



Семейная ламинопатия: один ген, два белка, три различных сценария предсердной манифестации фенотипа кардиомиопатии, ассоциированной с новой мутацией в гене ламина А/С (*LMNA*) — серия случаев

Вайханская Т. Г.¹, Геворкян Т. Т.¹, Левданский О. Д.²

Варианты в гене ламина А/С (*LMNA*), ответственные за кодирование ядерных белков ламина А и С, являются второй по частоте (после вариантов гена титина) причиной семейной дилатационной кардиомиопатии (КМП). Ламины А и С являются структурными белками, которые играют решающую роль в поддержании целостности и стабильности ядра, а также в регуляции ядерной функции. Клинические проявления патогенных вариантов *LMNA* варьируют от фенотипа дилатационной КМП до аритмогенной КМП с нарушениями проводимости, предсердной и/или желудочковой аритмией. Ламинарии ассоциированы с повышенным риском внезапной сердечной смерти даже у бессимптомных носителей при отсутствии признаков КМП. Для ранней стадии *LMNA*-ассоциированной КМП характерно развитие атриальной миопатии с клиническими проявлениями брадиаритмии и/или предсердной тахикардии с нарушением функции левого предсердия (ЛП) при отсутствии дилатации и систолической дисфункции левого желудочка, которые развиваются на поздней стадии заболевания. В представленной серии клинических наблюдений у родственников с семейным анамнезом внезапной сердечной смерти была диагностирована атриальная электромеханическая дисфункция при нормальных размерах ЛП, фракции выброса и геометрии левого желудочка. Три признака — межпредсердная блокада, брадиаритмия и снижение деформации ЛП — указывали на предсердную миопатию как первый тревожный сигнал ранней манифестации семейной КМП. Так, в случае пробанда, бессимптомного 36-летнего мужчины, обнаружение далеко зашедшей межпредсердной блокады на электрокардиограмме инициировало комплекс обследований, включающих спекл-трекинг эхокардиографию, холтер-мониторирование, магнитно-резонансную томографию и генетический скрининг. Выявленные специфические признаки — семейный брадиаритмический синдром, снижение пиковой деформации ЛП и продольной деформации межжелудочковой перегородки, линейный септальный фиброз — свидетельствовали в пользу генетической КМП. В результате таргетного секвенирования идентифицирован новый вероятно патогенный вариант в гене *LMNA* (с.276del; p.Asp93Thrfs*3), и установлен диагноз кардиоламинопатии, связанной с делецией в 1 экзоне, приводящей к варианту сдвига рамки считывания. Результаты каскадного скрининга и сегрегационного анализа подтвердили диагноз ламинопатии еще у 2 членов семьи (один из них асимптомный, другой — с симптомами нераспознанной "горячей фазы" КМП давностью 1 год) с признаками предсердной миопатии.

Ключевые слова: предсердная миопатия, далеко зашедшая межпредсердная блокада, ген *LMNA*, ламинопатия, суправентрикулярная тахикардия, дилатационная кардиомиопатия, "горячая фаза" кардиомиопатии.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск, Беларусь; ²ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Геворкян Т. Т. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-8155-4384, Левданский О. Д. — к.б.н., зав. сектором биоинформатики, ORCID: 0000-0002-3325-0917.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tat_vaiKh@mail.ru

AB — атриовентрикулярный, BCC — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТА — желудочковые тахикардии, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КДД — конечно-диастолический диаметр, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МПБ — межпредсердная блокада, МРТ — магнитно-резонансная томография, НДКМП — недилатационная кардиомиопатия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, СВЭС — суправентрикулярная экстрасистолия, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация.

Рукопись получена 07.07.2025

Рецензия получена 16.09.2025

Принята к публикации 23.09.2025



Для цитирования: Вайханская Т. Г., Геворкян Т. Т., Левданский О. Д. Семейная ламинопатия: один ген, два белка, три различных сценария предсердной манифестации фенотипа кардиомиопатии, ассоциированной с новой мутацией в гене ламина А/С (*LMNA*) — серия случаев. *Российский кардиологический журнал*. 2026;31(1S):6465. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6465. EDN: VWMNBH

Familial laminopathy: one gene, two proteins, three distinct scenarios of atrial manifestation of a cardiomyopathy phenotype associated with a novel lamin A/C gene (*LMNA*) mutation. A case series

Vaikhanskaya T. G.¹, Gevorgyan T. T.¹, Levdansky O. D.²

Lamin A/C gene (*LMNA*) variants, responsible for encoding the nuclear lamin A and C proteins, are the second most common cause (after titin gene variants) of familial dilated cardiomyopathy (FDC). Lamins A and C are structural proteins that play a critical role in maintaining nuclear integrity and stability, as well as in regulating nuclear function.

The clinical manifestations of pathogenic *LMNA* variants range from a dilated cardiomyopathy phenotype to arrhythmogenic cardiomyopathy with conduction disturbances and atrial and/or ventricular arrhythmia. Laminopathy is associated with an increased risk of sudden cardiac death, even in asymptomatic carriers without cardiomyopathy signs. Early-stage *LMNA*-related cardiomyopathy is characterized by atrial myopathy with clinical manifestations of brady-

arrhythmia and/or atrial tachyarrhythmia with impaired left atrial (LA) function without left ventricular dilation and systolic dysfunction, which develop in the late disease stages.

In the present case series, relatives with a family history of sudden cardiac death were diagnosed with atrial electromechanical dysfunction with normal LA dimensions, ejection fraction, and left ventricular geometry. Three features — interatrial block, bradyarrhythmia, and decreased LA strain — pointed to atrial myopathy as the first warning sign of early familial cardiomyopathy manifestation. Thus, in the case of the proband, an asymptomatic 36-year-old man, the detection of advanced interatrial block on an electrocardiogram initiated a series of investigations, including speckle-tracking echocardiography, Holter monitoring,

magnetic resonance imaging, and genetic screening. The identified specific features — familial bradyarrhythmic syndrome, decreased peak LA strain and longitudinal interventricular septum strain, linear septal fibrosis — suggested genetic cardiomyopathy. Targeted sequencing identified a new likely pathogenic variant in the *LMNA* gene (c.276del; p.Asp93Thrfs*3), and a diagnosis of cardiolaminopathy associated with a deletion in exon 1, leading to a frameshift variant, was established. Cascade screening and segregation analysis confirmed the diagnosis of laminopathy in two additional family members (one — asymptomatic; the other — with symptoms of an unrecognized "hot phase" of cardiomyopathy for one year) with atrial myopathy features.

Keywords: atrial myopathy, advanced atrial block, *LMNA* gene, laminopathy, supraventricular tachyarrhythmia, dilated cardiomyopathy, cardiomyopathy "hot phase".

Relationships and Activities: none.

¹Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus; ²Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T.G.* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Gevorkyan T.T. ORCID: 0000-0002-8155-4384, Levitskiy O.D. ORCID: 0000-0002-3325-0917.

*Corresponding author: tat_vaikh@mail.ru

Received: 07.07.2025 **Revision Received:** 16.09.2025 **Accepted:** 23.09.2025

For citation: Vaikhanskaya T.G., Gevorkyan T.T., Levitskiy O.D. Familial laminopathy: one gene, two proteins, three distinct scenarios of atrial manifestation of a cardiomyopathy phenotype associated with a novel lamin A/C gene (*LMNA*) mutation. A case series. *Russian Journal of Cardiology*. 2026;31(1S):6465. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6465. EDN: VWMNBH

Ключевые моменты

- Далеко зашедшая межпредсердная блокада (МПБ) крайне редко встречается у молодых пациентов и может быть первым проявлением предсердной миопатии, вызванной редкими вариантами в генах, ассоциированных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).
- Молодых пациентов с МПБ целесообразно обследовать с помощью спекл-трекинг эхокардиографии и, в случае выявления аномальной деформации миокарда, в особенности при отягощенном семейном анамнезе (ранняя внезапная смерть, кардиомиопатия, имплантация пейсмейкера или кардиовертер-дефибриллятора), следует рассмотреть возможность проведения мультимодальной визуализации и генетического скрининга.
- Для ранней стадии *LMNA*-ассоциированной ДКМП характерны признаки предсердной миопатии с электрической дисфункцией (МПБ, брадиаритмии, суправентрикулярные тахикардии), нарушением механики (аномальная деформация левого предсердия и желудочка) и структуры (фиброз) миокарда, даже при отсутствии дилатации левых камер сердца.

Введение

Ламины — это ядерные белки промежуточных филаментов V типа, которые составляют структуру внутренней ядерной мембраны и классифицируются на типы А и В. Ламиновые протеины типа А (ламина А и С) кодируются геном ламина А/С (*LMNA*), который расположен на хромосоме 1 (1q21.2-q21.3) [1]. Ламины А и С обладают множественными функциями и плеiotропными эффектами, которые обеспечивают структурную целостность ядра с поддержанием его стабильности, регулируют форму, размеры

Key messages

- Advanced interatrial block (AIB) is extremely rare in young patients and may be the first manifestation of atrial myopathy caused by rare variants in genes associated with dilated cardiomyopathy (DCM).
- Young patients with AIB should be evaluated with speckle-tracking echocardiography, and if abnormal myocardial strain is detected, particularly in those with a positive family history (previous sudden death, cardiomyopathy, pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation), multimodal imaging and genetic screening should be considered.
- The early stage of *LMNA*-associated DCM is characterized by signs of atrial myopathy with electrical dysfunction (atrial fibrillation, bradyarrhythmias, supraventricular tachyarrhythmias), impaired mechanics (abnormal left atrial and ventricular strain) and structure (fibrosis) of the myocardium, even without left heart dilation.

и жесткость оболочки ядра; кроме того, эти протеины активно участвуют в организации хроматина и модуляции связей ядро-цитоскелет, что оказывает влияние на экспрессию других генов [1-3].

Патогенные варианты *LMNA* ассоциированы с различными фенотипами, большинство из них приводят к кардиомиопатии (КМП), нередко с вовлечением поперечнополосатых мышц, другие приводят к мультисистемным прогероидным и перекрывающимся синдромам с поражением жировой ткани и периферической нервной системы [3].

LMNA ассоциированные КМП (*LMNA*-КМП) характеризуются механическими и электрическими нарушениями в сердце, приводящими к развитию разных фенотипов — рестриктивной, дилатационной, некомпактной и аритмогенной леводоминантной КМП. С 2023г согласно рекомендациям рабочей группы

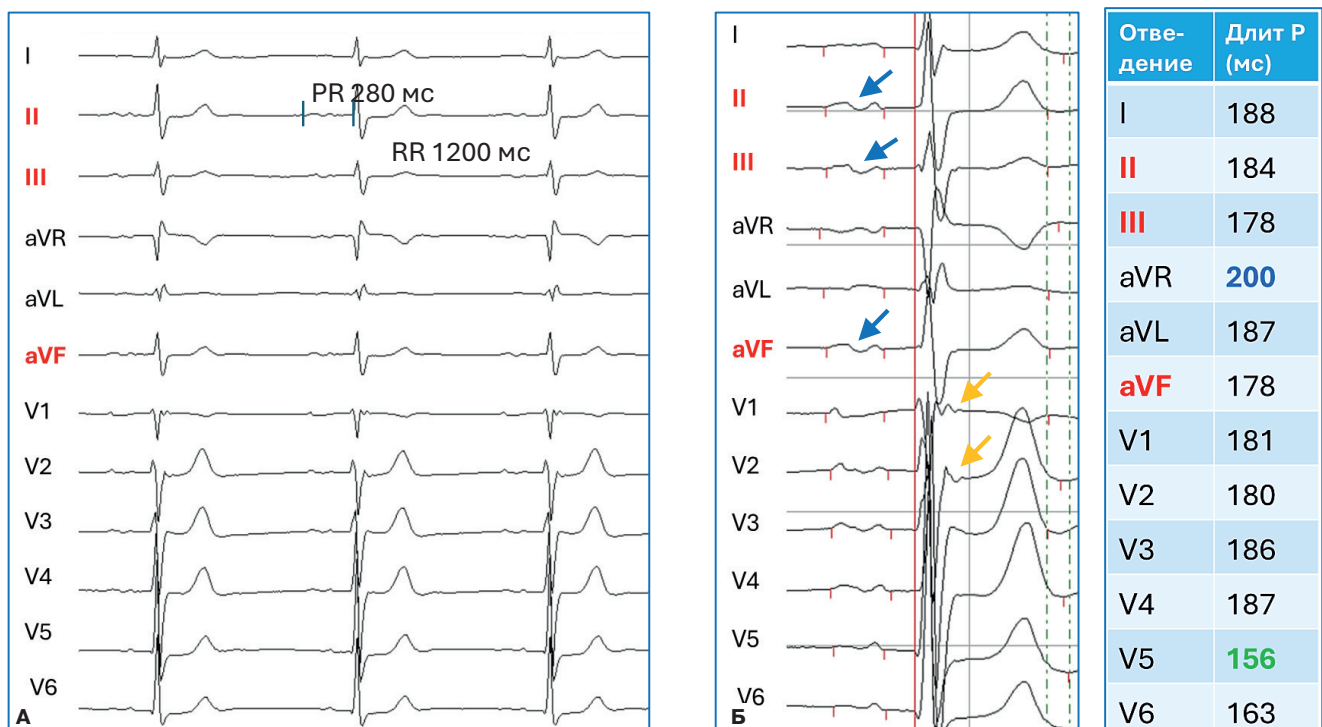


Рис. 1. Поверхностная ЭКГ пробанда ДII-1 в покое: А) стандартная ЭКГ-12 (масштаб 10 мм/мВ, скорость 50 мм/с) с ЧСС 50 уд./мин; Б) фрагмент ЭКГ в увеличенном масштабе (40 мм/мВ при скорости 100 мм/с) демонстрирует признаки атипичной далеко зашедшей МПБ, удлинение интервала PR и нарушение проводимости по наджелудочковому гребешку.

Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению КМП определены дефиниции для выделения нового фенотипа КМП — недилатационной КМП (НДКМП) левого желудочка (ЛЖ), который критерияльно и клинически соответствует фенотипу леводоминантной аритмогенной КМП и включает недилатационные формы структурного/фиброзного поражения ЛЖ с нарушением его контрактильности или без нарушения сократительной функции [4].

Варианты в гене *LMNA* являются причиной семейной дилатационной КМП (ДКМП) в 5-9%, занимая вторую по частоте генетическую позицию после укорачивающих вариантов в гене титина [5-7]. *LMNA* мутации обычно наследуются по аутосомно-доминантному типу с высоким риском (50%) передачи варианта потомству, также ламинопатии имеют высокую сердечную пенетрантность — до 86% среди носителей *LMNA* генотипов. Так, фенотип *LMNA*-ДКМП в двух третях случаев развивается в возрасте 20-40 лет с полной пенетрантностью к 60 годам [8, 9].

Клинические проявления ламинопатий варьируют от классического кардиального фенотипа ДКМП и аритмогенной КМП (с нарушениями проводимости, предсердной и/или желудочковой аритмией, которые наблюдаются и при нормальной фракции выброса (ФВ) ЛЖ) до нейромышечной патологии (мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса) и "воспалительной" КМП, имитирующей сердечный сар-

коидоз или инфаркт-подобный миокардит [3, 7-9]. Патогенные варианты *LMNA* ассоциируются с жизнеопасными желудочковыми тахикардиями (ЖТА), прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН), которая у каждого пятого носителя трансформируется в терминальную стадию и требует трансплантации сердца [5]. Однако даже бессимптомные *LMNA* носители без морфофункциональных признаков КМП имеют повышенный риск внезапной сердечной смерти (ВСС) [6-9], и преждевременная смерть часто является первым клиническим проявлением ламинопатий.

Так, клинические проявления *LMNA*-КМП отличаются специфическими особенностями — поражением проводящей системы сердца (у каждого третьего *LMNA* носителя) и желудочковыми аритмиями [6-9]. Фибрилляция предсердий (ФП) также часто наблюдается при *LMNA*-КМП, примерно у 60% пациентов ФП развивается в молодом возрасте (12-20 лет) как первое клиническое проявление кардиоламинопатии с нейромышечными симптомами или без них [10]. У пациентов с *LMNA*-ДКМП распространенность ФП превышает 90%. В то время как ФП нередко встречается и при других наследственных КМП, ранняя ФП при *LMNA*-КМП может развиваться задолго до начала ремоделирования желудочков, что позволяет предположить, что отличительной особенностью ламинопатий является раннее атриальное ремоделирование (электрическое, структурное, механическое) с развитием предсердной миопатии и вовлечением

желудочков на конечной стадии формирования фенотипа КМП [10].

В представленной серии клинических наблюдений диагностика семейной ламинопатии была проведена в результате каскадного скрининга семьи пробанда — бессимптомного 36-летнего мужчины, у которого обнаружение далеко зашедшей межпредсердной блокады (МПБ) на электрокардиограмме (ЭКГ) инициировало комплекс исследований, включающих эхокардиографию (ЭхоКГ) со спекл-трекингом, холтеровское мониторирование (ХМ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и генетическое тестирование. Интегральная оценка ранней предсердной патологии у пробанда позволила провести КМП-ориентированную диагностику семейной ламинопатии.

Клинический случай 1

Пациент Д.И.-1, мужчина в возрасте 36 лет, был направлен врачом общей практики на консультацию к кардиологу для оценки состояния сердца с учетом наличия у него семейного анамнеза ВСС и изменений на ЭКГ, выявленных в результате профилактического осмотра перед допуском к работе. Известно, что отец пациента умер внезапно в возрасте 45 лет, а ранее, в 40-летнем возрасте, ему был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС). У пациента на момент осмотра не было жалоб, отсутствовала индивидуальная и семейная медицинская информация о наличии хронических заболеваний.

При физикальном обследовании видимых отклонений не выявлено. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 50 уд./мин, отмечались удлинение интервала PR (280 мс) и значительное увеличение длительности зубца Р до 184 мс (в норме <120 мс) с низковольтной (амплитуда Р в отведении I <0,1 мВ) и трехфазной бимодальной (+/-/+) морфологией в 6 отведениях с выраженным отрицательным компонентом в отведениях II, III, aVF и VI. Патологические изменения соответствовали атриовентрикулярной (АВ) блокаде 1 ст. и атипичной МПБ 3 ст., или атипичной далеко зашедшей МПБ по критериям Silvestrini TL и Bayes De Luna, et al. (2023) [11], обусловленной полной блокадой пучка Бахмана и потенциально связанной с увеличением и дисфункцией левого предсердия (ЛП). В отведениях V1 и V2-3 визуализировались эpsilon-подобные волны, ЭКГ пациента представлена на рисунке 1.

При стандартной трансторакальной ЭхоКГ существенных отклонений в геометрии, морфологии и функции желудочков не было выявлено: ФВ ЛЖ 59%, конечно-диастолический диаметр (КДД) ЛЖ 54 мм, индекс объема ЛЖ 77 мл/м², индекс объема ЛП 33 мл/м², ФВ правого желудочка (ПЖ) 55%, TAPSE 20 мм. Обнаружен пролапс митрального клапана 2 ст. (A2 = 7 мм, A3 = 8 мм) с митральной регургитацией 2 ст., при спекл-трекинг визуализации вы-

явлено локальное снижение продольной деформации в септальной области (GLS = -12,6%) — в зоне базальных и средних сегментов межжелудочковой перегородки (МЖП) с незначительным снижением глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS = -15,9%). Выявлено также снижение пиковой продольной деформации ЛП в фазах резервуара (PALS = 22%), кондукта и контрактильности (PALC = -10,2%).

При ХМ зарегистрированы эпизоды синусовой брадикардии с ЧСС 40 уд./мин в дневное время (средняя ЧСС днем 56 уд./мин), МПБ 3 ст., АВ блокада 1 ст.; желудочковая экстрасистолия состояла из 736 одиночных желудочковых экстрасистол (ЖЭС), 5 парных ЖЭС и 1 триплета; суправентрикулярная экстрасистолия (СВЭС) состояла из 936 одиночных, 63 групповых и 176 парных предсердных сокращений; максимальная постэктопическая пауза не превышала 2 сек. Фрагменты ХМ с эктопической активностью представлены на рисунке 2.

При МРТ сердца обнаружено интрамуральное накопление контрастного вещества в базальных и средних сегментах МЖП; очаговая задержка контраста выявлена в нижних точках прикрепления свободной стенки ПЖ без нарушения глобальной сократительной функции ЛЖ и без изменений тканевых характеристик при T1 и T2 картировании; также обнаружено снижение локальной сократимости в базальных отделах МЖП и незначительное расширение полости ЛП; объем и линейные размеры ЛЖ соответствовали верхним значениям МРТ-референтных показателей. Данные комплексной оценки кардиального статуса пробанда (с прецизионной визуализацией Р волны, параметрами продольной деформации ЛП и МРТ с контрастированием) представлены на рисунке 3.

С учетом клинического подозрения на наследственную КМП согласно результатам анализа тревожных сигналов — "красных флагов", таких как: семейный анамнез ранней ВСС (и имплантации ЭКС), специфические изменения ЭКГ (АВ блокада 1 ст., МПБ 3 ст.), асимптомные нарушения ритма (предсердная и желудочковая экстрасистолия в патологическом количестве), данные МРТ (срединный линейный фиброз МЖП), пациенту предложили генетическое тестирование и, в соответствии с полученным письменным информированным согласием, было проведено молекулярно-генетическое исследование. В результате секвенирования NGS/Sanger был идентифицирован новый вариант в гене ламина А/С (*LMNA*: chr1-156115192 CT>C; c.276del; p.Asp93Thrfs*3; NM_170707.4) и подтвержден диагноз кардиоламинопатии, связанной с делецией в 1 экзоне, приводящей к варианту сдвига рамки считывания.

Новый вариант *LMNA* расценили как "вероятно патогенный" согласно биоинформационному инструменту прогнозирования Franklin (<https://franklin.genoox.com>) в соответствии с критериями



Рис. 2. Фрагменты ЭКГ, демонстрирующие предсердную и желудочковую эктопию у пробында при физической активности по данным ХМ.

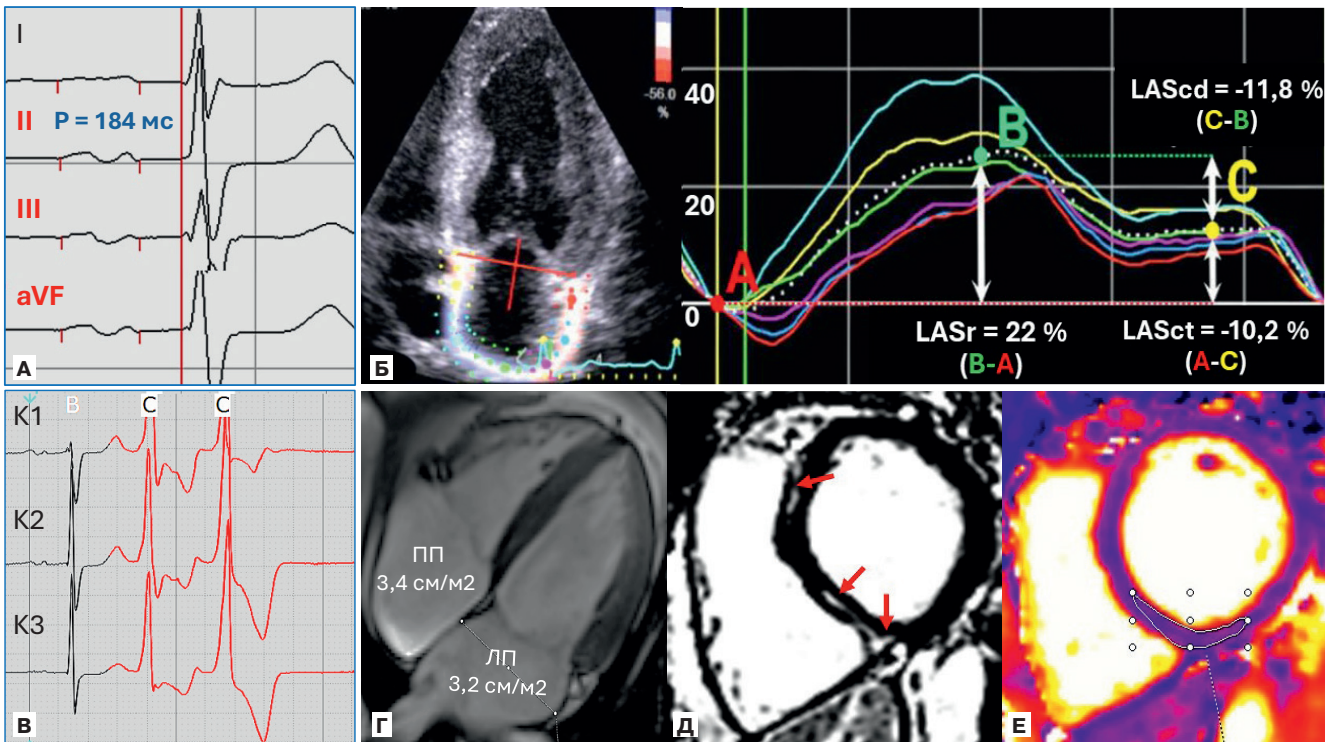


Рис. 3. Графическое представление результатов комплексного мультимодального обследования пробында: А) признаки атипичной МПБ 3 ст. с ретроградной активацией ЛП в каудально-краниальном направлении; Б) признаки дисфункции ЛП по данным спекл-трекинга со снижением продольной деформации в фазах резервуара — LASr, кондуита — LAScd и сокращения — LASct; В) фрагмент ХМ с желудочковым куплетом; Г) МРТ изображение в 4-камерной проекции; Д) позднее постконтрастное усиление МРТ с изображением в 2-камерной проекции и признаками отсроченного накопления контраста в области МЖП (зоны указаны стрелками); Е) преконтрастное T1-картирование без признаков тканевых нарушений релаксации.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие.

классификации вариантов Американской коллегии медицинской генетики/геномики и Ассоциации молекулярной патологии (критерии PVS1, PM2) [12].

Критерий PVS1 соответствует вредоносным вариантам нуклеотидной последовательности (например, сдвиг рамки считывания, как в данном случае)

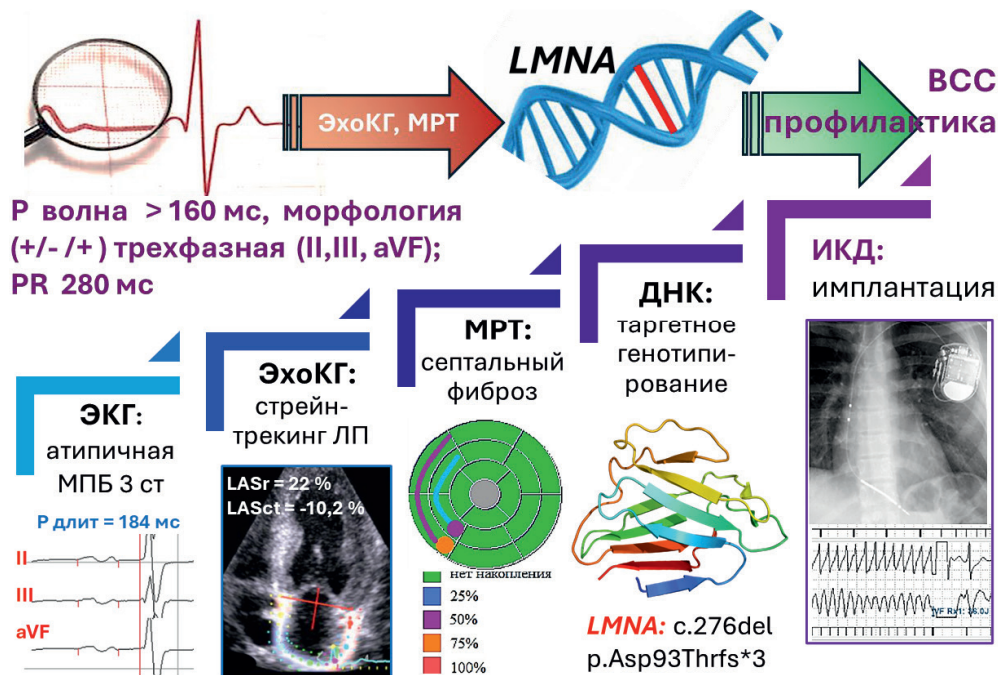


Рис. 4. Центральная иллюстрация. Пошаговая диагностика с выявлением "красных флагов" ламинопатии.

Сокращения: БСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛП — левое предсердие, МПБ — межпредсердная блокада, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

и относится к очень сильным патогенным критериям. Такой LOF-вариант нарушает функцию гена (LOF, от англ. Loss-of-Function — потеря функции) и приводит к прекращению синтеза белка ламина А. Идентифицированный вариант встречается крайне редко, он не зарегистрирован в контрольных базах данных gnomAD (если вариант отсутствует в общей популяции или контрольной когорте >1000 человек, его обнаружение можно считать умеренным доказательством патогенности — критерий PM2).

При динамическом наблюдении пробанда Д_{II-1}, получавшего терапию ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитором, бета-блокатором (низкие дозы сукцинат-метопролола) и антагонистом альдостерона, через 23 мес. отмечалось локальное и глобальное снижение сократительной функции ЛЖ (ФВ ЛЖ 47%) с увеличением желудочковой эктопии и неустойчивой желудочковой тахикардии (нЖТ) по данным ХМ. Принимая во внимание новые рекомендации Европейского общества кардиологов [4], учитывая прогноз КМП, связанный с нон-миссенс мутацией LMNA, наличием нЖТ и снижением ФВ, проведена реклассификация прогнозируемого 5-летнего риска жизнеугрожающих ЖТА. Расчетный риск опасных для жизни ЖТА (на основании он-лайн калькулятора риска <https://lmna-risk-vta.fr>) составил 57,6%. С учетом рекомендованного экспертами порогового значения ≥10% для первичной профилактики БСС у пациентов с LMNA-КМП, многопрофильной командой врачей (кардиолог/хирург-

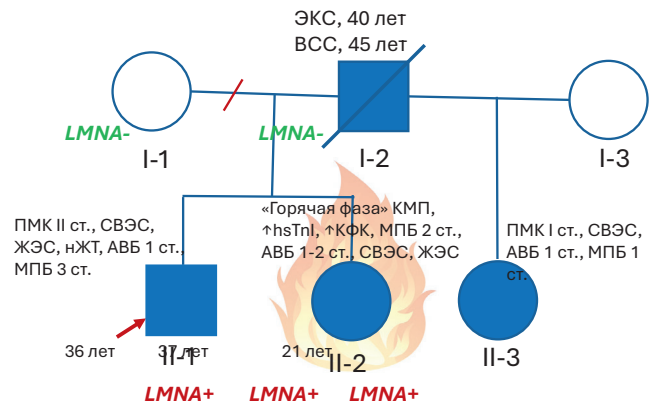


Рис. 5. Генеалогическое древо семьи пробанда Д_{II-1}.

Примечание: квадратные символы обозначают членов семьи мужского пола, круглые — женского пола, стрелкой указан пробанд Д_{II-1}, заштрихованные символы обозначают носителей патогенного LMNA+ генотипа с фенотипом LMNA-КМП.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, БСС — внезапная сердечная смерть, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КМП — кардиомиопатия, КФК — креатинфосфокиназа, МПБ — межпредсердная блокада, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ПМК — пролапс митрального клапана, СВЭС — суправентрикулярная экстрасистолия, ЭКС — электрокардиостимулятор, hsTnl — высокочувствительный тропонин I.

аритмолог/генетик) было принято согласованное с пациентом решение об имплантации кардиовертер-дефибриллятора (КВД).

Красные флаги и диагностический процесс, ориентированный на поиск КМП, представлены на рисунке 4.

Каскадный семейный скрининг

На основании семейного и генотип-фенотипического анализа, с учетом критериев патогенности LOF-варианта был проведен семейный каскадный скрининг (с клиническим и генетическим тестированием), который подтвердил наличие аналогичного *LMNA* генотипа у бессимптомной младшей сестры Д_{II-3} и симптомной старшей сестры Д_{II-2}, которая годом ранее уже обследовалась у терапевта и невролога в связи с болями в грудной клетке и повышением уровней высокочувствительных тропонинов Т/І (hs-TnT и hs-TnI). Положительные результаты сегрегационного анализа в семье (отец, трое детей) подтвердили предположение о патогенности нового варианта (критерий PP1). Генеалогическое древо семьи Д_{II-1} представлено на рисунке 5.

Клинический случай 2

Старшая сестра пробанда (Д_{II-2}) ранее в течение 12 мес. амбулаторно обследовалась (последовательно) у терапевта, невролога, кардиолога и аритмолога. Так, в возрасте 36 лет она впервые обратилась к терапевту с жалобами на боли в области сердца ноющего и колющего характера, не связанные с физической нагрузкой (ФН), слабость и быструю утомляемость. Указанные симптомы появились после нескольких эпизодов 7-мин острой боли в грудной клетке, по поводу которых пациентка обращалась к врачам.

В рамках семейного скрининга пациентка Д_{II-2} была обследована многопрофильной командой (кардиолог, аритмолог, невролог, генетик) через 12 мес. после дебюта указанных симптомов в возрасте 37 лет. Представленные данные медицинской документации включали результаты ранее проведенного обследования: ЭКГ-12, ЭхоКГ и МРТ сердца; у пациентки был выявлен пролапс митрального клапана 1 ст., синусовая брадикардия и признаки гипертрофического миокарда верхушки и нижнебоковой стенки ЛЖ. Со слов пациентки, МРТ выполнялось из-за несоответствия устойчивого повышения сердечных биомаркеров — тропонинов hs-TnI/hs-TnT — жалобам и "нормальным" параметрам ЭКГ и ЭхоКГ. На представленных ЭКГ (динамика 8 мес.), кроме аномально низковольтной Р волны, частичной МПБ и брадикардии, значимых отклонений не наблюдалось.

При физикальном осмотре отмечалась синусовая брадикардия с ЧСС 45-47 уд./мин, артериальное давление 120/77 мм рт.ст., температура тела — 36,8 °С; пациентка отрицала предшествующие респираторные симптомы, желудочно-кишечные инфекции, COVID-19 или укус клеща. Признаков СН (периферические отеки, диспноэ) не было обнаружено. Однако при выполнении теста 6-минутной ходьбы (520 м) были отмечены некоторые "перонеальные" особенности походки (степпаж). Пациентка Д_{II-2} не знала о хронических заболеваниях в семье, отрицала анамнез семейной миопатии, не замечала затруднений при вы-

полнении ФН (домашней и на уроках физкультуры в школьные годы), не предъявляла жалобы на слабость в ногах и других мышцах. При R-графии органов грудной клетки отклонений от нормы не обнаружено. На ЭКГ выявлена синусовая брадикардия с ЧСС 45 уд./мин, низковольтная бифазная Р волна (Р < 0,1 мВ), МПБ 2 ст., АВ блокада 1 ст. (PR 377 мс), предсердная одиночная и парная экстрасистолия, незначительный прирост зубца R в отведениях V1-V3. Следует отметить, что МПБ 2 ст., или интермиттирующая МПБ, крайне редко регистрируется на короткой записи ЭКГ в покое; у пациентки наблюдалась трансформация исходной МПБ 1 ст. (с расширенным Р зубцом до 150 мс) в постэктопическую далеко зашедшую МПБ 3 ст. (с 2-фазной морфологией Р во всех нижних отведениях), ЭКГ пациентки Д_{II-2} в модифицированном масштабе (для более четкой визуализации Р волны и R зубцов) представлена на рисунке 6.

При ХМ регистрировался преимущественно синусовый ритм со средней ЧСС 57 уд./мин (макс. 128, мин. 33), выявлены эпизоды синоатриальной блокады 2 ст. Мобитц 1, МПБ 1-3 ст., АВ блокада 1 ст., СВЭС состояла из 23140 одиночных, парных и групповых сокращений с постэктопическим угнетением функции синусового узла и выскальзывающими супрагисовыми сокращениями; зарегистрировано 15 пауз от 2,5 до 3,2 секунд и 242 одиночные ЖЭС.

По данным ЭхоКГ патологических морфофункциональных изменений камер сердца не выявлено: размеры, объемы, толщина стенок и кинетика миокарда были в пределах референтных значений; ФВ ЛЖ в В-режиме составила 59%; глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS = -21,3%) соответствовала возрастной норме; обнаружено незначительное снижение продольной деформации базальных сегментов МЖП (GLS = -14,7%) — типичный признак КМП, связанной с *LMNA* мутациями, а также снижение пиковой деформации ЛП (PALS = 23,5%; PACS = -11,4%); изменений перикарда и перикардального выпота не обнаружено.

В результате лабораторной диагностики PATHFAST обнаружено 2-3-кратное повышение hs-TnI от 95 до 62 нг/л в динамике (норма 0-29 нг/л), увеличение N-концевого промозгового натрийуретического пептида (259 пг/мл при норме < 125 пг/мл) и сыровоточной креатинфосфокиназы до 235 ед./л (норма < 126 ед./л). Воспалительные биомаркеры (С-реактивный белок 0,70 мг/л; лейкоциты $8,1 \times 10^3$ /мкл; прокальцитонин 0,03 мкг/л), полимеразная цепная реакция и серологические тесты к антигенам 9 кардиотропных вирусов (включая SARS-CoV-2) были отрицательными.

При МРТ сердца выявлены признаки умеренного отека в области базальных и средних сегментов МЖП с повышением значений прекоонтрастной T1-релаксометрии до 1105 мс за счет расширения межклеточных пространств (интерстициального фиброза);

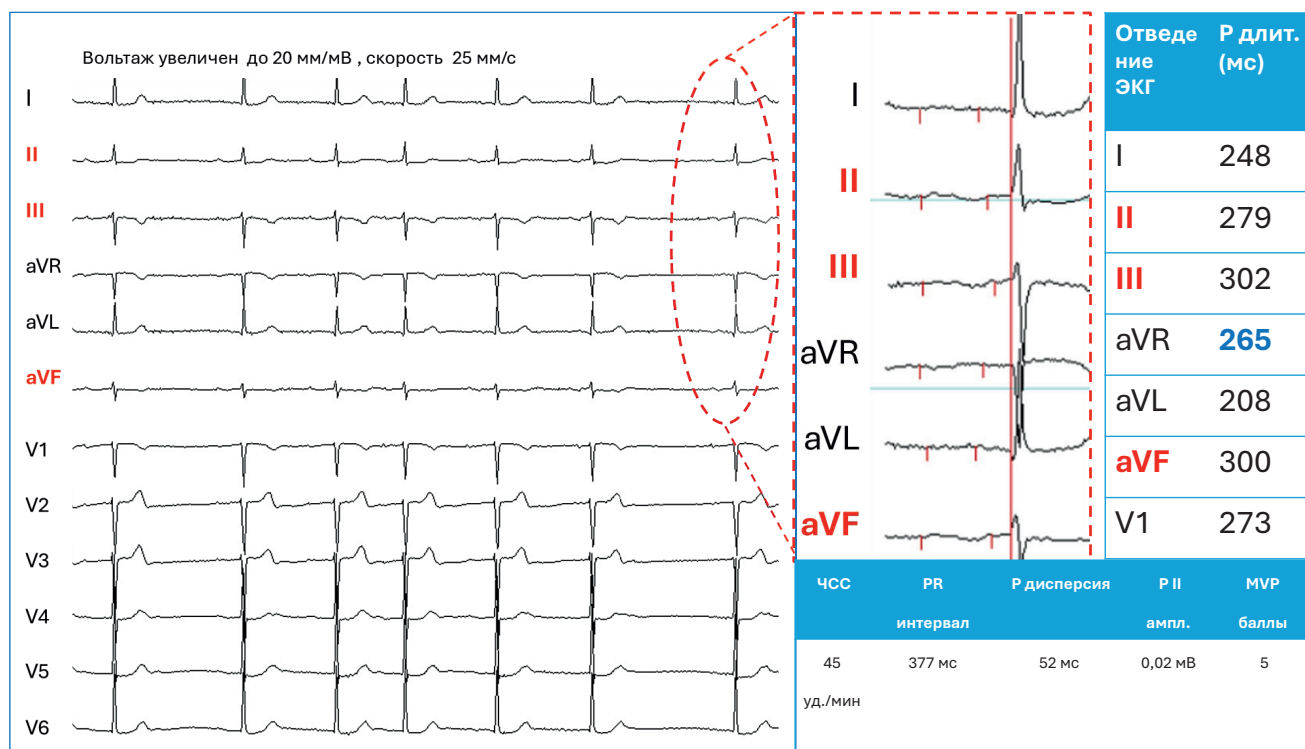


Рис. 6. ЭКГ пациентки ДII-2 (масштаб модифицирован для визуализации низковольтной Р волны).

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

линейный срединный паттерн интрамурального накопления контраста обнаружен в базальных сегментах перегородки и в нижней точке прикрепления свободной стенки ПЖ. Признаков гипокинеза и дилатации камер сердца не выявлено, обнаружена гипертрофия миокарда в области верхушки и нижнебоковой области ЛЖ. Конечнo-диастолический объем ЛЖ составил 138 мл (индекс 77 мл/м²), а конечнo-систолический объем — 53 мл (индекс 29,9 мл/м²), ФВ ЛЖ — 62%, тогда как конечнo-диастолический объем ПЖ составил 118 мл (66,7 мл/м²), а конечнo-систолический объем ПЖ — 49 мл (индекс 27,7 мл/м²), ФВ ПЖ — 58%. Для исключения миокардита и саркоидоза выполнена позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой, в результате которой у пациентки не было обнаружено аномальной метаболической активности, признаков саркоидной инфильтрации и миокардита. Данные комплексной оценки кардиального статуса пациентки ДII-2 (с прецизионной визуализацией Р волны, фрагментами ХМ и МРТ изображениями) представлены на рисунке 7.

После назначения антинейрогуморальной (рамирил 2,5 мг/сут., верошпирон 25 мг/сут.) и противовоспалительной (колхицин 0,5 мг/сут.) терапии, повторное обследование проведено через 3 мес. К этому сроку уже были известны положительные результаты семейного генотипирования. При ХМ отмечалась положительная динамика бинодальной функции сердца и эктопической активности: пауз >2,5 сек не вы-

явлено, средняя ЧСС днем составляла 65 уд./мин, экстрасистолия представлена в виде 546 СВЭС и 63 одиночных ЖЭС.

С целью оценки хронотропной функции синусового узла пациентке проведен ступенчатый тест с ФН на велоэргометре (протокол 25 Вт × 3 мин с непрерывным мониторингом ЭКГ без оценки потребления O₂): на высоте выполняемой работы 75 Вт максимальная ЧСС составила 116 уд./мин с аллоритмической ЖЭС (в т.ч. с бигеминией), за которой последовала симптомная 10-мин АВ блокада 2 ст. Мобитца 2 со снижением ЧСС до 30 уд./мин. При повторном ХМ на высоте ФН (быстрая ходьба) у пациентки зарегистрирован эпизод далеко зашедшей АВ блокады 2 ст., сопровождающийся жалобами (по дневнику пациентки) на головокружение и предобморочное состояние, а также два желудочковых триплета после пробуждения.

Принимая во внимание неблагоприятный прогноз НДКМП ЛЖ, связанный с механизмом нон-миссенс мутации *LMNA*, наличием значимых нарушений АВ проводимости и нЖТ, проведена оценка риска ВСС с применением он-лайн калькулятора риска (<https://lmna-risk-vta.fr>) — расчетный прогнозируемый 5-летний риск жизнеугрожающих ЖТА составил 34,9%.

Согласно текущим рекомендациям, у пациентов с ДКМП и НДКМП ЛЖ с 5-летним расчетным показателем прогнозируемого риска ≥10%, связанным с нЖТ, ФВ ЛЖ <50% или АВ блокадой, присутству-

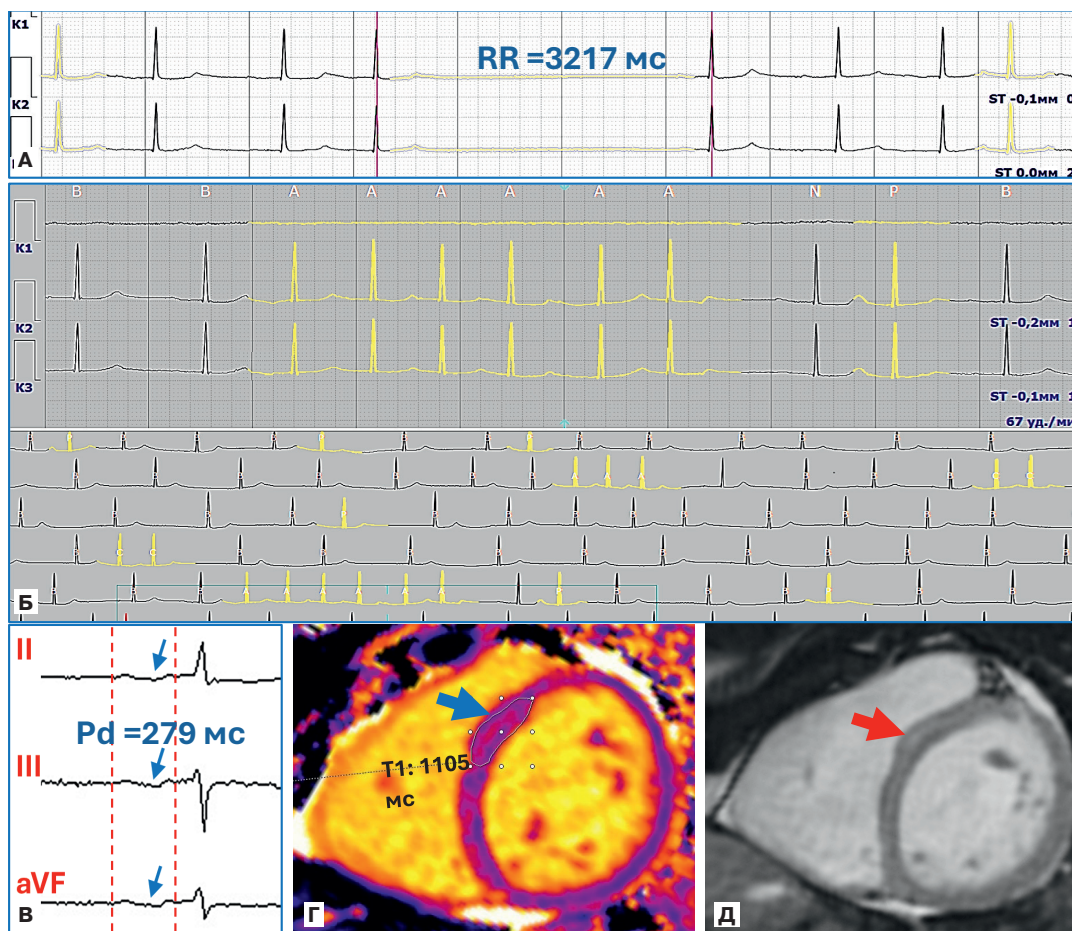


Рис. 7. ЭКГ и МРТ визуализация сердца пациентки Д_{II-2}: **А)** фрагмент ХМ с постэкзотической паузой 3,2 сек; **Б)** фрагмент ХМ с предсердной эктопией (групповая и одиночная); **В)** признаки МПБ 3 ст. с ретроградной активацией ЛП; **Г)** повышение значений прекоонтрастной T1-релаксометрии до 1105 мс при МРТ картировании (синей стрелкой указана зона отека/интерстициального фиброза); **Д)** МРТ изображение в 2-камерной поперечной проекции с отсроченным накоплением контраста в септальной области (красная стрелка).

ют показания класса Па для имплантации КВД с целью первичной профилактики. Более того, при стандартных показаниях к имплантации ЭКС пациентам с ламинапатиями рекомендована имплантация КВД [4, 13]. После совместного (пациент-врач) принятия решения на основе анализа полученных клинических данных и информированного согласия пациентке был имплантирован двухкамерный КВД.

Клинический случай 3

Младшая сестра пробанда (Д_{II-3}) в рамках каскадного скрининга впервые была обследована в возрасте 21 года. Результаты комплексного исследования (нейромышечного, лабораторного, ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ) не показали отклонений от физиологической нормы. При контрольном клиническом скрининге в возрасте 25 лет у *LMNA*-носительницы впервые были выявлены ранние признаки атриальной КМП — частичная МПБ (или МПБ 1 ст.) и сократительная дисфункция ЛП (снижение деформации в фазу сократимости $LA_{Sct} = -14,5\%$) без дилатации ЛП (индексированный объем ЛП 28 мл/м²) при нормальной геометрии и сократительной функции ЛЖ и ПЖ (КДД ЛЖ 45 мм,

ФВ ЛЖ 67%, TAPSE 22 мм). При ХМ у пациентки регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС 67 уд./мин (макс. 160, мин. 43), СВЭС состояла из 562 одиночных и парных СВЭС, выявлены эпизоды синоатриальной блокады 2 степени Мобитц 1 и транзиторной АВ блокады 1 степени.

Пятилетняя эволюция фенотипов семейной КМП, представленная в таблице 1, раскрывает уникальную патофизиологию предсердной миопатии и суправентрикулярной тахикардии (СВЭС, предсердные тахикардии и неустойчивые пароксизмы ФП) при *LMNA*-КМП, которые развивались на фоне сохранной функции желудочков без дилатации ЛП и ЛЖ.

Так, у пробанда первые пароксизмы неустойчивой ФП были зарегистрированы через 9 мес. после имплантации КВД при контрольном опросе устройства. При этом отрицательной динамики размеров и функции ЛП и ЛЖ не было обнаружено. У старшей сестры Д_{II-2} пароксизмы устойчивой и неустойчивой ФП были зафиксированы имплантированным устройством через 6 мес. наблюдения (также при отсутствии отрицательной ЭхоКГ динамики).

Таблица 1

**Эволюция семейной ламинопатии — от дебюта предсердной миопатии
и фенотипа НДКМП ЛЖ к полной пенетрантности ДКМП через 5 лет**

Члены семьи, год рождения	Фенотипы семейной кардиоламинопатии — 5-летняя эволюция				
	2020	2021	2022	2023	2025
Пробанд Д_{II-1}, 1985	Атриальная миопатия	Атриальная миопатия → НДКМП ЛЖ	НДКМП ЛЖ (ФВ 47%; иКДО ЛЖ 77 мл/м ²)	НДКМП ЛЖ (ФВ 50%; иКДО ЛЖ 79 мл/м ²), неуст. ФП	ДКМП (ФВ 43%; индекс КДО ЛЖ 84 мл/м ²), неуст. ФП
Калькулятор риска ЖТА/ВСС (Imna/risk)	—	22,8%	57,6% → Имплантация КВД	Аппаратная терапия ЖТ	Шоковая терапия полиморфной ЖТ (1)
Сестра Д_{II-2}, 1984	Атриальная миопатия + "горячая фаза" КМП	Атриальная миопатия → НДКМП ЛЖ (ФВ 62%)	НДКМП ЛЖ (ФВ 56%; иКДО 55 мл/м ²), неуст. пароксизмы ФП	НДКМП ЛЖ (ФВ 59%; индекс КДО 58 мл/м ²), неуст. ФП, уст. ФП пароксизмы	ДКМП (ЛЖ: ФВ 46%; индекс КДО 61 мл/м ²), уст. ФП пароксизмы
Калькулятор риска ЖТА/ВСС (Imna/risk)	—	14,3%	34,9% → Имплантация КВД	As-Vp 4,6% Аппаратная терапия ЖТ	As-Vp 11,2% Аппаратная терапия ЖТ
Сестра Д_{II-3}, 2000	Нет симптомов	Асимптомный носитель LMNA мутации (ФВ 68%; индекс объема ЛП 22 мл/м ² , индекс КДД ЛЖ 27 мм/м ² , индекс КДО ЛЖ 57 мл/м ²)			Предсердная КМП (МПБ 1 ст., СВЭС, LASct = -14,5%)
Калькулятор риска ЖТА/ВСС (Imna/risk)	—	5,4%			11,9%

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖТА — желудочковые тахикардии, иКДО — индексированный конечно-диастолический объем, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КДД — конечно-диастолический диаметр, КДО — конечно-диастолический объем, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МПБ — межпредсердная блокада, НДКМП ЛЖ — недилатационная кардиомиопатия левого желудочка, СВЭС — суправентрикулярная экстрасистолия, ФВ — фракция выброса, уст. ФП — пароксизмы устойчивой фибрилляции предсердий (>30 сек), неуст. ФП — пароксизмы неустойчивой фибрилляции предсердий (≤30 сек), As-Vp — вариант Р-управляемой стимуляции желудочков при сенсированном спонтанном ритме предсердий, LASct — деформация левого предсердия в фазу сокращения.

В то время как эпизоды обоснованной аппаратной терапии желудочковой тахикардии зарегистрированы у обоих родственников через 19 мес. после имплантации КВД.

Обсуждение

Представленный семейный случай подчеркивает важную роль тщательного ЭКГ анализа как отправной точки для мультимодального подхода, ведущего к диагностике генетической КМП. Полная блокада Бахмана (МПБ 3 ст.) на ЭКГ встречается крайне редко у молодых пациентов и может быть первым проявлением (красным флагом) предсердной КМП. Так, в греческой когорте пациентов в возрасте до 35 лет распространенность МПБ 1 ст. с длительностью зубца Р ≥120 мс составила 1,6%, а в испанской когорте 100-летних долгожителей распространенность частичной МПБ составила 21%, далеко зашедшей МПБ — 26% [14, 15]. В датской когорте (при первичном обращении 152759 пациентов в возрасте 50-90 лет за медицинской помощью в г. Копенгаген) распространенность частичной МПБ составила 16%, а далеко зашедшей МПБ — 0,5% [16]. Различные исследования показали схожие результаты относительно распространенности МПБ 3 ст. в общей популяции — в диапазоне от 0,5% до 1%, при этом частота МПБ увеличивалась с возрастом и зависела от факторов риска и степени блокады [17, 18]. Частичная и полная блокада Бахмана продемонстрировали вы-

сокую распространенность среди пациентов с КМП [19]; тем не менее в литературе описаны единичные случаи частичной МПБ у пациентов с дебютом ламинопатии [20], а публикации с наблюдением МПБ 3 ст. не представлены.

Брадиаритмии и наджелудочковые тахикардии являются распространенными признаками ламинопатий и часто на десятилетия опережают развитие ДКМП и СН. Наджелудочковые аритмии включают трепетание предсердий, ФП и предсердную тахикардию и могут быть связаны с дисфункцией синусового узла (синдромом тахикардии-брадикардии). Синусовая брадикардия в молодом возрасте (с начала второго десятилетия до четвертого десятилетия) с последующим развитием ФП или АВ блокады высокой степени являются типичными для LMNA-КМП [10].

Для кардиоламинопатий характерно развитие ранней предсердной миопатии, клинически проявляющейся предсердной эктопией (и/или ФП) со снижением индексов продольной деформации ЛП при отсутствии дисфункции и дилатации ЛЖ, даже без дилатации ЛП [10]. Снижение продольной деформации в базальных сегментах МЖП является частой и ранней находкой при кардиоламинопатиях при наличии септального фиброза, который определяет повышенный риск аритмий и дефектов проводимости. LMNA ассоциированные КМП характеризуются ранним началом, частым возникновением нарушений сердечной проводимости, аритмий и крайне небла-



Рис. 8. Схематическое представление основных клинических проявлений при манифестации *LMNA*-КМП.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛЖ — левый желудочек, МПБ — межпредсердная блокада, СА — сино-атриальный, СН — сердечная недостаточность, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий.

гоприятным прогнозом [21]. Основные клинические проявления при манифестации *LMNA*-КМП представлены на рисунке 8.

В представленной клинической ситуации генетический тест и МРТ визуализация продемонстрировали решающую роль в ранней диагностике, стратификации риска ВСС и выборе тактики лечения. Комплекс признаков, характерных для ранних стадий КМП, таких как предсердная электромеханическая дисфункция, наличие неишемического паттерна фиброза в области МЖП без дилатации ЛЖ при сохранной ФВ ЛЖ, позволили диагностировать НДКМП ЛЖ у пробанда и провести семейный каскадный скрининг.

В представленном наблюдении подтверждена значительная индивидуальная фенотипическая вариабельность ламинопатий, которая характерна не только для неродственных носителей *LMNA* мутаций, но для членов одной семьи. И хотя МПБ, как ранний маркер субклинической предсердной миопатии, наблюдалась у всех носителей нового варианта *LMNA* со сдвигом рамки считывания, степень вовлечения/поражения ЛЖ, симптомы дебюта и динамика заболевания были различными. Так, двое членов семьи были асимптомны, но у пробанда D_{II-1} атипичная далеко зашедшая МПБ сопровождалась нарушением резервуарной и сократительной деформации ЛП с незначительной (по данным МРТ) дилатацией ЛП, легким снижением локальной сократимости и линейным срединным фиброзом в области МЖП, в то время как у младшей сестры D_{II-3} частичная МПБ ассоциировалась с умеренной контрактильной дисфункцией ЛП, предсердной экстрасистолией без изменений локальной сократимости ЛЖ, геометрии и тканевых характеристик ЛЖ и ЛП (по данным МРТ).

У симптомной старшей сестры D_{II-2} интермиттирующая МПБ 2 ст. сопровождалась нарушением дефор-

мации ЛП в фазу резервуара и сокращения, рестриктивной гемодинамикой и признаками НДКМП ЛЖ. И хотя манифестация НДКМП ЛЖ у D_{II-2} была наиболее типичной для ламинопатии — с повышением креатинфосфокиназы и *hs-TnI*, признаками субклинической миопатии нижних конечностей, специфическими изменениями ЭКГ (низковольтный Р зубец, малый прирост амплитуды зубца R в V1-3, АВ блокада 1-2 ст., клинически значимая СВЭС) и МРТ (срединный линейный фиброз МЖП), однако миокардиальный отек, обнаруженный в перифокальной зоне линейного фиброза МЖП и миокардит-подобные симптомы в дебюте болезни, свидетельствовали в пользу сценария "горячей фазы" генетически обусловленной КМП (с запуском каскада генно-программируемых механизмов апоптоза кардиомиоцитов с индукцией последующего воспаления и фиброза миокарда), тогда как "горячие фазы" с воспалительным компонентом являются более характерными для активных фаз десмоплакиновых КМП. Новый термин "горячие фазы" КМП принят недавно для характеристики эпизодов повреждения миокарда с воспалительным компонентом, которые являются сложными клиническими проявлениями генетической КМП со специфическими симптомами — острой болью в груди, повышением сердечных тропонинов (при отсутствии коронарной обструкции) и желудочковыми аритмиями. Эти эпизоды клинически проявляются как миокардит-псевдокоронарные симптомы, чаще встречаются у молодых пациентов, сопряжены с повышенным риском злокачественных аритмий и прогрессированием заболевания [22].

В представленном наблюдении подчеркивается клиническая важность специфических ЭКГ показателей и спекл-трекинг ЭхоКГ параметров (МПБ и снижение индексов деформации ЛП, указывающих на предсердную миопатию) в качестве клинического диагностического инструмента у пациентов, не имеющих в остальном никаких симптомов и отклонений стандартной ЭхоКГ, для направленного поиска КМП с ориентацией на генетическую диагностику. В семье молодых *LMNA* носителей индексы деформации предсердий и локальная продольная деформация желудочков были изменены при наличии (в остальном) нормальных морфофункциональных показателей ЭхоКГ. Следует отметить, что о сократительной дисфункции предсердий и снижении пиковой сократительной деформации ЛП ранее сообщалось при исследовании когорты пациентов с вариантами *LMNA*, у которых развивались пароксизмы ФП; авторы отмечали о непропорционально высокой распространенности наджелудочковых аритмий у пациентов с вариантами *LMNA* на ранних стадиях болезни, задолго до появления дисфункции и дилатации ЛЖ [10]. Более того, наличие МПБ было связано с повышенным риском злокачественных аритмий и ВСС у пациентов с ДКМП [19].

Клиническая картина на ранних стадиях *LMNA*-КМП обычно ограничена малыми признаками, и единственными установленными отклонениями могут быть только нарушения ритма в виде брадикардии или суправентрикулярной эктопии и дефекты проводимости различной степени (реже повышение креатинфосфокиназы и *hs-TnI/T*), в то время как полный фенотип КМП развивается на более поздних стадиях заболевания [5-7]. У носителей *LMNA* генотипа нередко при МРТ исследовании можно наблюдать типичную интрамиокардиальную задержку гадолиния в области МЖП. В литературе представлены единичные случаи обнаружения "горячих фаз" при ламинопатиях, однако о выявлении более высоких значений тропонинов у пациентов с ламинопатиями ранее уже сообщалось в исследовании Chmielewski P, et al. (2024) [23]. При *LMNA*-КМП повышенные уровни *TnT/I* могут отражать продолжающиеся процессы повреждения кардиомиоцитов, а следствием длительного повреждения кардиомиоцитов является неспецифический заместительный фиброз, который является причиной развития электрической нестабильности, приводящей к аритмиям [24], а со временем и к механическим нарушениям. Авторы Torpiceanu C, et al. (2025) впервые предоставили убедительные доказательства того, что повреждение миокарда и отек являются основными признаками *LMNA*-КМП (но не миокардита), опубликовав результаты проспективного многоцентрового исследования с детальной оценкой МРТ картирования миокарда (T1 и T2) и анализом циркулирующих сывороточных биомаркеров [24]. Ученые обнаружили увеличение длительности миокардиальной T1- и T2- релаксации у носителей *LMNA* мутаций как с сохранной ФВ, так и со сниженной ФВ, а также более высокие уровни тропонинов и С-реактивного белка по сравнению с другими генотипами (*TTN* и *RBM20*) ДКМП. Используя многопараметрическое МРТ картирование и 4D-анализ морфологии сердца, авторы определили характерные признаки ламинопатий — пролонгированную релаксацию при T1 и T2 картировании, более высокую фракцию внеклеточного объема, большую степень накопления контраста и худшую миокардиальную динамику у *LMNA*-носителей вне зависимости от ФВ ЛЖ [24], что предполагает наличие очагового и интерстициального фиброза. Эти данные поддерживают концепцию аритмического риска ламинопатий — профибротические пути, связанные с дефектным ламином, способны активироваться на ранней стадии заболевания, а фиброзное ремоделирование может служить аритмогенным субстратом и одной из причин непропорционально высоких показателей ЖТА, АВ блокад и ВСС при *LMNA*-КМП.

В представленном наблюдении дисфункция предсердий при ранней *LMNA*-КМП (с клинически значимой суправентрикулярной эктопией при сохран-

ной ФВ ЛЖ) демонстрирует геноспецифическую миопатию предсердий со снижением сократительной деформации ЛП, которая предшествует увеличению ЛП, дилатации и дисфункции ЛЖ. Почему на молекулярно-клеточном и тканевом уровне ЛП поражается раньше, чем ЛЖ, остается открытым вопросом, который можно объяснить различной толщиной стенок. Например, тонкостенное предсердие может быть более чувствительным к нарушению механотрансдукции, контролируемой каскадом взаимодействий "ядерная оболочка-цитоскелет-клеточная мембрана". В исследовании Owais A, et al. (2025) авторы открыли новый механизм (на моделях индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных из предсердных кардиомиоцитов), с помощью которого редкий патогенный миссенс вариант *LMNA* нарушает доступность хроматина и регуляцию других генов в локусах, связанных с атриальной миопатией и ФП. В частности, доказано снижение доступности энхансера *SCN5A*, приводящее к электрофизиологическим дефектам — снижению тока натрия, нарушениям проводимости и ФП [25].

Так, для все большего числа сердечных заболеваний генетическое тестирование предоставляет важную диагностическую и прогностическую информацию. Для ламинопатий молекулярная диагностика является критически важной, т.к. *LMNA*-КМП независимо от ФВ ЛЖ имеют крайне неблагоприятный аритмический прогноз, что смещает рекомендации в сторону более низкого порога (с повышением класса показаний) для имплантации КВД с целью первичной профилактики ВСС.

Заключение

Обнаружение семейных предсердных аритмий без значимого желудочкового поражения у нескольких членов семьи отражает потенциальное присутствие генетического компонента болезни, особенно если аритмии возникают у молодых людей при отсутствии других факторов риска. Далеко зашедшая МПБ встречается крайне редко у молодых пациентов и может быть первым проявлением предсердной миопатии. Таких пациентов целесообразно обследовать с помощью метода спекл-трекинг ЭхоКГ и, в случае выявления аномальных индексов продольной деформации ЛП и/или ЛЖ, ориентировать на мультимодальное дообследование (и/или на генетический скрининг) с целевым поиском ранней КМП.

Врачам общей практики и кардиологам важно осознавать необходимость проведения регулярных кардио-скрининговых исследований при наличии в семейном анамнезе КМП или ранней ВСС и учитывать любые ЭКГ и/или ЭхоКГ аномалии, включающие признаки, указывающие на предсердную миопатию или миокардит, которые требуют дополнительного обследования.

У бессимптомных носителей *LMNA* мутаций оценка продольной деформации ЛП и ЛЖ является клинически полезной опцией при динамическом наблюдении, эти измерения практически не увеличивают временных затрат к рекомендуемой ЭхоКГ визуализации, но при этом значительно расширяют неинвазивный диагностический потенциал.

Информированное согласие. У всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Peretto G, Sala S, Benedetti S, et al. Updated clinical overview on cardiac laminopathies: an electrical and mechanical disease. *Nucleus*. 2018;9:380-91. doi:10.1080/19491034.2018.1489195.
- Captur G, Arbustini E, Bonne G, et al. Lamin and the heart. *Heart*. 2018;104:468-79. doi:10.1136/heartjnl-2017-312338.
- Crasto S, Myl, Di Pasquale E. The broad spectrum of LMNA cardiac diseases: from molecular mechanisms to clinical phenotype. *Front Physiol*. 2020;11:538082. doi:10.3389/fphys.2020.00761.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
- Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018;39:853-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx596.
- Parks SB, Kushner JD, Nauman D, et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2008;156:161-9. doi:10.1016/j.ahj.2008.01.026.
- Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2299-307. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.058.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy-a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail*. 2018;24(5):281-302. doi:10.1016/j.cardfail.2018.03.004.
- van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)*. 2005;83(1):79-83. doi:10.1007/s00109-004-0589-1.
- Tremblay-Gravel M, Ichimura K, Picard K, et al. Intrinsic atrial myopathy precedes left ventricular dysfunction and predicts atrial fibrillation in lamin A/C cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2023;16:e003480. doi:10.1161/circgen.121.003480.
- Silvestrini TL, Burak C, Miranda-Arboleda AF, et al. New pattern of atypical advanced interatrial block. *J Electrocardiol*. 2023;81:66-9. doi:10.1016/j.jelectrocard.2023.08.001.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
- Gialafos E, Psaltopoulou T, Papaioannou TG, et al. Prevalence of interatrial block in young healthy men <35 years of age. *Am J Cardiol*. 2007;100(6):995-7. doi:10.1016/j.amjcard.2007.04.041.
- Martínez-Sellés M, Massó-van Roessel A, Álvarez-García J, et al. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm*. 2016;13(3):645-51. doi:10.1016/j.hrthm.2015.10.034.
- Skov MW, Ghouse J, Kühl JT, et al. Risk prediction of atrial fibrillation based on electrocardiographic interatrial block. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11):e008247. doi:10.1161/JAHA.117.008247.
- Ninios I, Pliakos C, Ninios V, et al. Prevalence of interatrial block in a general population of elderly people. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007;12:298-300. doi:10.1111/j.1542-474X.2007.00178.x.
- O'Neal WT, Zhang ZM, Loehr LR, et al. Electrocardiographic advanced interatrial block and atrial fibrillation risk in the general population. *Am J Cardiol*. 2016;117(11):1755-9. doi:10.1016/j.amjcard.2016.03.013.
- Henkens M, Lopez Martinez H, Weerts J, et al. Interatrial block predicts life-threatening arrhythmias in dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e025473. doi:10.1161/JAHA.121.025473.
- Iavarone M, Covino S, Pettilo R, Russo V. Interatrial block as first clinical presentation of atrial cardiomyopathy related to a novel LMNA variant: a case-report. *Eur Heart J Case Report*. 2023; yta532. doi:10.1093/ehjcr/yta532.
- Peretto G, Barison A, Forleo C, et al. Late gadolinium enhancement role in arrhythmic risk stratification of patients with LMNA cardiomyopathy: results from a long-term follow-up multicentre study. *Europace*. 2020;22:1864-72. doi:10.1093/europace/eaab171.
- Bassetto G, Angriman F, Gava CP, et al. Hot Phases Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnostic Challenges, and Emerging Therapies. *Curr Cardiol Rep*. 2025;27(1):11. doi:10.1007/s11886-024-02168-6.
- Chmielewski P, Kowalik I, Truszkowska G, et al. Troponin T Assessment Allows for Identification of Mutation Carriers among Young Relatives of Patients with LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2024;13:3164. doi:10.3390/jcm13113164.
- Topriceanu C, Al-Farhi M, Joy G, et al. The Cardiovascular Magnetic Resonance Phenotype of Lamin Heart Disease. *J Am Coll Cardiol Img*. 2025;18(6):644-60. doi:10.1016/j.jcmg.2025.01.004.
- Owais A, Farooq H, Chen H, et al. Gene-Gene Interactions Between A LMNA Variant and Common Polymorphisms Drive Early-Onset Atrial Fibrillation. *MedRxiv*. 2025;25326834. doi:10.1101/2025.05.05.25326834.

Адреса организаций авторов: ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", ул. Р. Люксембург, д. 110б, Минск, 220036, Беларусь; ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, ул. Академическая, д. 27, Минск, 220072, Беларусь.

Addresses of the authors' institutions: Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", R. Luxemburg str., 110b, Minsk, 220036, Belarus; Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Akademicheskaya str., 27, Minsk, 220072, Belarus.