

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.127:616-056.7

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА КАРДИОМИОПАТИИ У РЕБЕНКА С КОМБИНИРОВАННЫМ ДЕФИЦИТОМ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ 3 ТИПА, АССОЦИИРОВАННОГО С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TSFM

Фетисова С. Г., Яковлева Е. В., Эйрих С. В., Смирнов А. А.,
Костарева А. А., Зайналова Х. З., Первунина Т. М., Васичкина Е. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Фетисова Светлана Григорьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: elemax2009@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.05.2024
и принята к печати 03.06.2024.

РЕЗЮМЕ

Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования, 3 тип — крайне редкое митохондриальное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене митохондриального фактора элонгации трансляции (TSFM). Функция данного белка высокоактивна в кардиомиоцитах и нейронах, в связи с чем к основным клиническим проявлениям заболевания относятся неврологические и кардиологические симптомы. Поражение сердца в подавляющем большинстве случаев протекает по типу концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка. Со стороны нервной системы наиболее часто отмечается мышечная гипотония и хореоподобные дискинезии. В данной статье мы представляем клинический случай комбинированного дефицита окислительного фосфорилирования 3 типа у мальчика, который характеризовался ранним дебютом неврологической симптоматики и присоединением гипертрофии миокарда в возрасте 10 лет. Это второй случай описания мутации C919T:p.Gln307Ter в гене TSFM в изученной нами литературе. Ввиду редкой встречаемости дефицита окислительного фосфорилирования 3 типа заболевание остается малоизученным, а описание каждого генетически подтвержденного случая — крайне важным.

Ключевые слова: гипертрофический фенотип кардиомиопатии, дети, комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования тип 3, митохондриальные заболевания, TSFM — ген, кодирующий митохондриальный клонирующий трансляционный фактор, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Фетисова С.Г., Яковлева Е.В., Эйрих С.В. и др. Клинический случай гипертрофического фенотипа кардиомиопатии у ребенка с комбинированным дефицитом окислительного фосфорилирования 3 типа, ассоциированного с мутацией в гене TSFM. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(3):228-237. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-228-237. EDN: KJGKEY

A CLINICAL CASE OF A HYPERTROPHIC PHENOTYPE OF CARDIOMYOPATHY IN A CHILD WITH A COMBINED DEFICIENCY OF OXIDATIVE PHOSPHORYLATION TYPE 3 ASSOCIATED WITH A MUTATION OF THE TSFM GENE

Fetisova S. G., Yakovleva E. V., Eirich S. V., Smirnov A. A., Kostareva A. A., Zainalova Kh. Z., Pervunina T. M., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Fetisova Svetlana G.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: elemax2009@mail.ru

Received 17 May 2024; accepted 03 June 2024.

ABSTRACT

Combined oxidative phosphorylation deficiency type 3 is a rare mitochondrial disease caused by pathogenic variants in the mitochondrial elongation factor (TSFM) gene. The function of this protein is highly active in cardiomyocytes and neurons, so the manifestations of the disease are neurological and cardiac symptoms. Heart damage occurs predominantly as concentric hypertrophy of the left ventricle. From the nervous system, the most observed are muscle hypotonia and choreo-like dyskinesia. In this article, we present a clinical case of combined type 3 oxidative phosphorylation deficiency, which was characterized by the early onset of neurological symptoms and subsequent myocardial hypertrophy at the age of 10 years. This is the second case of the C919T:p.Gln307Ter mutation in the TSFM gene in the literature we studied. Today, the disease is characterized by high mortality at onset from birth and stabilization of the clinical course with asymptomatic or late onset of the disease. The small number of cases of combined oxidative phosphorylation type 3 deficiency leaves many clinical questions, and the description of each genetically confirmed case is extremely important.

Key words: children, combined oxidative phosphorylation deficiency type 3, heart failure, hypertrophic phenotype of cardiomyopathy (CM), mitochondrial diseases, TSFM — gene encoding mitochondrial translation elongation factor.

For citation: Fetisova SG, Yakovleva EV, Eirich SV, et al. A clinical case of a hypertrophic phenotype of cardiomyopathy in a child with a combined deficiency of oxidative phosphorylation type 3 associated with a mutation of the TSFM gene. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2024;4(3):228-237. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-228-237. EDN: KJGKEY

Список сокращений: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГТФ — гуанозинтрифосфат, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, КМП — кардиомиопатии, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭЭГ — электроэнцефалография, ЧСС — частота сердечных сокращений, EF-Tu — трансляционный фактор элонгации митохондрий, NTproBNP — n-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида, TSFM — the mitochondrial translation elongation factor.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни дыхательной цепи митохондрий — группа генетически детерминированных заболеваний, возникающих вследствие мутаций в генах митохондриальных белков, которые представлены во всех типах клеток организма человека, что приводит к мультисистемности поражения [1, 2]. В первую очередь патологические изменения происходят в органах и тканях с большим содержанием митохондрий, одним из которых является сердце, в котором в силу физиологических процессов осуществляется высокое производство и потребление энергии [3]. Поражение сердца при заболеваниях дыхательной цепи митохондрий наиболее часто представлено гипертрофическим и/или дилатационным фенотипом кардиомиопатий (КМП) и встречается у трети пациентов с митохондриальными нарушениями [1]. Помимо этого, в некоторых случаях наблюдаются нарушения ритма и проводимости, в том числе наличие дополнительных путей проведения [4].

Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования, тип 3 является крайне редким

заболеванием дыхательной цепи митохондрий [5]. В литературе представлены лишь единичные случаи данного заболевания [6–17]. Наиболее часто описывают поражение сердца и нервной системы. Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования, тип 3 обусловлен наличием мутаций в гене, кодирующем митохондриальный элонгирующий трансляционный фактор (the mitochondrial translation elongation factor — TSFM) [6]. Как правило, дебют заболевания приходится на детский возраст, а клиническая картина включает задержку роста и развития, статико-моторные нарушения, а также гипертрофию миокарда. В данной статье представлен клинический случай верифицированного комбинированного дефицита окислительного фосфорилирования 3 типа у мальчика с дебютом гипертрофического фенотипа кардиомиопатии в возрасте 10 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик К. был госпитализирован в НМИЦ им. В. А. Алмазова в возрасте 10 лет с впервые выявленной гипертрофией межжелудочковой перегородки (МЖП) до 16,9 мм (Z-score Boston 9,5), задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) до 14,6 мм (Z-score Boston 8,82). Ранее эхокардиография (ЭхоКГ) пациенту выполнялась в возрасте 7 лет, патологии не было выявлено.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 6-й беременности, протекавшей на фоне бактериурии, анемии. Роды вторые, в срок, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, масса тела при рождении 3830 г, длина 57 см. С рождения наблюдался неврологом с диагнозом «энцефалопатия неуточненная», клиническими проявлениями которой были миотонический синдром, дизартрия, гиперкинезы и мозжечковая дисфункция. Ежегодно проводилось неврологическое обследование.

В возрасте 4 лет по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности нейронов, умеренная ирритация срединных структур мозга, пароксизмальной и эпилептиформной активности не зарегистрировано. По результатам МРТ головного мозга выявлена незначительная вентрикуломегалия (дилатация задних рогов боковых желудочков до 11 мм). Семейный анамнез в отношении заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем, случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) не отягощен.

В возрасте 9 лет появились жалобы на одышку, снижение толерантности к бытовым физиче-

ским нагрузкам, однократно кратковременное синкопальное состояние при перемене положения тела.

При поступлении в НМИЦ им. В. А. Алмазова, в процессе осмотра обращало на себя внимание наличие частых навязчивых движений верхних конечностей, лицевой мускулатуры, нарушения походки и координации. Отмечалась диффузная мышечная гипотония. Физическое развитие пациента соответствовало возрасту, индекс массы тела 15,5 кг/м². При аускультации тоны ясные, ритмичные с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 100 ударов в минуту, выслушивался мягкий систолический шум по левому краю грудины. Живот при



Рис. 1. Фрагмент ХМЭКГ пациента 14 лет с дефицитом комбинированного окислительного фосфорилирования, тип 3

Figure 1. Fragment of the Holter ECG monitor of a 15-year-old patient with a deficiency of combined oxidative phosphorylation, type 3

пальпации безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Видимых отеков не было.

По лабораторным данным — выявлен компенсированный метаболический ацидоз (BE -4,7 ммоль/л при нормальном уровне pH 7,35 и HCO₃ 23 ммоль/л) и повышение уровня лактата до 4,9 ммоль/л. Кроме того, незначительно были повышены уровни креатинфосфокиназы-MB до 28 Ед/л (0–24 Ед/л), лактатдегидрогеназы до 255 МЕ/мл (125–220 Ед/л), при нормальных показателях общей креатинфосфокиназы, миоглобина. Тиреоидный статус не нарушен. Уровень n-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NTproBNP), тропнина I были в норме.

По данным поверхностной электрокардиографии (ЭКГ), а также в ходе суточного мониторинга ЭКГ и пробы с дозированной физической нагрузкой нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. Выявлены изменения процессов реполяризации в виде депрессии ST до 1 мм с (-) T в отведениях II, III, AVF; слабо (+) T в отведении V6, без ухудшения процессов реполяризации на фоне физической нагрузки (рис. 1).

Толерантность к физической нагрузке по данным тредмил-теста — ниже средней (максимально достигнутый уровень нагрузки 4,6 METs при достигнутой ЧСС 181 в мин.). Результаты ЭхоКГ подтверждали концентрическую гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ), преимущественно срединных и апикальных сегментов. Толщина МЖП на уровне средней трети составляла 21 мм, ЗС ЛЖ 14,6 мм (Z-score 8,82), гипертрофия правого желудочка (ПЖ): передняя стенка правого желудочка до 7 мм (Z-score 8,82). Обструкции, в том числе динамической, на выходных трактах желудочков не установлено. Размеры камер сердца, сократительная способность миокарда оставались в норме.

При неврологическом осмотре ребенок в ясном сознании, контактен, отвечает на вопросы. Мышечная сила удовлетворительная (5 баллов по MRC), сухожильные рефлексы умеренно живые, без убедительной асимметрии, рефлекс Бабинского отрицательный с двух сторон. Менингеальной и общемозговой симптоматики на момент осмотра не выявлено. У пациента отмечалась неустойчивость в позе Ромберга, сниженный мышечный тонус в конечностях, а также хореоидоформные гиперкинезы в дистальных отделах верхних конечностях, оро-мандибулярные дискинезии. По данным офтальмологического обследования диагностирована ангиопатия сетчатки.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра, а также неврологического статуса, лабораторных (повышение уровня лактата в крови),

инструментальных данных (гипертрофическая кардиомиопатия) было заподозрено заболевание из группы болезней дыхательной цепи митохондрий.

Проведено молекулярно-генетическое обследование.

По результатам полногеномного секвенирования в исследуемом образце ДНК выявлены вариант нуклеотидной последовательности в гене TSFM (Chr12:58189990, rs371690440, NM 001172696.2:c.G665A:p.Arg222Gln) и вариант нуклеотидной последовательности в гене TSFM (Chr12:58190244, rs201754030, NM 001172696.2:c.C919T:p.Gln307Ter) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Вариант нуклеотидной последовательности в гене TSFM (Chr12:58189990, rs371690440, NM 001172696.2:c.G665A:p.Arg222Gln) ранее описан как вариант с неопределенной клинической значимостью, который, тем не менее, может иметь отношение к фенотипу пациента в случае получения дополнительных подтверждающих данных.

Вариант нуклеотидной последовательности в гене TSFM (Chr12:58190244, rs201754030, NM 001172696.2:c.C919T:p.Gln307Ter) приводит к образованию сайта преждевременной терминации трансляции, ранее описан как патогенный, является вероятной причиной заболевания. Данные мутации валидированы методом секвенирования по Сэнгеру. На основании характерного симптомокомплекса и данных генетического исследования установлен диагноз: дефицит комбинированного окислительного фосфорилирования, тип 3.

В течение последующих 4 лет пациент не наблюдался в медицинских учреждениях.

Повторная госпитализация в НМИЦ им. В. А. Алмазова в возрасте 14 лет, в связи с ухудшением состояния. Пациент стал жаловаться на снижение толерантности к незначительным нагрузкам и одышку при спокойной ходьбе. Сохранились жалобы на непроизвольные движения в верхних конечностях, нарушение походки. Помимо этого, за 6 месяцев до повторной госпитализации был отмечен эпизод онемения левой руки и выпадения левых полей зрения без нарушения сознания и судорог. Данное состояние купировалось самостоятельно в течение 30 минут, за медицинской помощью не обращался.

В ходе обследования убедительных данных за тромбозомболический генез неврологических нарушений, а также за клинически значимую патологию гемостаза получено не было. Тромбофилические мутации высокого риска не обнаружены, однако, выявлено повышение уровня гомоцистеина до 21,8 ммоль/л (норма менее 16 ммоль/л).

При повторном неврологическом осмотре сохранялись ранее выявленные изменения без ухудшения

в динамике. Между тем, в ходе офтальмологического обследования выявлены множественные парацентральные скотомы (OS>OD), а также сужение полей зрения в нижне-назальном квадранте. Пациенту повторно проведена МРТ головного мозга, однако, отрицательной динамики не было выявлено: данных за объемные образования и патологические изменения вещества головного мозга не получено, отмечается нерезкое расширение наружных ликворных пространств. По результатам ЭЭГ — без патологических изменений. Паттернов, характерных для миогенного и денервационного процесса в мышцах по данным электронейромиографии не получено.

Таким образом, наиболее вероятно, что особенности неврологического статуса пациента (включая вышеописанное пароксизмальное состояние) обусловлены течением основного заболевания — дефицита окислительного фосфорилирования.

Следует подчеркнуть, что у ребенка при лабораторном контроле также сохранялась гиперлакта-

темия до 6 ммоль/л, при нормальных показателях pH (7,35), HCO_3^- (26,2 ммоль/л) и BE (-1,5 ммоль/л).

Уровень тропонина I с умеренным нарастанием в динамике до 0,2250 нг/мл. Уровень NTproBNP сохранялся в пределах нормальных значений (207,40 пг/мл).

Прочие лабораторные показатели сохранялись в пределах референтного диапазона.

По данным ЭхоКГ отмечена некоторая отрицательная динамика в виде нарастания степени гипертрофии МЖП до 22,3 мм (Z-score 10,81), ЗСЛЖ до 18,5 мм (Z-score 9,7), передней стенки правого желудочка до 8 мм без признаков обструкции кровотока (рис. 2). Размеры сердечных камер, показатели сократительной способности миокарда оставались в пределах нормальных значений.

Пациенту была назначена метаболическая терапия пиридоксином 100 мг в сутки, метилкобаламином 1000 мкг в сутки, а также терапия фолиевой кислотой. В случае развития повторного эпизода транзиторной

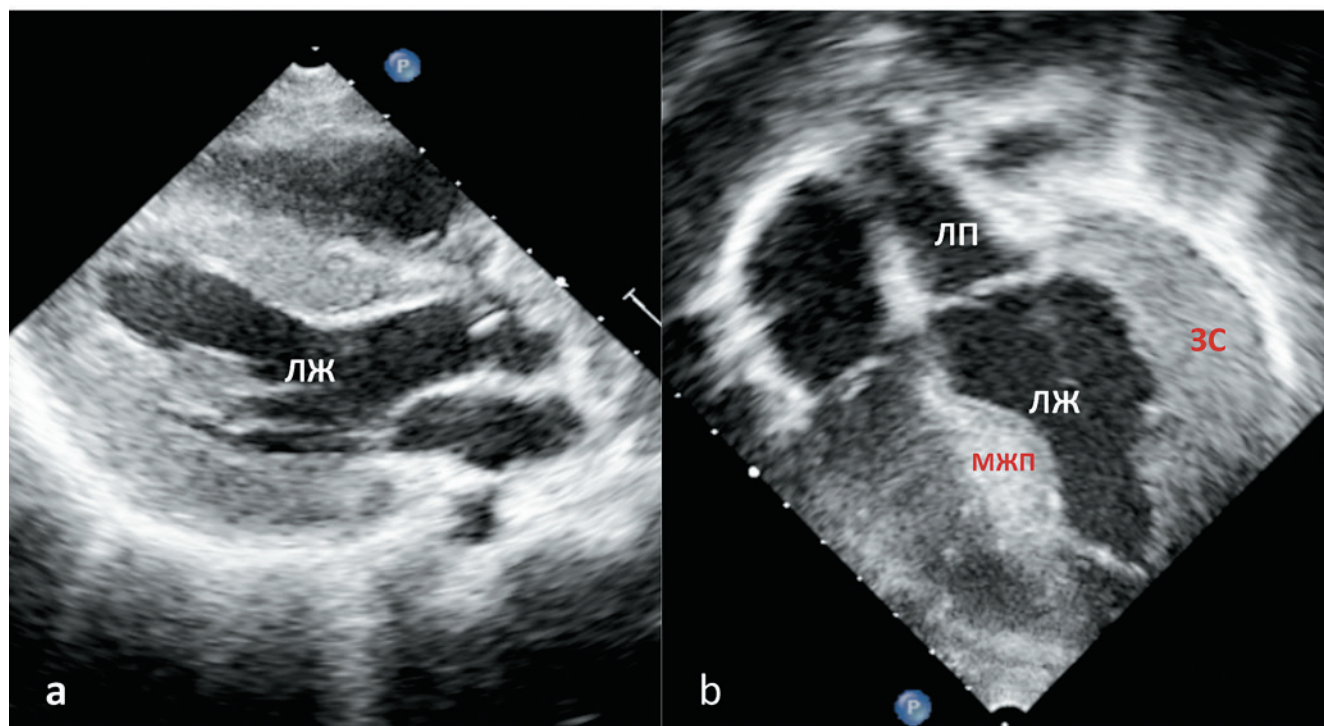


Рис. 2. Фрагменты эхокардиографии пациента 14 лет с дефицитом комбинированного окислительного фосфорилирования, тип 3

Figure 2. Fragments of echocardiography of a 15-year-old patient with a deficiency of combined oxidative phosphorylation, type 3

Примечание: а — гипертрофия МЖП и ЗС левого желудочка, парастеральная позиция (длинная ось); б — гипертрофия миокарда ЛЖ, четырехкамерная позиция.

МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ЛЖ — левый желудочек.

ишемической атаки или другой очаговой неврологической симптоматики рекомендован прием L-аргинина из расчета 200 мг/кг/сутки в 2 приема.

В настоящий момент состояние пациента остается стабильным, ребенок получает метаболическую терапию и продолжает динамическое наблюдение в нашем центре.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был описан клинический случай редкого заболевания из группы нарушений цикла окислительного фосфорилирования, ассоциированный с мутациями в гене TSFM. Данный ген кодирует синтез трансляционного фактора элонгации митохондрий (EF-Tu), который является составной частью комплекса EF-Tu/гуанозинтрифосфат (ГТФ). Данный комплекс принимает участие в процессе трансляции белка на митохондриальных рибосомах, где ГТФ является донором энергии в реакциях метилирования, а фактор EF-Tu способствует обратному восстановлению гуанозиндифосфата в гуанозинтрифосфат [18]. Было отмечено, что при мутации в гене TSFM происходит резкое снижение EF-Tu, особенно в сердечной мышце и нейронах. Примечателен тот факт, что при оценке функциональной активности окислительного фосфорилирования в фибробластах при наличии мутации в гене TSFM обнаружены альтернативные биохимические пути, которые отсутствуют в кардиомиоцитах [7]. Эта особенность, вероятно, обуславливает большую продолжительность жизни фибробластов при данном заболевании. Дебют заболевания у нашего пациента произошел на первом году жизни и проявлялся неврологическими нарушениями в виде хореоформных гиперкинезов в дистальных отделах верхних конечностей, а также оро-мандибулярными дискинезиями. Поражение сердца выявлено в возрасте 10 лет в виде гипертрофического фенотипа КМП.

В ходе литературного поиска нами были найдены 17 подробных описаний клинических случаев пациентов с мутациями в гене TSFM [6–17]. При сравнительном анализе примечательны некоторые общие особенности течения патологии. Для большинства пациентов был характерен ранний дебют заболевания в течение первых 3 лет жизни в виде нервно-мышечных и статико-моторных нарушений [7–15, 17]. Дебют в возрасте старше 10 лет был отмечен только у двух человек [6, 16], а у четырех пациентов первые клинические проявления появились сразу же после рождения [11, 14, 17]. Основные симптомы включали в себя мышечную слабость, нарушения координации, а также шаткость походки.

У 12 пациентов отмечалось поражение сердца [6–9, 11–15, 17]. Emperador [6], Perli [7] описывают поздний дебют вовлечения сердечно-сосудистой системы, а именно в 11 лет и в 26 лет соответственно. Четверо пациентов имели одновременный дебют неврологических нарушений и кардиальной патологии [11, 13, 14]. По данным Smeitnik [11] и Vedrenne [14], у двух детей не было диагностировано патологии сердца, однако, продолжительность жизни данных пациентов составила всего 7 недель и 2 месяца соответственно.

Отдаленный дебют гипертрофии миокарда был и у нашего пациента, первично же отмечались неврологические симптомы.

Среди описанных клинических случаев, где были выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, 11 пациентов имели гипертрофический фенотип КМП [6, 8–10, 12–15, 17], а одна пациентка — дилатационный [7]. Примечательно, что в случае дилатационного фенотипа КМП, описанного Perli, клинко-инструментальное поражение сердца появилось только в возрасте 26 лет. Данной пациентке была проведена трансплантация сердца в возрасте 33 лет. Важно отметить, что при гистологическом исследовании сердца были выявлены признаки фиброзно-жирового замещения миокарда, что ранее не было описано при других митохондриальных заболеваниях.

Не менее интересной является и лабораторная картина заболевания. В описанном нами клиническом случае отмечена гиперлактатемия при нормальных показателях рН и гидрокарбонат-иона. Также, согласно авторам, у 11 из 17 пациентов было выявлено повышение лактата без лактацидоза, как и в нашем клиническом случае [7–12, 14–17], при этом, по данным Smeitnik [11], у одного ребенка наблюдались признаки труднокорректируемого лактацидоза. Повышение трансаминаз было описано у одного больного [14], а увеличение уровня креатинфосфокиназы не было отмечено ни в одном клиническом случае, так же, как и у нашего пациента. При офтальмологическом обследовании у пациента К. выявлено поражение зрительного нерва. Схожие изменения были описаны у семерых детей [6, 10, 14, 15].

Для большинства митохондриальных нарушений характерно кризовое течение заболевания, при котором различные состояния, требующие большого количества энергии, приводят к дестабилизации состояния больного. Примечательно, что ни у одного из 17 пациентов с дефицитом окислительного фосфорилирования 3 типа не было описано метаболических кризов.

Аналогичная наблюдаемой в нашем клиническом случае мутация C919T:p.Gln307Ter была

описана Van Riesen у пациента мужского пола [10]. Согласно автору, у ребенка обнаружили клинические проявления еще в периоде новорожденности и первыми симптомами были генерализованная мышечная гипотония, трудности вскармливания, а также задержка физического развития. В возрасте 2,5 года отмечено развитие прогрессирующего генерализованного гиперкинетического двигательного расстройства с выраженными хореоформными гиперкинезами лица, туловища и конечностей, миоклоническими подергиваниями шеи и плеч. Лабораторные тесты показывали умеренную гиперлактатемию и повышение уровня пирувата в сыворотке крови. Признаков поражения сердца к моменту обследования (15 лет) не обнаружено. По данным МРТ головного мозга зарегистрирована прогрессирующая двусторонняя атрофия зрительных нервов.

Среди представленных в литературе клинических случаев у 7 детей — летальные исходы в первые два месяца жизни вследствие прогрессирования дыхательной, печеночной и церебральной недостаточности [11, 13, 14, 17].

В исследовании Savvatis K. и соавторов, посвященном выживаемости при различных митохондриальных кардиомиопатиях, неблагоприятные сердечно-сосудистые события (БСС, СН, острый коронарный синдром, транзиторная ишемическая атака, инсульт) описаны у 52 человек (8,8 %). У 8 человек летальный исход наступил вследствие прогрессирования сердечной недостаточности, и у 5 наблюдалась БСС [19].

К сожалению, в связи с малочисленностью описанных клинических случаев с мутациями в гене TSMF не представляется возможным говорить о достоверных прогнозах и тактике ведения данных пациентов, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования, тип 3 является крайне редким заболеванием дыхательной цепи митохондрий с преимущественным поражением сердечно-сосудистой и нервной систем. Описанный в данной статье клинический случай дефицита окислительного фосфорилирования 3 типа представляет важную информацию для изучения заболевания, актуальную для педиатров, детских неврологов и кардиологов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(4):385–394.
2. Debray FG, Lambert M, Chevalier I, et al. Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial diseases. *Pediatrics*. 2007;119(4):722–733. DOI:10.1542/peds.2006-1866.
3. Garbern JC, Lee RT. Mitochondria and metabolic transitions in cardiomyocytes: lessons from development for stem cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):177. Published 2021 Mar 12. DOI:10.1186/s13287-021-02252-6.
4. Lioncino M, Monda E, Caiazza M, et al. Cardiovascular Involvement in mtDNA Disease: Diagnosis, Management, and Therapeutic Options. *Heart Fail Clin*. 2022;18(1):51–60. DOI:10.1016/j.hfc.2021.07.003.
5. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Combined oxidative phosphorylation deficiency 3; COXPD3: OMIM # 610505. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 2019. Available from: <https://www.omim.org/entry/610505>
6. Emperador S, Bayona-Bafaluy M, Fernández-Marmiesse A, et al. Molecular-genetic characterization and rescue of a TSFM mutation causing childhood-onset ataxia and nonobstructive cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. 2017; 25: 153–156. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.124>
7. Perli E, Pisano A, Glasgow RIC, et al. Novel compound mutations in the mitochondrial translation elongation factor (TSFM) gene cause severe cardiomyopathy with myocardial fibro-adipose replacement. *Sci Rep*. 2019;9(1):5108. Published 2019 Mar 25. DOI:10.1038/s41598-019-41483-9.
8. Scala M, Brigati G, Fiorillo C, et al. Novel homozygous TSFM pathogenic variant associated with encephalocardiomyopathy with sensorineural hearing loss and peculiar neuroradiologic findings. *Neurogenetics*. 2019;20(3):165–172. DOI:10.1007/s10048-019-00582-5.
9. Yang JO, Shaybekyan H, Zhao Y, et al. Case Report: Whole Exome Sequencing Identifies Compound Heterozygous Variants in TSFM Gene Causing Juvenile Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:798985. Published 2022 Jan 6. DOI:10.3389/fcvm.2021.798985.
10. van Riesen AK, Biskup S, Kühn AA, et al. Novel Mutation in the TSFM Gene Causes an Early-Onset Complex Chorea without Basal Ganglia Lesions. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(3):453–455. Published 2021 Feb 5. DOI:10.1002/mdc3.13144.
11. Smeitink JA, Elpeleg O, Antonicka H, et al. Distinct clinical phenotypes associated with a mutation in

the mitochondrial translation elongation factor EFTs. *Am J Hum Genet.* 2006;79(5):869–877. DOI:10.1086/508434.

12. Ahola S, Isohanni P, Euro L, et al. Mitochondrial EFTs defects in juvenile-onset Leigh disease, ataxia, neuropathy, and optic atrophy. *Neurology.* 2014;83(8):743–751. DOI:10.1212/WNL.0000000000000716.

13. Calvo SE, Compton AG, Hershman SG, et al. Molecular diagnosis of infantile mitochondrial disease with targeted next-generation sequencing. *Sci Transl Med.* 2012;4(118):118ra10. DOI:10.1126/scitranslmed.30033100.

14. Vedrenne V, Galmiche L, Chretien D, et al. Mutation in the mitochondrial translation elongation factor EFTs results in severe infantile liver failure. *J Hepatol.* 2012;56(1):294–297. DOI:10.1016/j.jhep.2011.06.014.

15. Seo GH, Oh A, Kim EN, et al. Identification of extremely rare mitochondrial disorders by whole exome sequencing. *J Hum Genet.* 2019;64(11):1117–1125. DOI:10.1038/s10038-019-0660-y.

16. Träschütz A, Hayer SN, Bender B, et al. TSFM mutations cause a complex hyperkinetic movement disorder with strong relief by cannabinoids. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;60:176–178. DOI:10.1016/j.parkreldis.2018.09.031.

17. Smits P, Antonicka H, van Hasselt PM, et al. Mutation in subdomain G' of mitochondrial elongation factor G1 is associated with combined OXPHOS deficiency in fibroblasts but not in muscle. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(3):275–279. DOI:10.1038/ejhg.2010.208.

18. Fontanesi F, Tigano M, et al. Chapter 2 — Human mitochondrial transcription and translation. In: ed. Giuseppe Gasparre, Anna Maria Porcelli's *The Human Mitochondrial Genome*. Academic Press. 2020, 35–70. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819656-4.00002>

19. Savvatis K, Vissing CR, Klouvi L, et al. Cardiac Outcomes in Adults with Mitochondrial Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(15):1421–1430. DOI:10.1016/j.jacc.2022.08.716.

Информация об авторах:

Фетисова Светлана Григорьевна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковлева Елена Владимировна, врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Эйрих Светлана Валерьевна, клинический ординатор кафедры перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Смирнов Александр Александрович, клинический ординатор кафедры ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зайналова Хайбат Зайналовна, врач — детский кардиолог консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., врач-педиатр, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Fetisova Svetlana G., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Yakovleva Elena V., Pediatric Cardiologist of the Department of Cardiology and Medical Rehabilitation of the Children's Treatment and Rehabilitation Building of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Eirich Svetlana V., clinical resident of the Department of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Smirnov Alexander A., clinical resident of the department of the Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Zainalova Khaibat Z., pediatric cardiologist at the Consultative and Diagnostic Center of the Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., doctor of medical sciences, pediatrician, director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.