

**Клинико-диагностические сложности при ламинопатиях**Мельник О. В.<sup>1</sup>, Малашичева А. Б.<sup>1,2</sup>, Фомичева Ю. В.<sup>1</sup>, Худяков А. А.<sup>1,2</sup>, Гудкова А. Я.<sup>3</sup>, Руденко Д. И.<sup>3</sup>, Симоненко М. А.<sup>1</sup>, Михайлов Е. Н.<sup>1</sup>, Лебедев Д. С.<sup>1</sup>, Васичкина Е. С.<sup>1</sup>, Первунина Т. М.<sup>1</sup>, Костарева А. А.<sup>1</sup>

Мутации в гене ламина А/С являются причиной развития нескольких фенотипов как с изолированным вовлечением кардиальной, мышечной, жировой и костной тканей, так и с их сочетанием. Доминирование в клинической картине заболевания кардиологической симптоматики и кажущаяся на первый взгляд ясность в понимании нозологии могут являться причиной недооценки субклинических маркеров заинтересованности других систем и соответственно привести к неправильной интерпретации истинной этиологии заболевания, не проведению генетической диагностики, несвоевременному определению верной тактики ведения пациента и прогноза. В статье представлены клинические случаи, демонстрирующие как наиболее типичные проявления ламинопатий, так и редкие сочетания симптомов, представляющие собой определенную диагностическую сложность.

**Ключевые слова:** ламин А/С, кардиомиопатия, аритмия, нейропатия, сердечная недостаточность, мутации.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Исследование поддержано грантом РФФИ 19-015-00313 и грантом СПбГУ № 11934817.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБОУВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Мельник О. В. — к.м.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории хирургии врожденной и наследственной патологии Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0001-6727-4231, Малашичева А. Б. — к.б.н., доцент кафедры эмбриологии биологического факультета; зав. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-0820-2913, Фомичева Ю. В. — врач-лабораторный генетик центральной клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0001-8950-8617, Худяков А. А. — к.б.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии

и генетики; н.с. биологического факультета, ORCID: 0000-0001-9214-0868, Гудкова А. Я. — д.м.н., профессор кафедры Факультетской терапии им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0003-0156-8821, Руденко Д. И. — д.м.н., профессор кафедры неврологии, ORCID: 0000-0001-5101-1007, Симоненко М. А. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории кардиопульмонального тестирования научно-исследовательского отдела физиологии кровообращения Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3228-1188, Михайлов Е. Н. — д.м.н., г.н.с. Научно-исследовательской лаборатории аритмологии Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-6553-9141, Лебедев Д. С. — д.м.н., зав. Научно-исследовательским отделом аритмологии Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Васичкина Е. С. — д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией детской аритмологии Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0001-7336-4102, Первунина Т. М. — к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0001-9948-7303, Костарева А. А.\* — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): akostareva@hotmail.com

АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КФКобщ — креатинфосфокиназа общая фракция, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, LMNA — ген ламина А/С.

Рукопись получена 28.11.2018

Рецензия получена 10.01.2019

Принята к публикации 17.01.2019



**Для цитирования:** Мельник О. В., Малашичева А. Б., Фомичева Ю. В., Худяков А. А., Гудкова А. Я., Руденко Д. И., Симоненко М. А., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С., Васичкина Е. С., Первунина Т. М., Костарева А. А. Клинико-диагностические сложности при ламинопатиях. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):72-77

doi:10.15829/1560-4071-2019-10-72-77

**Clinical and diagnostic difficulties in management of patients with laminopathies**Melnik O. V.<sup>1</sup>, Malashicheva A. B.<sup>1,2</sup>, Fomicheva Yu. V.<sup>1</sup>, Khudyakov A. A.<sup>1,2</sup>, Gudkova A. Ya.<sup>3</sup>, Rudenko D. I.<sup>3</sup>, Simonenko M. A.<sup>1</sup>, Mikhailov E. N.<sup>1</sup>, Lebedev D. S.<sup>1</sup>, Vasichkina E. S.<sup>1</sup>, Pervunina T. M.<sup>1</sup>, Kostareva A. A.<sup>1</sup>

Mutations in the LMNA gene cause developing of several phenotypes, both with isolated involvement of cardiac, muscle, adipose and bone tissues, and with their combination. The dominance of cardiovascular signs in the clinical performance and false clarity in nosology definition can cause underestimation of subclinical markers of other systems partaking. It leads to an incorrect interpretation of the true disease etiology, failure in genetic diagnostics, and untimely determination of the correct management and prognosis. The article presents clinical cases that demonstrate both the most typical manifestations of laminopathy and rare combinations of symptoms, which represent a certain diagnostic difficulty.

**Key words:** lamin A/C, cardiomyopathy, arrhythmia, neuropathy, heart failure, mutations.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The study was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research 19-015-00313 and a grant from Saint Petersburg State University № 11934817.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; <sup>3</sup>Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

Melnik O. V. ORCID: 0000-0001-6727-4231, Malashicheva A. B. ORCID: 0000-0002-0820-2913, Fomicheva Yu. V. ORCID: 0000-0001-8950-8617, Khudyakov A. A.

ORCID: 0000-0001-9214-0868, Gudkova A. Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821, Rudenko D. I. ORCID: 0000-0001-5101-1007, Simonenko M. A. ORCID: 0000-0003-3228-1188, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Vasichkina E. S. ORCID: 0000-0001-7336-4102, Pervunina T. M. ORCID: 0000-0001-9948-7303, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257.

**For citation:** Melnik O. V., Malashicheva A. B., Fomicheva Yu. V., Khudyakov A. A., Gudkova A. Ya., Rudenko D. I., Simonenko M. A., Mikhailov E. N., Lebedev D. S., Vasichkina E. S., Pervunina T. M., Kostareva A. A. Clinical and diagnostic difficulties in management of patients with laminopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):72–77  
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-72-77

**Received:** 28.11.2018 **Revision Received:** 10.01.2019 **Accepted:** 17.01.2019

Представление о генетической природе кардиомиопатий (КМП) стремительно развилось за последние 15 лет. Успехи генетической диагностики и возможность создания генетически-модифицированных модельных животных в значительной степени изменили понимание данной группы заболеваний миокарда. Это нашло отражение в изменении классификации КМП, появлению международных рекомендаций с высоким уровнем доказательности относительно проведения генетической диагностики КМП и даже в ряде случаев в первых попытках/успехах проведения персонализированной этиотропной терапии при некоторых вариантах генетически-обусловленных КМП. Широкое внедрение генетической диагностики благодаря появлению технологии секвенирования нового поколения привело к стремительному росту количества генов, ассоциированных с врожденными заболеваниями миокарда. Для многих из них причинная роль в развитии КМП еще слабо доказана, количество имеющихся в литературе и международных базах данных случаев представлено единичными описаниями и проведение четких фенотипических корреляций с генотипом пока затруднено. Для других, напротив, накоплен значительный объем клинических данных и формирование специальных выборок пациентов с КМП вследствие мутаций в конкретном гене позволило проследить важные закономерности, определяющие течение заболевания и прогноз пациентов. К таким генам относится ген ламина А/С (*LMNA*).

Ядерные ламины являются основными белками ядерной оболочки и обеспечивают прочность ядерной мембраны и взаимодействие внеядерных структур с компонентами ядра клетки [1]. Научный интерес к ядерным ламинам существенно возрос после открытия мутаций в гене ламина А/С в качестве причины развития целой группы заболеваний, в частности, КМП, миодистрофии Эмери-Дрейфуса, конечностно-поясничной миодистрофии, семейной липодистрофии и прогерии Гутчисона-Гилфорда. С учетом экспрессии ламин во всех типах дифференцированных клеток, представляется неясным избирательное поражение преимущественно кардиальной, мышечной, жировой и костной тканей. Именно для ламинопатий одними из первых были выявлены особенности клинического течения КМП в зависимости от генотипа и определена тактика относительно при-

менения высокотехнологичных методов лечения — имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и кардиостимулятора [2]. Объяснением этому служит тот факт, что ламинопатии являются одной из наиболее частых причин дилатационной КМП (ДКМП) и составляют примерно 10% от всех случаев, требующих трансплантации сердца [3]. В структуре пациентов с идиопатическими формами ДКМП ламинопатии составляют 5–8%, а среди пациентов с семейными случаями заболевания до 10%, являясь второй по частоте причиной ДКМП после укорачивающих вариантов в гене *TTN* [4].

Высокая распространенность ламинопатий и характерная клиническая картина позволили сформировать когорты пациентов для проспективного анализа и выявить детерминанты, определяющие прогноз заболевания. Наиболее характерными клиническими проявлениями ламинопатий являются нарушения проводимости, желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма, а также систолическая дисфункция миокарда. Пенетрантность заболевания очень высока и составляет >90% в возрасте 45 лет [5]. Показано, что к 30 годам >90% носителей мутаций в гене *LMNA* имеют фенотипические проявления заболевания в виде нарушений ритма и проводимости, а к 60 годам пенетрантность по данным признакам достигает 100% [5]. Систолическая дисфункция (фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <50%) регистрируется примерно у 20% пациентов при первом обращении, но доля таких пациентов прогрессивно нарастает и достигает 52% в течение последующих пяти лет [6]. Злокачественные желудочковые аритмии (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, внезапная сердечная смерть (ВСС) или адекватное срабатывание ИКД) верифицируются примерно у 18% пациентов при первом контакте, и доля их достигает 42% в течение последующих 5 лет [6]. Существуют единичные описания ламинопатий, которые на протяжении многих лет протекали в виде изолированной формы фибрилляции предсердий (ФП), однако проведенные впоследствии масштабные скрининговые исследования показали, что среди пациентов с изолированной идиопатической ФП носители мутаций в гене *LMNA* встречаются крайне редко, составляя не более 1–2% [7]. Недавно было продемонстрировано, что ламинопатии могут иметь фенотип рестриктивной КМП [8].

Наиболее часто естественное течение заболевания характеризуется появлением признаков нарушения проводимости в виде синоатриальных и атриовентрикулярных блокад, либо наджелудочковых нарушений ритма в возрасте  $42 \pm 12$  лет, с дальнейшим присоединением систолической дисфункции и злокачественных желудочковых аритмий в возрасте  $47 \pm 13$  лет и развитием застойной сердечной недостаточности после 50 лет с достижением конечной точки в виде летального исхода или трансплантации сердца в возрасте  $57 \pm 15$  лет [2]. Среди пациентов с ламинапатиями может наблюдаться феномен гипокинетического ЛЖ на фоне нормальных размеров сердца, до развития признаков дилатации. Данный феномен может наблюдаться в дебюте развития систолической дисфункции миокарда после длительного существования изолированных нарушений ритма и проводимости и в целом для ламинапатий характерно развитие выраженной систолической дисфункции на фоне относительно умеренной дилатации камер сердца [9].

Вариабельность клинической картины ламинапатий определяется и частым сопутствующим поражением нервно-мышечной системы. Отдельными клиническими формами ламинапатий с преимущественным поражением скелетной мускулатуры и периферических нервов являются миодистрофия Эмери-Дрейфуса, конечностно-поясничная форма миодистрофии, врожденная миодистрофия и периферическая нейропатия Шарко-Мари-Тут. В этих случаях заболевание проявляется контрактурами локтевых и голеностопных суставов в случае миодистрофии Эмери-Дрейфуса или слабостью мышц тазового и плечевого пояса. При всех вариантах нейромышечного фенотипа ламинапатий у пациентов может наблюдаться поражение сердечно-сосудистой системы в виде ДКМП и/или нарушения проводимости, однако при ламина-ассоциированной болезни Шарко-Мари-Тут кардиальные проявления заболевания не часты. В то же время, в большинстве случаев *LMNA*-ассоциированной КМП определяются субклинические и клинические признаки вовлечения нейромышечной системы в виде изолированного повышения общей фракции креатинфосфокиназы ( $\text{КФК}_{\text{общ}}$ ), слабости мышц конечностей и плечевого пояса [1]. Ниже представлены клинические случаи, демонстрирующие как наиболее типичные проявления ламинапатий, так и редкие сочетания симптомов, представляющие собой определенную диагностическую сложность.

#### Клинический случай 1

У пациента 33 лет при обследовании в связи с жалобами на частые перебои в работе сердца была обнаружена пароксизмальная форма ФП. При эхокардиографии были выявлены нормальные размеры левого предсердия (38 мм), дилатация ЛЖ (60 мм), умеренное

утолщение межжелудочковой перегородки (12 мм) и снижение его систолической функции ( $\text{ФВ} = 41\%$ ). В возрасте 37 лет были зарегистрированы желудочковые нарушения ритма высоких градаций, а на фоне терапии кордароном развилась АВ-блокада 3 степени, потребовавшая имплантации кардиостимулятора. В течение последующих 5 лет у пациента отмечались прогрессивное снижение систолической функции, развитие дилатационного фенотипа и появление мышечной слабости, по причине чего пациент был детально обследован неврологом. Данные электромиографии и неоднократное повышение  $\text{КФК}_{\text{общ}}$  до 500–700 ммоль/л подтвердили диагноз конечностно-поясничной формы миодистрофии. Генетическое исследование выявило наличие патогенного варианта в гене *LMNA* (A350P), а последующий каскадный скрининг членов семьи подтвердил носительство данного варианта у сестры и сына пробанда. Пациент скончался в возрасте 45 лет вследствие ВСС на фоне явлений застойной сердечной недостаточности.

Приведенный клинический пример демонстрирует наиболее типичный кардиальный фенотип ламинапатий с дебютом заболевания в виде нарушений ритма и проводимости, постепенным развитием систолической дисфункции и поздним субклиническим вовлечением нейромышечной системы. Характерная клиническая картина заболевания позволила выявить генетическую причину КМП в короткие сроки и провести каскадный скрининг членов семьи.

#### Клинический случай 2

Пациентка 37 лет была обследована в кардиологической клинике с жалобами на частые перебои в работе сердца и ощущения сердцебиения. При Холтеровском мониторировании выявлены частые полиморфные желудочковые экстрасистолы в количестве 4000 в сутки, эпизоды неустойчивой предсердной тахикардии. При эхокардиографическом исследовании структурных нарушений миокарда зарегистрировано не было, отмечались сохраненные показатели сократимости и размеров камер за исключением умеренных признаков фиброза межжелудочковой перегородки, при биохимическом исследовании имело место умеренное повышение цифр  $\text{КФК}_{\text{общ}}$  (250–350 ммоль/л). При сборе анамнеза установлено, что дочь пациентки в возрасте 10 лет имеет клинику сенсо-моторной нейропатии и умеренно выраженные контрактуры Ахиллова сухожилия. При кардиологическом обследовании у девочки была выявлена умеренная атриомегалия и АВ-блокада 1 степени без других функциональных и структурных нарушений миокарда. Генетическое обследование позволило детектировать новый, ранее не описанный вариант в гене *LMNA* (D357V) у пробанда и ее дочери, который может рассматриваться в качестве вероятной причины развития заболевания.

Данный клинический пример представляет собой нетипичный случай ламинопатий, при котором наблюдается сочетание кардиальных проявлений и поражения периферической нервной системы в виде нейропатии среди членов одной семьи. Обращает на себя внимание отсутствие значимых структурных изменений в миокарде пробанда несмотря на наличие желудочковых нарушений ритма, а также отсутствие на данном этапе заболевания существенного вовлечения мышечной системы несмотря на биохимические маркеры ее субклинического поражения. Подобное сочетание фенотипов ламинопатий внутри одной семьи является крайне редким и может приводить к затруднениям в своевременной этиологической постановке диагноза и к несвоевременной постановке ИКД.

### Клинический случай 3

Пациентка 47 лет была госпитализирована с явлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН), прогрессирующим снижением толерантности к физическим нагрузкам и синкопальными состояниями. Из анамнеза известно, что с 35 лет она наблюдалась у кардиолога в связи с постоянной формой ФП, которая была зарегистрирована на фоне структурно не измененных камер сердца, сохранной ФВ (EF 50% Simpson) и нормального размера левого предсердия (39 мм). В возрасте 40 лет был диагностирован синдром слабости синусового узла с явлениями синус-ареста, по причине чего был имплантирован электрокардиостимулятор. В то же время зарегистрировано появление желудочковых нарушений ритма высоких градаций и снижение сократительной способности миокарда. К 47 годам отмечалось значимое расширение камер сердца, преимущественно правых отделов, снижение ФВ ЛЖ до 30%, снижение сократимости правого желудочка и формирование выраженной трикуспидальной недостаточности. Принимая во внимание преимущественное поражение правых отделов сердца и желудочковые нарушения ритма, а также с учетом данных магниторезонансной томографии и эндомиокардиальной биопсии пациентке был поставлен диагноз аритмогенной КМП (АКМП) и в связи с прогрессирующим нарастанием явлений ХСН была проведена ортотопическая трансплантация сердца. У дочери пациентки в возрасте 25 лет зарегистрирована персистирующая форма ФП также на фоне структурно не измененных камер сердца. При попытке коррекции тахисистолической формы ФП с помощью бета-блокаторов была зарегистрирована брадикардия с частотой сердечных сокращений 44 удара в мин. Генетическое обследование пробанда и ее дочери выявило вариант в гене *LMNA* (K78N), описанный в связи с развитием АКМП (rs727505038).

Особенностью описанного клинического случая является дебют ламинопатий с постоянной формы ФП, которая долгое время как у пациентки, так и у ее дочери, являлась единственным проявлением заболевания. Несмотря на то, что по данным Brauch KM, et al. (2009) мутации в гене *LMNA* редко являются причиной идиопатической ФП, данный пример иллюстрирует то, что пенетрантность других проявлений ламинопатий может наступать значительно позже и ФП долгое время может являться единственным проявлением заболевания. Формирование конечного фенотипа в форме АКМП с преимущественным поражением правых отделов сердца также является редким проявлением ламинопатий.

### Клинический случай 4

Пациентка 17 лет поступила с жалобами на рецидивирующие синкопальные состояния без явного провоцирующего фактора. Семейный анамнез не выявил заболеваний миокарда или случаев ВСС среди родственников, до 16 лет пациентка профессионально занималась волейболом. По данным эхокардиографии, размеры камер сердца и толщина миокарда в пределах нормы, нарушений локальной сократимости ЛЖ не выявлено, данных за врожденный порок сердца нет. Проведенный тилт-тест дал отрицательный результат по клиническим и гемодинамическим критериям. Данных за острый воспалительный процесс в миокарде также получено не было. По результатам электрофизиологического исследования пароксизмальная тахикардия и нарушения ритма сердца не индуцированы (в том числе при проведении фармакологических проб с алуpentом и новокаином). Генетическое тестирование позволило детектировать мутацию в гене *LMNA* (P393S) в гетерозиготном состоянии, которая в настоящее время в соответствии с критериями ACMG 2015г трактуется как вариант с неопределенным значением. Пациентка оставлена под наблюдение кардиолога с рекомендациями имплантации системы "Reveal" и генетического обследования родственников на предмет носительства выявленного генетического варианта.

Данный клинический случай иллюстрирует сложность и неоднозначность принятия решений относительно инвазивной тактики и имплантации ИКД при выявлении впервые описанного генетического варианта в гене *LMNA*. Отсутствие объективной верификации нарушений ритма по данным электрокардиографического мониторинга и электрофизиологического исследования не позволяют однозначно расценивать данные синкопальные состояния в рамках врожденного аритмогенного синдрома и применять алгоритмы, рекомендованные для носителей патогенных вариантов в гене *LMNA*. В то же время наличие варианта в гене *LMNA* в сочетании с синкопальными состояниями делает ламинопатию одним



из наиболее вероятных диагнозов. Уточнение аритмогенной природы заболевания и верификация нарушений ритма являются в данном клиническом примере ключевыми для определения дальнейшей тактики ведения данной пациентки.

### Обсуждение

Приведенные клинические примеры демонстрируют широкую вариабельность клинических проявлений ламинопатий, высокую пенетрантность заболевания и неблагоприятный прогноз. Характерным для всех вариантов ламинопатий является длительное изолированное существование наджелудочковых нарушений ритма (ФП, трепетание предсердий) и отсроченное появление и быстрое прогрессирование систолической дисфункции и желудочковых аритмий с развитием застойной ХСН в течение нескольких лет. Так, среди пациентов с признаками ХСН при первичном осмотре более половины (57%) достигают терминальной стадии с потребностью в инотропной поддержке, имплантации левожелудочковых устройств или трансплантации сердца в течение 7 лет [2]. Даже среди пациентов без признаков ХСН при первичном осмотре, в последующие 7 лет терминальная ХСН развивается у 7% [2]. В связи с этим врачебная тактика относительно таких пациентов должна определяться высоким риском ВСС, а также быстрыми темпами снижения сократительной функции миокарда и развитием дилатационного ремоделирования. Факторами, повышающими риск неблагоприятного исхода и увеличивающими риск развития застойной ХСН при ламинопатиях, являются мужской пол, наличие систолической дисфункции в дебюте заболевания (ФВ <50%) и укорачивающие типы мутаций, приводящие к нарушению синтеза полноразмерного белка [2]. Показано, что у пациентов с ламинопатиями и имплантированным в качестве первичной профилактики ИКД в течение последующего периода наблюдения в 50% регистрируются адекватные срабатывания [2], что определяет расширенные показания к имплантации ИКД именно в группе пациентов с ламинопатиями [10]. Независимыми факторами, ассоциированными с неблагоприятными аритмическими событиями и злокачественными желудочковыми нарушениями ритма, являются мужской пол, ФВ <45%, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии и укорачивающие типы мутаций. В то же время частота наджелудочковых нарушений ритма и нарушений проводимости по некоторым данным не зависит от пола [6]. Применение аблации в качестве метода лечения желудочковых нарушений ритма при ламинопатиях

в настоящее время ограничено в связи с интрамуральным характером фиброзного субстрата, диффузным процессом и прогрессирующим характером заболевания, поэтому эффективность катетерной аблации при ламинопатиях не может быть однозначно рекомендован для данной группы пациентов [2]. Не доказанной на сегодняшний день остается и информативность инвазивных электрофизиологических исследований, в связи с чем их применение для стратификации риска ВСС у пациентов с ламинопатиями также не может быть рекомендовано [11].

Учитывая преимущественный дебют ламинопатий в возрасте 20-40 лет, важным является вопрос о рекомендациях относительно образа жизни с целью первичной профилактики заболевания у носителей патогенных мутаций. Несмотря на то, что рекомендации по ограничению физических нагрузок и серьезных занятий спортом являются общепризнанными, их протективная роль не была доказана ни в одном из проведенных исследований в силу сложности дизайна и необходимости длительного периода наблюдения бессимптомных носителей мутаций. Сходным образом не существует однозначных данных о влиянии беременности на течение КМП у пациенток с ламинопатиями [12].

### Заключение

Клинико-диагностические трудности ламинопатий обусловлены разными фенотипами, формирующимися в результате мутаций в гене *LMNA*, которые клинически могут проявляться как изолированным вовлечением одной из систем-мишеней, так и их сочетанием с доминированием клиники поражения одной из заинтересованных систем. Знание особенностей ламина-ассоциированных фенотипов и возможности их комбинирования является необходимым для современного кардиолога и позволит избежать неправильной трактовки диагноза, послужит основанием для своевременного проведения генетической диагностики, а подтверждение ламина-ассоциированной этиологии позволит снизить вероятность ошибок в определении тактики ведения и прогноза у данной когорты пациентов, своевременно приняв решение о применении высокотехнологичных методов лечения.

**Финансирование.** Исследование поддержано грантом РФФИ 19-015-00313 и грантом СПбГУ № 11934817.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Stroud MJ. Linker of nucleoskeleton and cytoskeleton complex proteins in cardiomyopathy. *Biophysical Reviews*. 2018;10:1033-51. doi:10.1007/s12551-018-0431-6.
2. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *Journal of the American college of cardiology*. 2016;68:2299-307. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.058.
3. 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.
4. McNally E, Mestroni L. *Circulation Research*. 2017;121(7):731-48. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.
5. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, et al. Gene-based risk stratification for cardiac disorders in *LMNA* mutation carriers. *Circulation: cardiovascular genetics*. 2017;10:e001603. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001603.
6. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, et al. Clinical manifestations and long-term mortality in Lamin A/C mutation carriers from a Japanese multicenter registry. *Circulation Journal*. 2018;82(11):2707-14. doi:10.1253/circj.CJ-18-0339.
7. Brauch KM, Chen LY, Olson TM. Comprehensive mutation scanning of LMNA in 268 patients with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1426-28. doi:10.1016/j.amjcard.2009.01.354.
8. Paller M, Martin C, Pierpont ME. *ESC Heart Failure*. 2018;5:724-26. doi:10.1002/ehf2.12294.
9. Captur G, Arbustini E, Bonne G, et al. *Heart*. 2017;104(6):468-79. doi:10.1136/heartjnl-2017-312338.
10. Van Rijsingen I, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in Lamin A/C mutation carriers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(5):493-50. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.078.
11. Van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kokoi, et al. Meta-analysis of clinical characteristic of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death. *J Med Mol*. 2005;83:79-81. doi:10.1007/s00109-004-0589-1.
12. Palojoki E, Kaartinen M, Kaaja R, et al. Pregnancy and childbirth in carriers of the lamin A/C-gene mutation. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12:630-3. doi:10.1093/eurjhf/hfq059.