

<https://doi.org/10.35336/VA-1347><https://elibrary.ru/ПОРААК>

СЕМЕЙНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *RBM20*:  
МНОГООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ФЕНОТИПА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ  
Е.М.Римская<sup>1</sup>, П.С.Новиков<sup>1</sup>, Х.Ф.Салами<sup>1</sup>, Е.В.Кухарчук<sup>1</sup>, Н.А.Миронова<sup>1</sup>, С.В.Добровольская<sup>1</sup>,  
А.Г.Шестаков<sup>2</sup>, Е.В.Заклязьминская<sup>2</sup>, С.П.Голицын<sup>1</sup>

*ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <sup>2</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского», Россия, Москва, Абрикосовский пер, д. 2.*

*Генетические причины все чаще оказываются ответственными за развитие внезапной смерти у молодых людей. В 2009 г. список генов, злокачественные мутаций в которых ассоциированы с развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и внезапной сердечной смертью (ВСС), пополнился геном *RBM20*. Высокий риск злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца при *RBM20*-ассоциированной ДКМП сделал пациентов с этой генетической патологией потенциальными кандидатами на имплантацию устройств для первичной профилактики ВСС. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует разнообразие клинических фенотипов, обусловленных злокачественной патогенной мутацией в гене *RBM20* в одной семье, варьирующих от случаев внезапной смерти, до малосимптомных форм. Кроме того, данный случай позволил впервые обнаружить наличие удлинения интервала QT за счет слияния с U-волной у носителей этой злокачественной семейной мутации. Удлинение интервала QT потенциально может вносить дополнительный вклад в формирование условий для развития желудочковых аритмий и риска ВСС у пациентов с этой редкой генетической патологией.*

**Ключевые слова:** *RBM20*-кардиомиопатия; синкопальные состояния; внезапная сердечная смерть; желудочковые аритмии; дилатационная кардиомиопатия; имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 07.03.2024 **Исправленная версия получена:** 06.05.2024 **Принята к публикации:** 04.06.2024

**Ответственный за переписку:** Римская Елена Михайловна, E-mail: eleno4ka\_g@mail.ru

Е.М.Римская - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, П.С.Новиков - ORCID ID 0000-0003-4498-7540, Х.Ф.Салами - ORCID ID 0000-0001-9751-7767, Е.В.Кухарчук - ORCID ID 0009-0007-5062-5374, Н.А.Миронова - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, С.В.Добровольская - ORCID ID 0000-0003-0580-393X, А.Г.Шестаков - ORCID ID 0000-0002-4596-8950, Е.В.Заклязьминская - ORCID ID 0000-0002-6244-9546, С.П.Голицын - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

**Для цитирования:** Римская ЕМ, Новиков ПС, Салами ХФ, Кухарчук ЕВ, Миронова НА, Добровольская СВ, Шестаков АГ, Заклязьминская ЕВ, Голицын СП. Семейная кардиомиопатия, обусловленная мутацией в гене *RBM20*: многообразие клинических проявлений фенотипа. Клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): 51-58. <https://doi.org/10.35336/VA-1347>.

FAMILIAL *RBM20*-CARDIOMYOPATHY: VARIOUS CLINICAL PHENOTYPES. CASE REPORT  
Е.М.Rimskaya<sup>1</sup>, P.S.Novikov<sup>1</sup>, H.Salami<sup>1</sup>, E.V. Kukharchuk<sup>1</sup>, N.A.Mironova<sup>1</sup>, S.V.Dobrovolskaya<sup>1</sup>, A.G.Shestakov<sup>2</sup>,  
E.V.Zaklyazminskaya<sup>2</sup>, S.P.Golitsyn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*E.I.Chazov NRMC of Cardiology, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russia, Moscow, 15a Academician Chazov str.;* <sup>2</sup>*Petrovsky Russian Research Centre of Surgery, Russia, Moscow, 2 Abricosovsky ave.*

*Genetic causes are increasingly found to be responsible for the development of sudden death in young people. Since 2009, pathogenic mutations in *RBM20* gene were recognized as an important cause of dilated cardiomyopathy (DCM) and sudden cardiac death (SCD). The high risk of malignant ventricular arrhythmias in *RBM20*-cardiomyopathy has made these patients potential candidates for the implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of SCD. The presented clinical case of malignant pathogenic mutation in the *RBM20* gene demonstrates different phenotypes, including DCM, SCD and asymptomatic forms in one family. Moreover, for the first time we described the presence of prolonged QT interval due to the fusion with U wave on ECG in carries of this malignant familial mutation. The prolonged QT interval may contribute to the development of ventricular arrhythmias and the increased risk of SCD in patients with this rare genetic pathology.*

**Key words:** *RBM20*-cardiomyopathy; syncope; sudden cardiac death; ventricular arrhythmias; dilated cardiomyopathy; implantable cardioverter-defibrillator

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 07.03.2024 **Revision received:** 06.05.2024 **Accepted:** 04.06.2024

**Corresponding author:** Rimsкая Elena, E-mail: eleno4ka\_g@mail.ru

E.M.Rimsкая - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, P.S.Novikov - ORCID ID 0000-0003-4498-7540, H.Salami - ORCID ID 0000-0001-9751-7767, E.V.Kukharchuk - ORCID ID 0009-0007-5062-5374, N.A.Mironova - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, S.V.Dobrovolskaya - ORCID ID 0000-0003-0580-393X, A.G.Shestak - ORCID ID 0000-0002-4596-8950, E.V.Zaklyazminskaya - ORCID ID 0000-0002-6244-9546, S.P.Golitsyn - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

**For citation:** Rimsкая EM, Novikov PS, Salami H, Kukharchuk EV, Mironova NA, Dobrovolskaya SV, Shestak AG, Zaklyazminskaya EV, Golitsyn SP. Familial *RBM20*-cardiomyopathy: various clinical phenotypes. Case report. *Journal of arrhythmology*. 2024;31(3): 51-58. <https://doi.org/10.35336/VA-1347>.

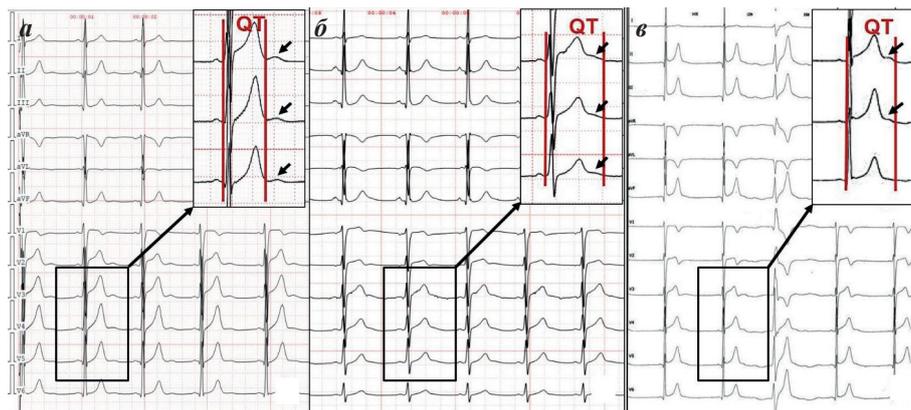
Ежегодно в мире на внезапную сердечную смерть (ВСС) приходится более 4 миллионов случаев [1]. Несмотря на то, что риск ВСС увеличивается с возрастом, случаи внезапной смерти среди молодых людей не являются редкостью. На сегодняшний день, согласно официальной статистике, ежегодно внезапно умирают от 1100-9000 молодых людей в Европе и от 800 до 6200 - в США [2, 3]. В тех случаях, когда выявить структурное заболевание сердца по результатам аутопсии не удается, причиной внезапной смерти являются злокачественные желудочковые аритмии, обусловленные генетически детерминированными каналопатиями (синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT, катехоламинозависимая желудочковая тахикардия) [4]. В то же время, злокачественные желудочковые аритмии могут служить лишь одним из проявлений тяжелых структурных заболеваний сердца, одним из которых является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).

Генетические причины ДКМП чрезвычайно гетерогенны. Описаны более 100 генов с различными функциями, ассоциированные с развитием ДКМП [5], и список заинтересованных генов продолжает пополняться. К ним относятся гены, кодирующие белки саркомера, отвечающие за цитоархитектонику и целостность ядерной мембраны, осуществляющие ионный транспорт и обеспечивающие функцию митохондрий [6]. Рабочая группа по ДКМП международного консорциума Clinical Genome (<https://clinicalgenome.org/>) провела детальный анализ доказательной базы непрерывно растущего массива данных о связи генетических изменений с развитием моногенной ДКМП. Из всего спектра генов только для 19 (*ACTC1*, *ACTN2*, *BAG3*, *DES*, *DSP*, *FLNC*, *JPH2*, *LMNA*, *MYH7*, *NEXN*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNN2*, *TNNI3*, *TPM1*, *TTN*, *VCL*) существует достаточная клиническая, патофизиологическая и экспериментальная доказательная база, и именно

эти гены в настоящее время рекомендованы для рутинной генетической диагностики ДКМП [7].

Мутации в гене *RBM20* (RNA binding motif protein, 20), контролирующем кардиоспецифический сплайсинг целого ряда генов, в свою очередь, кодирующих ионные каналы и саркомерные белки, являются причиной 2-3% случаев семейной ДКМП [8]. Клинические проявления *RBM20*-ассоциированных форм ДКМП характеризуются высоким риском злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца, что делает этих пациентов потенциальными кандидатами на имплантацию устройств для первичной профилактики ВСС [9]. В настоящей работе мы описываем семейную форму ДКМП с жизнеугрожающими нарушениями ритма, вызванную гетерозиготной мутацией NM\_001134363:c.1907G>A (p.Arg636His) в гене *RBM20*.

Пациент А (III.1), был госпитализирован для обследования в связи с однократным эпизодом потери сознания, резвившимся на фоне физической и эмоциональной нагрузки. Потеря сознания сопровождалась мышечными «подергиваниями». Через 1-2 минуты пациент пришел в себя. Была вызвана бригада скорой медицинской



**Рис. 1.** Электрокардиография (ЭКГ) пациента А.: а - ЭКГ покоя, частота сердечных сокращений (ЧСС) 61 уд/мин, QT = 400 мс, QTc = 472 мс. (обращает на себя внимание наличие дискретной U-волны преимущественно в боковых грудных отведениях - отмечено стрелками); б - повторно снятая ЭКГ покоя, ЧСС = 76 уд/мин, QT = 440 мс, QTc = 512 мс (U-волна накладывается на конечную часть волны T); в - фрагмент записи холтеровского мониторинга ЭКГ (при минимальной ЧСС 52 уд/мин, QT = 520 мс, U-волна становится частью волны T (отмечено стрелками), интервал QT отмечен вертикальными линиями. Значение интервала QT определялось согласно Е. Lepeshkin и В. Surawicz, 1953 [10]. Скорость записи 25 мм/с.

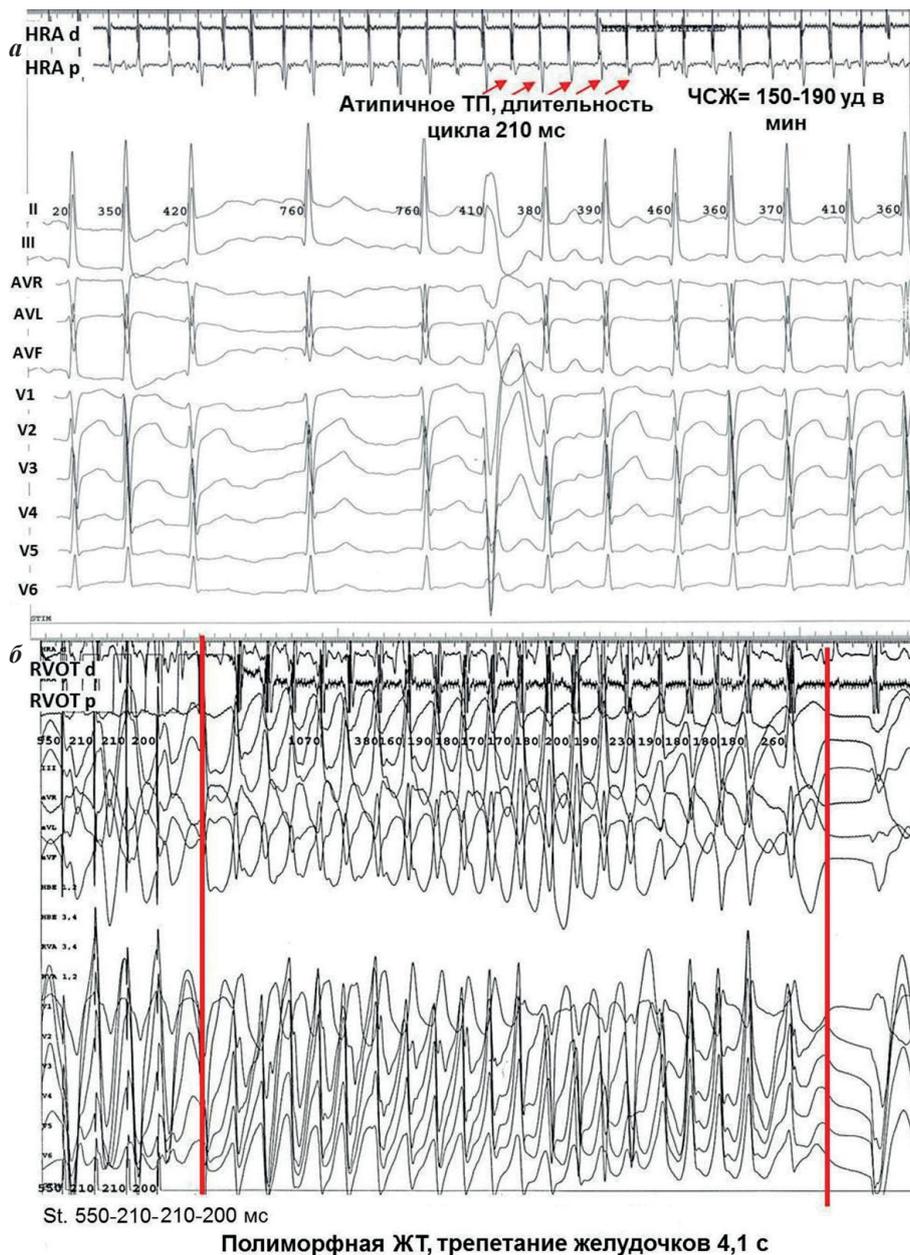
помощи, зафиксированная на электрокардиограмме (ЭКГ) синусовую тахикардию до 125 уд/мин.

В ходе обследования в стационаре при физикальном осмотре патологии выявлено не было. По результатам лабораторного обследования все показатели общего, биохимического анализов крови, уровня гормонов щитовидной железы находились в пределах нормальных значений (калий - 5,1 ммоль/л, магний - 1,05 ммоль/л, pro-BNP - 69,5 пг/мл, Т4 свободный - 16,41, тиреотропный гормон - 1,45 мМЕ/мл). По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) подтверждены нормальные значения конечно-диастолического размера (КДР) и конечно-диастолического объема (КДО) левого желудочка (ЛЖ) (КДР ЛЖ = 5,6 см при нормальном значении до 5,8 см у мужчин, КДО

ЛЖ = 146 мл при норме до 150 мл у мужчин). При этом выявлено некоторое увеличение конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ (4,4 см при норме до 4,0 см у мужчин) и индексированного КДО ЛЖ (78,1 мл/м<sup>2</sup>, при норме до 74 мл/м<sup>2</sup> у мужчин), увеличение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ (76 мл, при норме до 61 мл у мужчин), а также индексированного КСО ЛЖ (40,6 мл/м<sup>2</sup> при норме до 31 мл/м<sup>2</sup> - муж). Умеренно сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила 46-48%. Размеры правых камер сердца и левого предсердия, толщина стенок левого и правого желудочка находились в пределах нормы. Патологии клапанного аппарата не выявлялось, митральная и трикуспидальная регургитация соответствовали первой степени.

В связи с отклонением от нормальных значений ряда показателей ЭхоКГ и в соответствии с новыми рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению желудочковых аритмий 2022 года [9] пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием препаратом гадолиния. Результаты этого исследования также подтвердили расширение полости ЛЖ (КДР ЛЖ 6,0 см, КСР ЛЖ 5,2 см, КДО ЛЖ 185,8 мл КДО ЛЖ индексированный 99,2 мл/м<sup>2</sup>), а также несколько более выраженное снижение ФВ ЛЖ (40%). Признаков феномена «позднего накопления» контрастного препарата в миокарде желудочков обнаружено не было.

Эпизод синкопального состояния у пациента А. стал поводом для более подробного обследования в связи с весьмаотягощенным семейным анамнезом: прослеживалось 3 случая ВСС в молодом возрасте, два из которых были ассоциированы с физическим и эмоциональным напряжением, а один случай произошел в состоянии покоя, ночью во сне. Это потребовало исключения широкого круга наследственных заболеваний сердца, прежде всего, синдромов удлиненного интервала QT и Бругада, а также катехоламинзависимой желудочковой тахикардии.



**Рис. 2.** Результаты электрофизиологического исследования сердца пациента А.: а - индукция одиночным экстрасимулом пароксизма атипичного трепетания предсердий с переходом в фибрилляцию предсердий с ЧСЖ=150-190 ударов в минут при программной стимуляции; б - индукция эпизода полиморфной желудочковой тахикардии длительностью 4 с. при программной стимуляции правого желудочка тройным экстрасимулом.

При анализе ЭКГ покоя пробанда (рис. 1) ЭКГ-феномена Бругада обнаружено не было, однако обращало на себя внимание наличие дискретной U-волны, которая в некоторых отведениях накладывалась на нисходящее колено T. При нормальных значениях интервала QT отмечалось увеличение скорректированного значения этого показателя до 470-500 мс (рис. 1а,б). Удлинение интервала QT регистрировалось в т.ч. по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ): на фоне минимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) 52 удара в минуту абсолютное значение интервала QT составило 520 мс (рис. 1в), при этом значимые нарушения ритма у пациента не регистрировались.

Для исключения синдрома Бругада нами была выполнена провокационная диагностическая проба с препаратом IA класса (прокаиnamид, 10 мг/кг в течение 20 мин) [11]. Проба не выявила изменений морфологии комплекса QRS, а также сегмента ST в отведениях V1 и V2, характерных для синдрома Бругада, что позволило исключить этот диагноз.

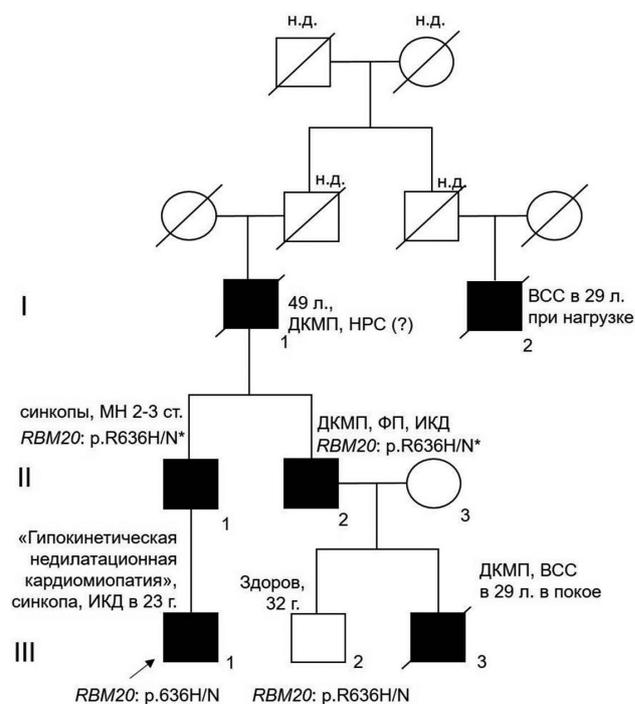
Для исключения катехоламинзависимой желудочковой тахикардии нами была проведена проба с эpineфрином по протоколу клиники Mayo [12]. В ходе проведения пробы на фоне максимальной дозы 0,3 мкг/кг/мин отмечалось появление желудочковой экстрасистолии, однако патогномичная для этой врожденной каналопатии полиморфная желудочковая тахикардия индуцирована не была.

Несмотря на то, что применение пробы с эpineфрином для исключения синдрома удлиненного интервала QT не фигурирует в клинических рекомендациях по диагностике и лечению желудочковых тахикардий 2022 года [9], как это было в предыдущих версиях рекомендаций, на фоне введения эpineфрина в дозе 0,05-0,1 мкг/кг/мин нами было зафиксировано увеличение интервалов QT (с 420 до 480 мс) и скорректированного интервала QT (с 383 до 529 мс), непропорциональное увеличению частоте сердечных сокращений (с 49 до 73 уд/мин).

Учитывая связь синкопального состояния с физической нагрузкой, была проведена проба с физической нагрузкой на велоэргометре с резким прекращением нагрузки. В ходе пробы нарушения ритма сердца не индуцированы, снижения артериального давления не зафиксировано. Отмечалось удлинение интервала QTс до 520 мс в раннем восстановительном периоде. Удлинение скорректированного интервала QT до 530 мс было вновь отмечено также в ходе стресс-ЭхоКГ на высоте физической нагрузки. Вместе с тем признаков скрытой коронарной недостаточности обнаружено не было. В течение пробы регистрировались редкие одиночные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Согласно современным рекомендациям, увеличение скорректированного значения интервала QT в раннем восстановительном периоде может свидетельствовать в пользу диагноза синдрома удлиненного QT [13]. Однако в картину первичной «электрической болезни сердца» не укладывались данные ЭхоКГ и МРТ сердца, свидетельствующие о снижении систолической функции ЛЖ и расширении его полости. В соответствии с

действующим в 2022 согласительным документом рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда европейского общества кардиологов, наличие глобальной систолической дисфункции ЛЖ, определенной как ФВ < 45%, не объяснимой его аномальным наполнением или коронарной болезнью сердца и подтвержденной данными ЭхоКГ и МРТ, соответствовало диагнозу гипокинетической кардиомиопатии [14]. Необходимо отметить, что в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиомиопатиям 2023 г. термин «гипокинетической недилатационной кардиомиопатии» заменен термином «недилатационной кардиомиопатии ЛЖ», что включает в себя все случаи неишемического поражения ЛЖ, с наличием рубцов или жировой инфильтрацией, вне зависимости от нарушения локальной или глобальной сократимости, а также пациентов с гипокинезией ЛЖ без рубцового поражения [15].

Учитывая, что причина синкопального состояния по-прежнему оставалась неизвестной, в



**Рис. 3. Родословная семьи пациента А, где пробанд показан стрелкой, закрытыми символами показаны члены семьи, имеющие указания на ДКМП и/или умершие внезапно, перечеркнутыми символами показаны умершие члены семьи, возраст смерти указан, если известен. Номера поколений обозначены римскими цифрами, номер человека в поколении - арабскими. RBM20: p.R636H/N - носитель мутации p.R636H в гене RBM20 в гетерозиготном состоянии, генетически подтвержденный. RBM20: p.6436H/N\* - облигатный носитель мутации p.R636H в гене RBM20, генетически не подтвержденный. BCC - внезапная сердечная смерть, ДКМП - дилатационная кардиомиопатия, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, МН - митральная недостаточность, НРС - нарушения ритма сердца, ФП - фибрилляция предсердий, ХСН - хроническая сердечная недостаточность.**

соответствии с европейскими и всероссийскими рекомендациями, пациенту с гипокINETической недилатационной кардиомиопатией было проведено внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) [9]. По результатам ЭФИ атриовентрикулярное (АВ) проведение и проведение по системе Гиса-Пуркинье были в пределах нормальных значений: величина интервала АН составила 72 мс при нормальных значениях 55-125 мс, величина НV - 52 мс, при нормальных значениях 35-55 мс, точка Венкебаха АВ-узла была в пределах нормы и составила 180 импульсов в минуту. При программной стимуляции одиночным экстрастимулом был индуцирован пароксизм атипичного трепетания предсердий с переходом в фибрилляцию предсердий с ЧСЖ=150-190 уд в мин (рис. 2 а). Данная аритмия имела устойчивый характер и потребовала проведение электроимпульсной терапии.

Следующим этапом пациенту проводился стандартный протокол частой и программной стимуляции желудочков из двух точек - вершины правого желудочка и выносящего тракта правого желудочка последовательно одиночным, парным и тройным экстрастимулами до определения эффективного рефрактерного периода желудочков. При программной стимуляции правого желудочка тройным экстрастимулом индуцировано 2 эпизода полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) длительностью 4 сек и 3,5 сек, что сопровождалось ощущением головокружения (рис. 2б). Воспроизводимая индукция 2 неустойчивых эпизодов ЖТ при программной стимуляции позволяет предполагать наличие аритмогенного субстрата развития клинически значимых желудочковых аритмий. Таким образом, при программной стимуляции сердца во время ЭФИ был выявлен спектр суправентрикулярных и

желудочковых нарушений ритма сердца, свидетельствующий об «уязвимости» как миокарда желудочков, так и предсердий.

Анализ общепринятых диагностических критериев синдрома удлиненного QT с вычислением соответствующих баллов [6, 14] обнаруживает у нашего пациента наличие трех признаков: 1) удлинение интервала QTc более 480 мс на ЭКГ покоя (3 балла по шкале); 2) синкопальное состояние, возникшее на фоне стресса (2 балла); 3) необъяснимая внезапная сердечная смерть среди членов семьи моложе 30 лет (0,5 баллов). Согласно алгоритму диагностики синдрома удлиненного QT [16] пациенту присвоено 5,5 баллов, что соответствует «определенному» синдрому удлиненного QT. Таким образом, клинический диагноз на данном этапе был сформулирован как «ГипокINETическая недилатационная кардиомиопатия (семейная). Нарушение ритма сердца: синдром удлиненного QT. Синкопальное состояние от 25.09.2021 г». Учитывая семейный характер заболевания, пациент был направлен на консультацию врача-генетика и ДНК-диагностику [9]. Пациенту было выполнено полноэкзомное секвенирование (WES, whole exome sequencing) с поиском мутаций в генах, ответственных за известные первичные аритмогенные синдромы и кардиомиопатии. В результате исследования у пациента был выявлен редкий генетический вариант NM\_001134363:c.1907G>A (p.R636H) в гене RBM20, в гетерозиготном состоянии (Класс патогенности V, Патогенный), многократно описанный у пациентов с ДКМП [17-20].

Таким образом, план обследования пациента, реализованный нами в 2021 г, оказался полностью соответствующим более поздней версии европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению желудочковых аритмий, вышедших в 2022 [9]. Со-

Таблица 1.

## Родословная семьи пациента А.

Член семьи	Наличие мутации RBM20 p.R636H/N	Возраст на 2022 г	ФВ ЛЖ (%)	Синкопы	МН	НРС	QTc max	ИКД
I.1	(?), не тестирован	Умер в 49 лет (ХСН)	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	-
I.2	(?), не тестирован	Умер в 29 лет (ВСС)	н.д.	н.д.	н.д.	+	н.д.	-
II.1	Облигатный носитель R636H, не тестирован	60	50-54%	+	2-3 ст.	нет	470	-
II.2	Облигатный носитель R636H, не тестирован	63	20-25%	нет	2	ФП	н.д.	+
III.1	Пробанд, носитель R636H, подтвержден	23	40%	+	3 ст.	ЖНРС	530	+
III.2	Носитель R636H, подтвержден	32	55-56%	нет	0-1 ст.	нет	520	нет
III.3	(?), не тестирован	Умер в 29 лет (ВСС)	ДКМП	нет	1-2	ЖНРС	500	-

Примечания: ВСС - внезапная сердечная смерть, ДКМП - дилатационная кардиомиопатия, ЖНРС - желудочковые нарушения ритма сердца, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, МН - митральная недостаточность, н.д. - нет данных, НРС - нарушения ритма сердца, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ФП - фибрилляция предсердий.

гласно этим рекомендациям, у пациентов с гипокINETической недилатационной кардиомиопатией при снижении ФВ ЛЖ <50% и наличии двух факторов риска (необъяснимое синкопе и наличие патогенного варианта в гене RBM20) рекомендуется рассмотреть имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Учитывая молодой возраст пациента, отсутствие показаний к кардиостимуляции, было принято решение об имплантации больному подкожного кардиовертера-дефибриллятора. Операция прошла без осложнений. Диагноз был сформулирован как «ГипокINETическая недилатационная кардиомиопатия, обусловленная мутацией в гене RBM20. Синдром удлиненного интервала QT. Синкопальное состояние. Имплантация подкожного кардиовертера-дефибриллятора «EMBLEM MRI S-ICD». Пациент был выписан с рекомендациями проверки параметров имплантированного подкожного ИКД 1 раз в полгода, приема метопролола 50 мг/сут под контролем ЧСС, периндоприла 4 мг/сут под контролем АД, а также выполнения скрининга на носительство выявленной мутации в гене RBM20 у доступных для исследования членов семьи. В ходе динамического наблюдения за пациентом в течение следующего года по данным телеметрического контроля параметров работы подкожного ИКД аритмических событий не было. По данным ЭхоКГ, существенной отрицательной динамики размеров камер сердца или сократительной функции миокарда не выявлено.

С учетом результатов генетического исследования был проведен повторный анализ семейных данных (рис. 3). Была подробно восстановлена история заболевания двоюродного брата (III.3), умершего внезапно в возрасте 29 лет (см. рис. 3, табл. 1).

Прогрессирующая дисфункция ЛЖ прослеживалась на серии результатов УЗИ сердца пациента III.3 с возраста 18 лет. По данным ЭхоКГ, выполненной в возрасте 23 лет, отмечалась выраженная дилатация полости ЛЖ (КДР 6,8 см, КСР 5,9 см), ФВ ЛЖ составляла 33%. Обсуждался воспалительный генез ДКМП, в связи с чем пациенту выполнялась МРТ сердца, не выявившая признаков накопления контрастного препарата. Признаки активного воспалительного поражения миокарда не были обнаружены и по результатам эндомикардиальной биопсии, патоморфологическая картина соответствовала дилатационной кардиомиопатии. ИКД пациенту III.3 на тот момент рекомендован не был. При сравнении ЭКГ пробанда (рис. 4а) и III.3 (рис. 4б), у обоих была отмечена U-волна в боковых грудных отведениях. Нами был тщательно обследован другой родствен-

ник (III.2) (см. рис. 3, табл. 1), который на момент обследования (возраст 23 года) был практически здоров (по данным ЭхоКГ расширения камер сердца не выявлено, ФВ ЛЖ 55-56%). На ЭКГ пациента III.2 также была отмечена U-волна в боковых грудных отведениях при продолжительности интервала QT 520 мс (рис. 4в). По результатам каскадного семейного скрининга, у пациента III.2 также была выявлена мутация p.R636H в гене RBM20 в гетерозиготном состоянии. Таким образом, член семьи III.2 в настоящий момент является генотип-позитивным фенотип-негативным носителем патогенной мутации. В соответствии с рекомендациями ESC 2023 [15] пациенту было рекомендовано проведение МРТ сердца с контрастным усилением и динамическое наблюдение.

По данным семейного анамнеза, в двух предшествующих поколениях, у ещё троих членов семьи (I.1, I.2 и II.2) были диагностированы кардиологические заболевания. Пациент II.2 в течение более 10 лет наблюдается по поводу ДКМП, хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ (25%), пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, по поводу которой выполнялась криоизоляция устьев легочных вен. В возрасте 53 лет ему был установлен ИКД с целью первичной профилактики ВСС, за время 10-летнего наблюдения срабатываний устройства не отмечалось. Отец пробанда, пациент II.1, был нами обследован в возрасте 60 лет. По результатам обследования дилатации камер сердца, снижения сократимости ЛЖ не получено, однако выявлена миксоматозная дегенерация митрального клапана с митральной недостаточностью 2-3 степени. В анамнезе у пациента II.1 - три синкопальных состояния, два из которых можно расценить как вазовагальные обмороки, третье возникло при физической нагрузке. От дополнительного обследования пациент II.1 воздержался.

Таким образом, в семье прослеживается ауто-сомно-доминантный тип наследования злокачествен-

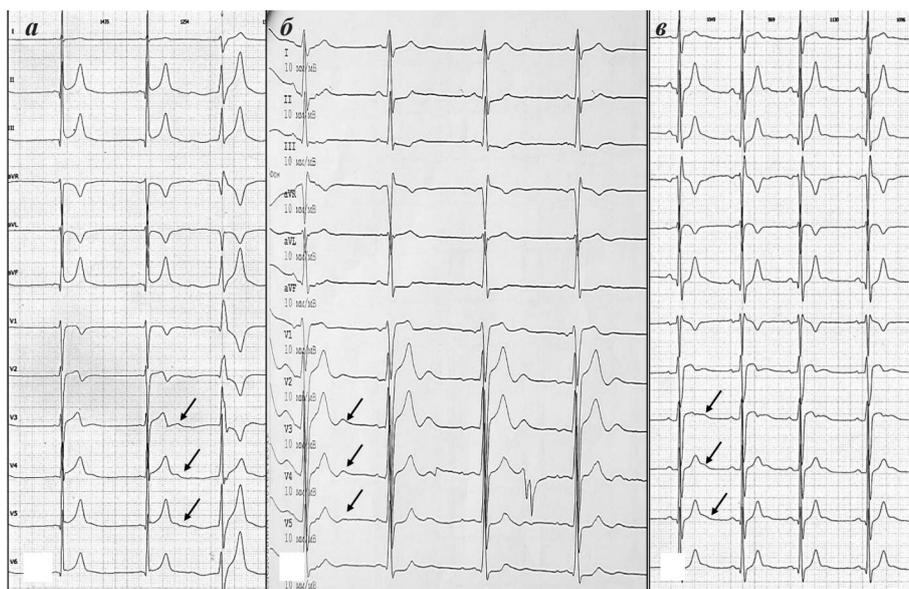


Рис. 4. ЭКГ пациентов приведенной семьи: а - ЭКГ, пробанда, пациента А (III.1), б - ЭКГ, внезапно умершего двоюродного брата пробанда (III.3) (видна дискретная U-волна), в - ЭКГ второго двоюродного брата пробанда (III.2), видна U-волна, являющаяся частью интервала QT (QT = 520 мс).

ной мутации, проявляющейся ДКМП, различными нарушениями ритма сердца и ВСС (рис. 3, табл. 1).

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 2009 г. список генов, ответственных за развитие кардиомиопатий с риском ВСС, пополнился геном *RBM20*, злокачественность мутаций в котором была наглядно продемонстрирована на примере двух семей, где на протяжении нескольких поколений регистрировались случаи ДКМП и ВСС [15]. Ген *RBM20* кодирует белок, содержащий мотив для распознавания РНК. Этот высокоспециализированный белок экспрессируется в поперечно-полосатой мускулатуре, сердце, и регулирует транскрипцию и кардиоспецифичную трансляцию более 30 белков. Наиболее изученной мишенью сплайсинга *RBM20* является ген *TTN*, который кодирует гигантский саркомерный белок титин. Важно отметить, что мутации в самом гене титина являются частыми причинами ДКМП, отвечая за приблизительно 20% семейных случаев и порядка 15% спорадических случаев ДКМП. При этом течение *TTN*-опосредованных кардиомиопатий характеризуется меньшей злокачественностью, что объясняется разнообразием внутриклеточных мишеней белка *RBM20* [21, 22].

Помимо титина, ген *RBM20* регулирует кардиоспецифичный сплайсинг генов ионных каналов (*CACNA1C*, *RYR2*, *TRDN* и др.), саркомерных и саркомер-ассоциированных белков (*ENAH*, *FHOD3*, *LDB3*, *LMO7*, *MLIP*, *MYH7*, *MYOM1*, *OBSCN*, *TNNT2*), кальций-кальмодулин зависимых киназ (*CAMK2G*, *CAMK2D*, *KALRN*, и др.) и адгезивных белков, ответственных за межклеточные взаимодействия [22]. Примечательно, что в каждом из этих генов-мишеней описаны мутации, являющиеся независимой причиной всех известных типов кардиомиопатий или аритмогенных синдромов (катехоламинзависимая желудочковая тахикардия, синдром удлиненного интервала QT, идиопатическая ЖТ). Поэтому нарушения количества или свойств белка *RBM20* могут сопровождаться широким спектром клинических проявлений, зависящих от того, функции каких белков-мишеней могут оказаться нарушенными.

Приведенное клиническое наблюдение впервые продемонстрировало удлинение интервала QT за счет U-волны, сливающейся с конечной частью волны T, у пациентов с семейной кардиомиопатией, обусловленной мутацией в гене *RBM20*. На сегодняшний день существуют экспериментальные научные данные, свидетельствующие об увеличении интервала QT у лабораторных животных с геном *RBM20*, инактивированным с помощью методики генного нокаута [23]. При этом в имеющихся в литературе описаниях клинических случаев подобных семейных кардиомиопатий данные об изменении интервала QT на ЭКГ отсутствуют. Обнаруженные нами изменения интервала QT у членов описанной семьи, возможно, обусловлены воздействием *RBM20* на гены кальциевых каналов и могут вносить дополнительный вклад в аритмогенез у этой категории пациентов. По ре-

зультатам проведенного генетического исследования у пробанда (III.1) в описанной семье была выявлена гетерозиготная замена в 9-м экзоне гена *RBM20*, с.1907G>A (NM\_001134363). Эта мутация приводит к замещению аргинина (R) на гистидин (H) в высоко консервативном участке из 6 аминокислот PRSRSP (аминокислотные остатки 633-638) в RS-домене белка - p.Arg636His. Изменение любой из этих аминокислот сопровождается миссенс-вариантами p.Arg636Ser и p.Arg636Cys [17, 18]. Указанные мутации превалируют у больных с ДКМП: в работе T.M.Heu et al. 2019 г. мутация p.Arg636His была выявлена у 16 больных, а мутация p.Arg636Ser у 47 больных [24]. Замена любой аминокислоты RS-домена приводит к нарушению взаимодействия Rbm20 с транспортин-3 и нарушает его локализацию в ядре [25]. В настоящее время описаны мутации в каждой из шести позиций RS-домена, и во всех случаях они приводят к кардиомиопатии с доминирующим дилатационным фенотипом, фибрилляцией предсердий и высоким риском внезапной сердечной смерти [26, 27].

Представленное нами семейное наблюдение также демонстрирует разнообразие клинических фенотипов, варьирующих от случаев ВСС, ДКМП до бессимптомных форм, как, например, у родственника пробанда - III.2. Согласительный документ 2016 г. предпринял попытку классификации фенотипического разнообразия клинических форм в семьях со злокачественными мутациями, внедрив термин гипокинетической недилатационной кардиомиопатии, как промежуточной стадии, предшествующей развернутой картине дилатационной кардиомиопатии. Согласно этому документу, для родственников, являющимися носителями мутации, характерна доклиническая фаза без кардиальных проявлений, которая может в дальнейшем быстро прогрессировать вплоть до тяжелых нарушений насосной функции сердца с развитием сердечной недостаточности [14]. Современные рекомендации не предусматривают методов профилактики ВСС для бессимптомных носителей патогенных мутации. Однако факт наличия патогенной мутации в контексте нашего семейного наблюдения служит основанием для динамического наблюдения за родственником пробанда - III.2. При этом решение вопроса о необходимости применения мер профилактики ВСС может быть пересмотрено в течение жизни пациента.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует разнообразие клинических фенотипов, обусловленных злокачественной патогенной мутацией в гене *RBM20* в одной семье, варьирующих от случаев внезапной смерти до малосимптомных форм. Кроме того, данный случай позволил впервые обнаружить наличие удлинения интервала QT за счет слияния с U- волной у носителей злокачественной семейной мутации. Удлинение интервала QT потенциально может вносить дополнительный вклад в формирование условий для развития желудочковых аритмий и риска ВСС у пациентов с этой редкой генетической патологией.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Mendis SPP, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32: 1881-1884. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00491-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00491-4).
3. van der Werf C, Hendrix A, Birnie E et al. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. *Europace.* 2016;18(4): 592-601. <https://doi.org/10.1093/europace/euv059>.
4. Skinner JR, Winbo A, Abrams D et al. Channelopathies that lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart, Lung and Circulation.* 2019;28(1): 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.09.007>.
5. Peters S, Johnson R, Birch S et al. Familial Dilated Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2020 Apr;29(4): 566-574. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.11.018>.
6. Morales A, Hershberger RE. Genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15: 375.
7. Jordan E, Peterson L, Ai T et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;144(1): 7-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>.
8. Wells QS, Becker JR, Su YR et al. Whole Exome Sequencing Identifies a Causal *RBM20* Mutation in a Large Pedigree With Familial Dilated Cardiomyopathy *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6: 317-326. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000011>.
9. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Marta de Riva et al, ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), *European Heart Journal.* 2022;43(40): 3997-4126, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
10. Lepeshkin E., Sueawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation.* 1952;6(3): 378-88. <https://doi.org/10.1161/01.cir.6.3.378>.
11. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, et al. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(6): 958-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.965947>.
12. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ et al. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(5): 413-21. <https://doi.org/10.4065/77.5.413>.
13. Sy RW, van der Werf C, Chattha IS et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation.* 2011 15;124(20): 2187-94. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028258>.
14. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37(23): 1850-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727>.
15. 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): 3503-3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>.
16. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993;88(2): 782-4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.2.782>.
17. Brauch KM, Karst ML, Herron KJ, et al. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54: 930-941.
18. Li D, Morales A, Gonzalez-Quintana J, et al. Identification of novel mutations in *RBM20* in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci.* 2010;3(3): 90-7. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2010.00198.x>.
19. Wells QS, Becker JR, Su YR et al. Whole exome sequencing identifies a causal *RBM20* mutation in a large pedigree with familial dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6(4): 317-26. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000011>.
20. Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2015;36(34): 2327-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv253>.
21. Herman DS, Lam L, Taylor MR et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(7): 619-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110186>.
22. Lennermann D, Backs J, van den Hoogenhof MMG. New Insights in *RBM20* Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep.* 2020;17(5): 234-246. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00475-x>.
23. Ihara K, Sasano T, Hiraoka Y et al. A missense mutation in the RSRSP stretch of *Rbm20* causes dilated cardiomyopathy and atrial fibrillation in mice. *Sci Rep.* 2020;10(1): 17894. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74800-8>.
24. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T et al. Pathogenic *RBM20*-Variants Are Associated With a Severe Disease Expression in Male Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2019;12(3): e005700. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005700>.
25. Kornienko J, Rodríguez-Martínez M, Fenzl K et al. Mislocalization of pathogenic *RBM20* variants in dilated cardiomyopathy is caused by loss-of-interaction with Transportin-3. *Nat Commun.* 2023;14(1): 4312. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39965-6>.
26. Koelemen J, Gotthardt M, Steinmetz LM et al. *RBM20*-Related Cardiomyopathy: Current Understanding and Future Options. *J Clin Med.* 2021;10(18): 4101. <https://doi.org/10.3390/jcm10184101>.
27. Parikh VN, Caleshu C, Reuter C et al. Regional Variation in *RBM20* Causes a Highly Penetrant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2019;12(3): e005371. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005371>.