A.A., Zharova O.P., Fisenko A.P., Savostyanov K.V. A new nucleotide variant in the *ELAC2* gene in a young child with a ventricular hypertrophy. Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(4): 120–126 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-4-120-126

Кардиомиопатии — гетерогенная группа болезней сердечной мышцы, при которых происходят ее структурные или функциональные нарушения, не связанные с артериальной гипертензией,

ишемической болезнью сердца, пороками клапанов или врожденными пороками сердца [1–3]. Помимо мутаций в саркомерных, цитоскелетных и десмосомных генах, причинами нарушения работы сердечной

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Гандаева Лейла Ахатовна — к.м.н., ст. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000–0003–0890–7849.
e-mail: dr.gandaeva@gmail.com

Басаргина Елена Николаевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. отделением кардиологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0002–0144–2885

Кондакова Ольга Борисовна — к.м.н., зав. отделением медицинской генетики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000–0002–6316–9992

Каверина Валентина Геннадьевна — мл. науч. сотр., врач-педиатр Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей,

ORCID: 0000–0001–7784–2837

Пушков Александр Алексеевич — к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000–0001–6648–2063

Жарова Ольга Павловна — мл. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000–0003–4221–8406

Фисенко Андрей Петрович — д.м.н., проф., дир. Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000–0001–8586–7946

Савостьянов Кирилл Викторович — д.б.н., рук. Медико-генетического центра и лаборатории медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000–0003–4885–4171

119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

мышцы могут быть врожденные нарушения обмена веществ, нервно-мышечные заболевания и моногенные синдромы [2–4].

К наиболее редким, ассоциированным с тяжелым течением кардиомиопатии, относятся митохондриальные болезни [2, 5, 6]. Митохондриальные болезни — большая группа заболеваний, обусловленная нарушениями клеточной энергетики. Суммарная частота митохондриальных заболеваний составляет 1,6:5000 [6]. Биоэнергетический метаболизм находится под двойным генетическим контролем: ядерной и митохондриальной ДНК. Митохондриальные заболевания, обусловленные патогенными вариантами ядерной ДНК, наследуются согласно менделевским законам — по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и Х-сцепленному рецессивному типам. Митохондриальные заболевания, кодирующиеся митохондриальной ДНК, имеют материнский тип наследования [7–9]. Мутации генов, кодирующих белковые продукты комплекса дыхательной цепи митохондрий, приводят к снижению скорости синтеза АТФ, усилению продукции активных форм кислорода, запуску механизмов запрограммированной гибели клеток, включая апоптоз, аутофагию и некрозоподобные изменения, вызывая повреждение мембранных структур свободными радикалами с последующим высвобождением цитохрома С из митохондрий в эндоплазматический ретикулум [6]. В связи с возникающим системным дефектом энергетического метаболизма поражаются в различной комбинации наиболее энергозависимые ткани и органы мишени (миокард и скелетные мышцы, центральная нервная система), что обуславливает выраженный полиморфизм клинических симптомов, мультисистемный характер поражения и прогрессирующее течение [6, 9–11]. Гипертрофия миокарда при митохондриальных болезнях имеет динамичный характер: в процессе течения заболевания может произойти как ее уменьшение, так и молниеносное прогрессирование во время эпизодов метаболической декомпенсации [12]. В ряде случаев при прогрессировании заболевания происходит смена фенотипа с формированием дилатации полостей сердца и развитием в последующем систолической дисфункции [13, 14]. Спектр экстракардиальных клинических проявлений включает задержку внутриутробного развития, микроцефалию, задержку психомоторного развития, мышечную гипотонию, интеллектуальную недостаточность, лактат-ацидоз [6, 10]. По данным литературы, смертность детей с митохондриальными заболеваниями значительно выше при вовлечении в патологический процесс сердечно-сосудистой системы [6, 15].

Митохондриальная медицина — одно из сравнительно новых и динамично развивающихся направлений медицинской генетики. С каждым годом увеличивается число вновь выявленных митохон-

дриальных заболеваний, появляются данные о генетических дефектах, лежащих в их основе. В числе таких описана связь мутаций ядерного гена *ELAC2*, расположенного на коротком плече хромосомы 17, с комбинированным дефицитом окислительного фосфорилирования, тип 17, гипертрофической кардиомиопатией и дефицитом митохондриального комплекса I [14]. Приводим данные собственного клинического наблюдения.

Клинический случай. Мальчик 2 мес жизни госпитализирован в кардиологическое отделение Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей в связи с выявленной выраженной гипертрофией миокарда сердца.

Ребенок от соматически здоровых родителей, не состоявших в родстве, наследственность отягощена — смерть сибса в возрасте 8 мес. Масса тела при рождении 3000 г, длина тела 52 см, окружность головы 32 см, окружность груди 33 см. Ранний неонатальный период протекал без особенностей, инфекционными заболеваниями не болел. При эхокардиографии в родильном доме патологии не выявлено, в возрасте 1 мес визуализирована асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка без признаков обструкции: толщина межжелудочковой перегородки 7 мм (Z-score 3), задней стенки левого желудочка 4 мм (Z-score 1,6).

При клиническом осмотре в нашем отделении отмечались одышка с частотой дыханий 40 в минуту, тахикардия с частотой сердечных сокращений 160 уд/мин, систолический шум над областью сердца, без экстракардиального проведения, гепатомегалия (+5 см от края правой реберной дуги), микроцефалия (окружность головы 37 см (–2 SD), окружность груди 39 см), мышечный тонус диффузно снижен, умеренно асимметричен. Обращали внимание фенотипические особенности: густые брови, антимонголоидный разрез глаз, длинные ресницы, низкопосаженные ушные раковины, относительная макростомия, грубые черты лица, короткая шея. При лабораторном исследовании установлен низкий уровень гемоглобина (89–99 г/л) при нормальном уровне железа, относительная нейтропения (15,2%), низкий уровень натрия (126 ммоль/л), сниженный уровень IgG (1,7 г/л), высокий уровень NT-proBNP (7074 пг/мл), лактата (5,1 ммоль/л натощак), калия (6,4 ммоль/л). При эхокардиографии выявлена бивентрикулярная симметричная гипертрофия миокарда необструктивная — межжелудочковая перегородка 12 мм (z-score 5,2), задняя стенка левого желудочка 12 мм (z-score 6,93), передняя стенка правого желудочка 6 мм, сократимость левого желудочка удовлетворительная (фракция выброса по Симпсон 64%). По результатам электрокардиографии (рис. 1) и холтеровского мониторирования электрокардиограммы зафиксирована тахикардия в течение суток с максимальной частотой сердечных сокращений 200 уд/мин, признаки функ-

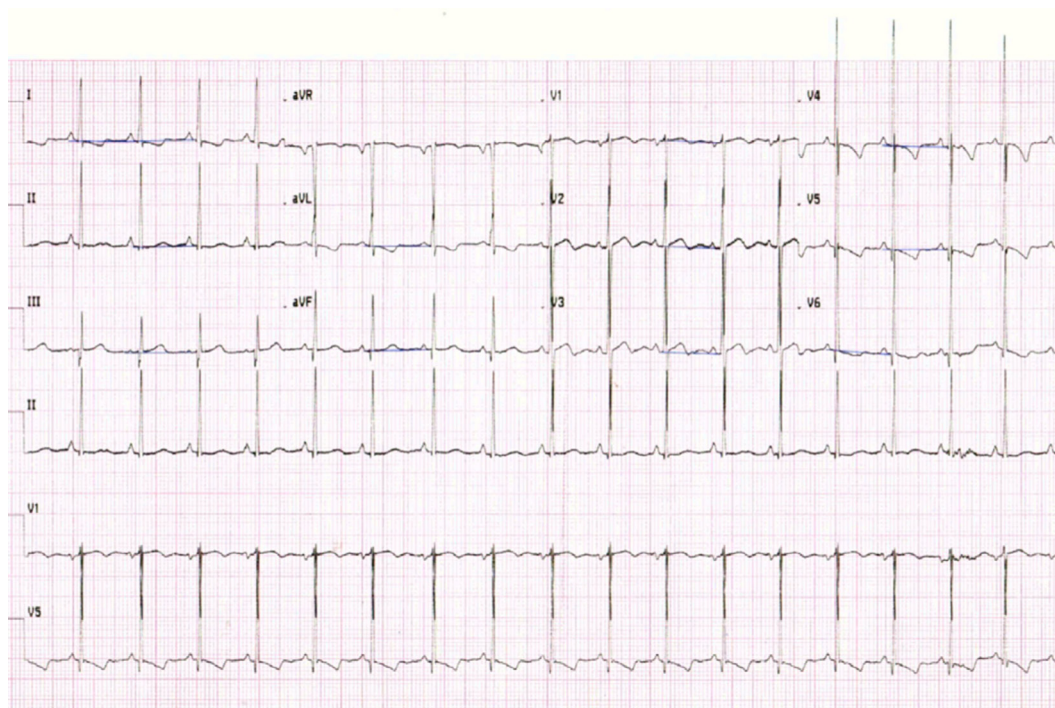


Рис. 1. Электрокардиограмма в возрасте 2 мес: синусовый ритм, элевация сегмента ST в отведениях V4–V6, II на 1 мм при положительном зубце T; низковольтный зубец T (двухгорбый в некоторых отведениях).

Fig. 1. Electrocardiogram at the age of 2 months: sinus rhythm, ST elevation in leads V4–V6, II for 1 mm with positive T-wave; low voltage of T-wave (double T-wave in some positions)

ционирования дополнительных проводящих путей (дельта-волна в отведении V2), выраженное нарушение реполяризации (элевация сегмента ST в отведениях V4–V6, II на 1 мм при положительном зубце T).

С учетом гипертрофии миокарда и тахикардии начата терапия бета-адреноблокатором (пропранолол 2 мг/кг/сут). Предполагая высокую вероятность митохондриальной этиологии заболевания, проводили метаболическую терапию: левокарнитин, убидекаренон, янтарная кислота. Через 3 нед от начала подобранной терапии отмечена положительная динамика в виде купирования тахикардии, одышки, уменьшились размеры печени до +0,5 см от края правой реберной дуги, в анализах крови снизился уровень лактата (2,1 ммоль/л), нормализовался уровень натрия (136 ммоль/л). Ребенок был выписан для наблюдения специалистов по месту жительства.

В процессе диагностического поиска проведен ряд молекулярно-генетических исследований. С учетом выраженной бивентрикулярной гипертрофии миокарда и задержки моторного развития методом тандемной масс-спектрометрии (ESI-MS/MS) исключена болезнь Помпе (активность фермента α -1,4-глюкозидазы в сухих пятнах крови 10,73 мкмоль/л/ч; норма >2,32 мкмоль/л/ч), выявлено увеличение концентрации глутаминовой кислоты (536,4 мкмоль/л при норме до 440,8 мкмоль/л), остальные значения — в пределах нормы. Учитывая наличие нейтропении, мышечной гипотонии и задержки моторного развития,

методом секвенирования по Сэнгеру исследовали экзоны 01–10 гена *TAZ*, а также прилегающие интронные области, нуклеотидных вариантов не выявлено, что позволило исключить синдром Барта. Следующим этапом диагностического поиска стало исследование методом массового параллельного секвенирования таргетных областей генов, включенных в кардиологическую панель, разработанную нами ранее [16]. В результате в экзоне 11 гена *ELAC2* выявлен нуклеотидный вариант *c.887T>C* (chr17:12908402A>G; NM_018127.6) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.L296P*, не описанный в контрольной выборке gnomAD (v2.1.1). В соответствии с Российским руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека данный нуклеотидный вариант следует расценивать как вероятно патогенный. В экзоне 21 гена *ELAC2* (OMIM 605367) нуклеотидный вариант *c.1979A>T* (chr17:12898131T>A; NM_018127.6) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.K660I*, также не описанный в контрольной выборке gnomAD (v2.1.1). Нуклеотидный вариант описан в международной базе HGMD professional у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [17]. Молекулярно-генетическое обследование родителей выявило у отца нуклеотидный вариант *c.887T>C*, *p.L296P* в гетерозиготном состоянии, у матери — нуклеотидный вариант *c.1979A>T*, *p.K660I* в гетерозиготном состоянии, что позволило подтвердить диагноз.

При плановом осмотре в возрасте 5 мес по месту жительства визуализирована сепарация листов перикарда до 2,7 мм. В терапию добавлен диуретик (гипотиазид 1 мг/кг/сут).

При повторной госпитализации в наш Центр в возрасте 7 мес жизни физическое развитие среднее: масса тела 7,7 кг, длина тела 69 см, окружность головы 42,5 см (–2 SD), окружность груди 44 см. При клиническом осмотре гипергидроз ладоней и стоп, мышечный тонус диффузно снижен в аксиальных и проксимальных мышцах конечностей и незначительно повышен в дистальных мышцах рук, сухожильные рефлексы оживлены, голову держит, переворачивается, при тракции за руки группируется. В анализах крови сохраняется высокий уровень NT-proBNP (6911 пг/мл), низкий уровень гемоглобина (99 г/л), гипонатриемия (126,36 ммоль/л) при нормальном содержании калия (4,9 ммоль/л). Нормализовался уровень IgG (3,14 г/л), снизился лактат (2,3 ммоль/л). По данным эхокардиографии (рис. 2), сохраняется картина симметричной необструктивной гипертрофической кардиомиопатии — межжелудочковая перегородка 13,9 мм (z-score 9,85), задняя стенка 12,4 мм (z-score 8,21), толщина передней стенки правого желудочка уменьшилась (2,5 мм). По результатам холтеровского мониторинга ЭКГ — единичные желудочковые экстрасистолы до 6 в сутки. При ультразвуковом исследовании почек впервые визуализированы признаки нефромегалии (74×30 мм), диффузных паренхиматозных изменений. На рентгенографии органов грудной клетки в динамике увеличился кардиоторакальный индекс с 0,53 до 0,67 (рис. 3). В связи с сохраняющейся гипонатриемией проведена коррекция режима приема диуретика, достигнута нормализация уровня калия и натрия. Помимо диуретической терапии и приема бета-адреноблокатора продолжена метаболическая

терапия с добавлением при эпизодах лактат-ацидоза препарата диметилкобсутилфосфонилдиметилат.

В возрасте 1 года 1 мес без видимой причины в течение 2 дней отмечено прогрессирующее ухудшение состояния ребенка (нарастающая вялость, капризность, снижение аппетита с полным отказом от еды), сопровождающееся увеличением уровня лактата до 13 ммоль/л и снижением фракции выброса левого желудочка с последующим летальным исходом.

Анализ истории болезни брата пробанда позволяет предположить наличие у него аналогичного заболевания. Согласно анамнезу у старшего брата пробанда в возрасте 1 мес при скрининговой эхокардиографии визуализированы открытое овальное окно до 4 мм и дефект межжелудочковой перегородки до 3 мм в мембранозной части. С возраста 2 мес жизни родители обращали внимание на мышечную гипотонию, в дальнейшем — на задержку моторного развития, плохую прибавку массы тела. При повторной эхокардиографии в возрасте 6 мес была выявлена бивентрикулярная гипертрофия миокарда (межжелудочковая перегородка 17–21 мм, задняя стенка левого желудочка 12–14 мм, передняя стенка правого желудочка 8 мм) без обструкции выводных отделов желудочков. В возрасте 8 мес жизни состояние мальчика резко ухудшилось в течение нескольких часов — развилась многократная рвота, вялость, адинамия, снижение сатурации крови кислородом 88–92%, частота дыханий 70 в минуту, диффузные сухие хрипы в легких, тоны сердца приглушены, грубый систолический шум вдоль левого края грудины, тахикардия с частотой сердечных сокращений 130–150 уд/мин, гепатомегалия (+2 см от края правой реберной дуги). При лабораторном исследовании выявлена гипонатриемия, калий на нижней границе нормы, гипохлоремия, гипогаммаглобулинемия, повышение уровня фракции МВ креатинкиназы. На 2-е сутки госпита-

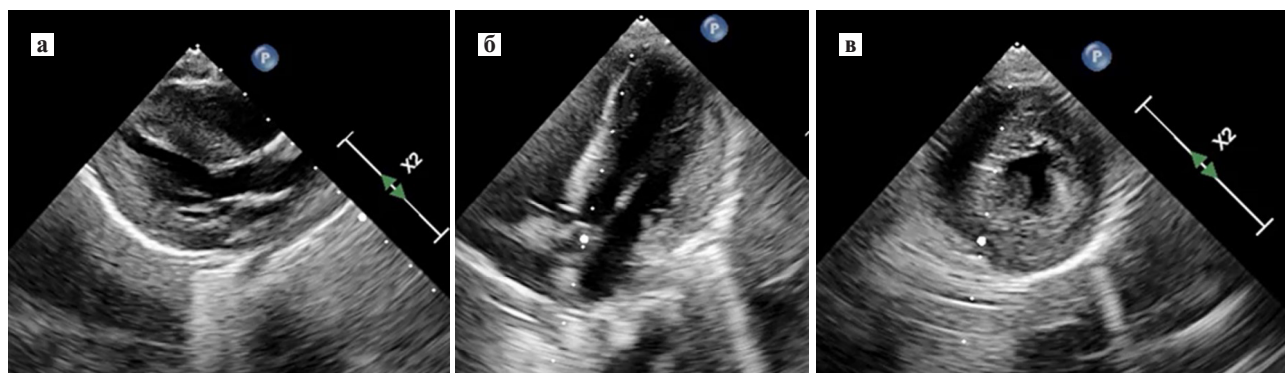


Рис. 2. Данные эхокардиографии в возрасте 8 мес.

а — парастеральная позиция, В-режим; б — модифицированная апикулярная позиция, В-режим; в — проекция короткой оси левого желудочка. Симметричная гипертрофия левого желудочка без обструкции выводного отдела, гиперэхогенный миокард задней стенки левого желудочка, сократимость левого желудочка удовлетворительная.

Fig. 2. Echocardiography at the age of 8 months: а — parasternal position, B-mode, б — modified apical position, B-mode, в — projection of the short axis of the left ventricle. The symmetrical hypertrophy of the left ventricle without obstruction of the left ventricular outflow tract, the hyper-echogenic myocardium of the posterior wall of the left ventricle, the reduction of left ventricle is normal.

лизации перестал реагировать на осмотр, снизился темп диуреза, развился общий отеочный синдром, увеличилась гепатомегалия. К началу 3-х суток лечения в условиях стационара констатирована биологическая смерть.

Обсуждение

До 2013 г. мутации в гене *ELAC2* ассоциировались исключительно с раком простаты, поскольку продукт гена, взаимодействуя с другими белками, в том числе с трансформирующим фактором роста бета, способен регулировать рост и деление клеток [18]. Однако в последние годы зарубежные работы связывают патогенные варианты гена *ELAC2* с различными фенотипическими проявлениями, затрагивающими преимущественно органы и ткани с высокими энергетическими затратами (скелетные мышцы, мозг, сердце). В международной базе HGMD professional патогенные варианты в гене *ELAC2* описаны преимущественно у пациентов с дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией, течение которой сопровождается лактат-ацидозом и дефицитом митохондриального комплекса I [14, 19, 20].

У большинства больных с мутацией гена *ELAC2* описано тяжелое течение заболевания, приводящее к летальному исходу на первом году жизни по причине злокачественного течения кардиомиопатии. При этом описаны и взрослые пациенты с поражением центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Вероятно, разнообразие клинической симптоматики может быть обусловлено генетическим полиморфизмом и зависит от типа и расположения мутации на карте гена *ELAC2*. Так, делеции со сдвигом рамки считывания *c.457del* и *c.2009del*, а также патогенные варианты с нарушением канонического сайта сплайсинга *c.1423+1G>A* и *c.1423+2T>A* ассоциированы с более благоприятным течением болезни, тогда как миссенс-мутации, расположенные в N-концевом домене, напротив, ассоциированы с летальным исходом в раннем возрасте. Гипертрофия миокарда желудочков сердца и лактат-ацидоз часто сочетаются при дефектах метаболизма матричной РНК и сопровождаются другими клиническими проявлениями: энцефалопатией, миопатией, сидеробластной анемией, потерей слуха, атрофией зрительного нерва и дисфункцией почек или печени [19, 20].

В представленном клиническом случае причиной заболевания послужили компаунд-гетерозиготные нуклеотидные замены в экзонах 11 и 21 гена *ELAC2*. В течении болезни пациента обращает внимание ранний дебют патологических проявлений: в 1-й месяц жизни бивентрикулярная гипертрофия миокарда, мышечная гипотония, задержка моторного и психоречевого развития, паренхиматозные изменения печени и почек и гиперлактатемия, что позволяло предположить митохондриальную дисфункцию еще до получения результатов молекулярно-генетиче-

ского обследования и соответствовало данным зарубежных коллег. Кроме того, были выявлены микроцефалия, гидроперикард, что также описано ранее. Однако в исследованиях отсутствует информация об электролитных нарушениях в виде гиперкалиемии с гипонатриемией и гипохлоремией, гипогаммаглобулинемии, нейтропении, выявленных у нашего пациента. Возможно, это объясняется диуретической терапией и требует дальнейшего изучения для понимания патогенетических основ этих состояний и прогноза заболевания.

В настоящее время варианты лечения пациентов с митохондриальной дисфункцией остаются ограниченными [21, 22]. Кроме того, протоколы фармакологического лечения кардиомиопатий и сердечной недостаточности в детской популяции опираются на рекомендации для взрослых или на опыт отдельных центров [3]. Оперативные методы коррекции, такие как имплантация кардиовертера-дефибриллятора или трансплантация сердца, в большинстве случаев не могут быть реализованы у пациентов, страдающих митохондриальными нарушениями, из-за тяжелой сопутствующей патологии, что также требует дальнейшего изучения [21–23].

Заключение

Поражение сердечно-сосудистой системы в виде симметричной, возможно, бивентрикулярной гипертрофии миокарда в раннем возрасте ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Подобные изменения миокарда могут быть обусловлены целым рядом наследственных заболеваний, в том числе митохондриальной патологией.

Специалистам, осуществляющим динамическое наблюдение за детьми с патологией сердечно-сосудистой системы, следует сохранять настороженность

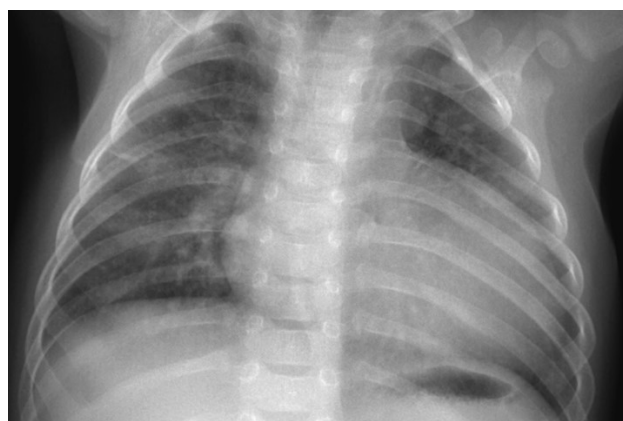


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции в возрасте 7 мес: сердце широко прилежит к диафрагме, приподнята верхушка сердца, кардиоторакальный индекс 0,67.

Fig. 3. Poster anterior chest X-ray at the age of 7 months: the heart is widely attached to the diaphragm, the top of the heart is raised, cardio-thoracic index 0.67.

в отношении митохондриальной дисфункции у детей с кардиомиопатией в комплексе с неврологическими нарушениями, миопатией, гиперлактатемией. В связи с разнообразием клинических проявлений необходимо проводить полное комплексное физикальное, лабораторно-инструментальное и молекулярно-генетическое обследование пациентов с подозрением на митохондриальную патологию.

Широкое применение молекулярно-генетических методов диагностики у пациентов с педиатрической кардиомиопатией в последние годы привело к накоплению большого количества информации, которая обосновывает необходимость создания реестра детских кардиомиопатий на территории Российской Федерации для катamnестического наблюдения пациентов. Описанный нами клинический пример

является редким случаем нарушения окислительного фосфорилирования, тип 17, впервые описанный у российских пациентов. При этом выявлен новый миссенс-вариант *c.887T>C, p.L296P* гена *ELAC2*. Дальнейшее изучение генетических, внешнесредовых и других модифицирующих факторов, лежащих в основе детской кардиомиопатии и оказывающих влияние на тяжесть заболевания, будет способствовать изучению патогенетических звеньев кардиомиопатий. Это позволит выстроить взаимосвязь между разнообразным фенотипическим спектром и структурными изменениями белков, приводящими в том числе к митохондриальной дисфункции, а также поможет разработать новые индивидуальные подходы к терапии конкретных заболеваний в детской практике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Heliö T., Elliott P., Koskenvuo J.W., EORP Cardiomyopathy Registry Investigators Group. ESC EORP Cardiomyopathy Registry: real-life practice of genetic counselling and testing in adult cardiomyopathy patients. *ESC Heart Fail* 2020; 7(5): 3013–3021. DOI: 10.1002/ehf2.12925
2. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
3. Lee T.M., Hsu D.T., Kantor P., Towbin J.A., Ware S.M., Colan S.D. et al. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res* 2017; 121(7): 855–873. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309386
4. Sabater-Molina M., Navarro-Peñalver M., Muñoz-Esparza C., Esteban-Gil Á., Santos-Mateo J.J., Gimeno J.R. Genetic Factors Involved in Cardiomyopathies and in Cancer. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1702. DOI: 10.3390/jcm9061702
5. Brzezniak L.K., Bijata M., Szczesny R.J., Stepien P.P. Involvement of human *ELAC2* gene product in 3' end processing of mitochondrial tRNAs. *RNA Biol* 2011; 8: 616–626. DOI: 10.4161/rna.8.4.15393
6. El-Hattab A.W., Scaglia F. Mitochondrial Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med* 2016; 3: 25. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00025
7. Глоба О.В., Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Тихомиров Е.Е., Басаргина Е.Н., Семенова Н.Ю., и др. Клинический полиморфизм митохондриальной дисфункции у детей. Современные проблемы науки и образования. 2008; 4: 52–53. [Globo O.V., Zhurkova N.V., Kondakova O.B., Tihomirov E.E., Basargina E.N., Semenova N.Yu. et al. Clinical polymorphism of mitochondrial dysfunction in children. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2008; 4: 52–53. (in Russ.)]
8. Николаева Е.А. Диагностика и профилактика ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(2): 19–28. [Nikolaeva E.A. Diagnostics and prevention of nuclear-encoded mitochondrial diseases in infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2014; 59(2): 19–28. (in Russ.)]
9. Schlieben L.D., Prokisch H. The Dimensions of Primary Mitochondrial Disorders. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 600079. DOI: 10.3389/fcell.2020.600079
10. Rorbach J., Gammage P.A., Minczuk M. C7orf30 is necessary for biogenesis of the large subunit of the mitochondrial ribosome. *Nucleic Acids Res* 2012; 40(9): 4097–4109. DOI: 10.1093/nar/gkr1282
11. Студеникин В.М., Глоба О.В. Митохондриальная патология у детей. Лечащий врач 2016; 1: 22 [Studenikin V.M., Globo O.V. Mitochondrial pathology in children. *Lechashhiy vrach* 2016; 1: 22 (in Russ.)]
12. Sacchetto C., Sequeira V., Bertero E., Dudek J., Maack C., Calore M. Metabolic alterations in inherited cardiomyopathies. *J Clin Med* 2019; 8(12): 2195. DOI: 10.3390/jcm8122195
13. Akawi N.A., Ben-Salem S., Hertecant J., John A., Prathamathan T., Kizhakkedath P. et al. A homozygous splicing mutation in *ELAC2* suggests phenotypic variability including intellectual disability with minimal cardiac involvement. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 139. DOI: 10.1186/s13023-016-0526-8
14. Haack T.B., Kopajtich R., Freisinger P., Wieland T., Rorbach J., Nicholls T.J. et al. *ELAC2* mutations cause a mitochondrial RNA processing defect associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 211–223. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.006
15. Holmgren D., Wahlander H., Eriksson B.O., Oldfors A., Holme E., Tulinius M. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease: clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J* 2003; 24(3): 280–288. DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00387-1
16. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Пушков А.А., и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. Вестник Российской академии медицинских наук 2017; 72(4): 242–253. [Savostyanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Pushkov A.A. et al. The New Genome Variants in Russian Children with Genetically Determined Cardiomyopathies Revealed with Massive Parallel Sequencing. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017; 72 (4): 242–253. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn872
17. Saoura M., Powell C.A., Kopajtich R., Alahmad A., Al-Balool H.H., Albash B. et al. Mutations in *ELAC2* associated with hypertrophic cardiomyopathy impair mitochondrial tRNA 3'-end processing. *Hum Mutat* 2019; 40(10): 1731–1748. DOI: 10.1002/humu.23777

18. Alvarez-Cubero M.J., Saiz M., Martinez-Gonzalez L.J., Alvarez J.C., Lorente J.A., Cozar J.M. Genetic analysis of the principal genes related to prostate cancer: a review. *Urol Oncol* 2013; 31(8): 1419–1429. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.07.011
19. Boczonadi V., Ricci G., Horvath R. Mitochondrial DNA transcription and translation: clinical syndromes. *Essays Biochem* 2018; 62: 321–340. DOI: 10.1042/EBC20170103
20. D'Souza A.R., Minczuk M. Mitochondrial Transcription and Translation: Overview. *Essays Biochem* 2018; 62:309–320. DOI: 10.1042/EBC20170102
21. Brambilla A., Olivetto I., Favilli S., Spaziani G., Passantino S., Procopio E. et al. Impact of cardiovascular involvement on the clinical course of paediatric mitochondrial disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 196. DOI: 10.1186/s13023-020-01466-w
22. Parikh S., Karaa A., Goldstein A., Ng Y.S., Gorman G., Feigenbaum A. et al. Solid organ transplantation in primary mitochondrial disease: Proceed with caution. *Mol Genet Metabol* 2016; 118(3): 178–184. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.04.009
23. Bates M.G., Nesbitt V., Kirk R., He L., Blakely E.L., Alston C.L. et al. Mitochondrial respiratory chain disease in children undergoing cardiac transplantation: a prospective study. *Int J Cardiol* 2012; 155(2): 305–306. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.063

Поступила: 24.12.21

Received on: 2021.12.24

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of financial support and conflict of interest which should be reported.