

Новый вариант нуклеотидной последовательности в гене *MYH7* у пациентов с семейной формой некомпактной кардиомиопатии с доброкачественным течением

Роман Петрович Мясников¹, Ольга Викторовна Куликова^{1*},
Алексей Николаевич Мешков¹, Анна Витальевна Киселева¹,
Анна Олеговна Шумарина¹, Сергей Николаевич Корецкий¹,
Анастасия Александровна Жарикова¹, Михаил Георгиевич Дивашук^{1,2},
Мария Сергеевна Харлап¹, Светлана Евгеньевна Сердюк¹,
Елена Александровна Мершина³, Валентин Евгеньевич Сеницын³,
Сергей Анатольевич Бойцов⁴, Оксана Михайловна Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

² Курчатовский геномный центр, Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии. Россия, 127550, Москва, Тимирязевская ул., 42

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова Россия, 119192, Москва, Ломоносовский просп., 27

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКЛЖ) – генетически детерминированная кардиомиопатия, для которой характерны различные варианты клинического течения. Семейные случаи НКЛЖ позволяют более детально изучить роль генетических факторов в патогенезе и прогнозе кардиомиопатии, а также определить особенности клинического течения.

Цель. Продемонстрировать случай семейной формы некомпактной кардиомиопатии со стабильным течением заболевания и оценить возможную связь найденной мутации с прогнозом заболевания.

Материал и методы. В исследование была включена семья с НКЛЖ. Пробанду с некомпактной кардиомиопатией и его родственникам 1 и 2 степени родства было проведено клинико-инструментальное обследование и экзомное секвенирование. НКЛЖ был диагностирован у пробанда и у отца пробанда. Диагноз НКЛЖ был установлен на основании эхокардиографических критериев и подтвержден при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Результаты. В данной статье представлены результаты комплексного клинико-инструментального обследования семьи с НКЛЖ с выявленным новым вариантом в гене *MYH7*, отсутствием интрамиокардиального фиброза по данным МРТ сердца и благоприятным течением заболевания, как у отца пробанда, так и у самого пробанда. Проведен сравнительный анализ полученных данных с результатами последних крупных исследований и мета-анализов, посвященных изучению прогностических факторов у пациентов с НКЛЖ, с выявленными вариантами в гене *MYH7*.

Заключение. Выявленный в гене *MYH7* вариант *p.His1338Pro* может иметь отношение к развитию НКЛЖ с доброкачественным течением.

Ключевые слова: *MYH7*, экзомное секвенирование, некомпактная кардиомиопатия левого желудочка.

Для цитирования: Мясников Р.П., Куликова О.В., Мешков А.Н., Киселева А.В., Шумарина А.О., Корецкий С.Н., Жарикова А.А., Дивашук М.Г., Харлап М.С., Сердюк С.Е., Мершина Е.А., Сеницын В.Е., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Новый вариант нуклеотидной последовательности в гене *MYH7* у пациентов с семейной формой некомпактной кардиомиопатии с доброкачественным течением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):383-391. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-01

New Variant of *MYH7* Gene Nucleotide Sequence in Familial Non-Compaction Cardiomyopathy with Benign Course

Roman P. Myasnikov¹, Olga V. Kulikova^{1*}, Alexey N. Meshkov¹, Anna V. Kiseleva¹, Anna O. Shumarina¹, Sergey N. Koretskiy¹, Anastasia A Zharikova¹, Mikhail G. Divashuk^{1,2}, Maria S. Kharlap¹, Svetlana E. Serduk¹, Elena A. Merzhina³, Valentin E. Sinitsyn³, Sergey A. Boytsov⁴, Oxana M. Drapkina¹

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Kurchatov Genomics Center, All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology. Timiryazevskaya ul. 42, Moscow, 127550 Russia

³ Lomonosov Moscow State University. Lomonosovsky pr. 27 Moscow, 119192 Russia

⁴ National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Left ventricular non-compaction (LVNC) is a genetically determined cardiomyopathy characterized by different variants of the clinical course. LVNC family cases allow to study in more details the role of genetic factors in cardiomyopathy pathogenesis and prognosis, as well as to determine clinical course features.

Aim. To demonstrate a case of LVNC familial form with a stable benign course and to assess the possible relationship of the detected mutation with the disease prognosis.

Material and methods. A family with LVNC was included in the study. The patient with LVNC and his 1st and 2nd degree of kinship relatives underwent clinical and instrumental examination and exome sequencing. LVNC was diagnosed in proband and proband's father. LVNC diagnosis was established basing on echo and magnetic resonance imaging (MRI) criteria.

Results. This article presents the results of a comprehensive clinical and instrumental examination of a family with LVNC with a new variant in the *MYH7* gene, the absence of intramyocardial fibrosis according to MRI of the heart and a favorable disease course, both in proband's father and proband himself. A comparative analysis of the data obtained with the results of recent large-scale studies and meta-analyses devoted to the study of prognostic factors in patients with LVNC, with identified variants in the *MYH7* gene.

Conclusions. The variant of *p.His1338Pro* identified in the *MYH7* gene may be associated with the development of LVNC with a benign course.

Keywords: *MYH7*, exomic sequencing, left ventricular non-compaction.

The full English version of the article is available on the journal website: www.rpcardio.com

For citation: Myasnikov R.P., Kulikova O.V., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Shumarina A.O., Koretskiy S.N., Zharikova A.A., Divashuk M.G., Kharlap M.S., Serduk S.E., Mershina E.A., Sinitsyn V.E., Boytsov S.A., Drapkina O.M. New Variant of *MYH7* Gene Nucleotide Sequence in Familial Non-Compaction Cardiomyopathy with Benign Course. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):383-391. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-01

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): olgakulikova2014@mail.ru

Received/Поступила: 20.11.2019

Accepted/Принята в печать: 16.01.2020

Введение

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКЛЖ) – это гетерогенное заболевание, для которого характерно наличие двухслойной структуры миокарда. Эндокард представляет собой губчатую структуру с множественными выростами и межтрабекулярными пространствами, сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ) и не имеющими коронарного кровоснабжения. Для этого заболевания характерно наличие злокачественных аритмий, тромбоэмболических событий и дисфункции ЛЖ. Учитывая наследственный характер заболевания, большой интерес представляет выявление семейных форм некомпактного миокарда. Семейная форма НКЛЖ описана примерно в 26-64% от всех случаев некомпактной кардиомиопатии [1,2]. При этом фенотипическое проявление кардиомиопатии и клиническая картина в одной семье могут быть абсолютно разными. В связи с этим большой интерес представляет изучение вариантов клинического течения семейных форм НКЛЖ, а также выявление генетически детерминированных форм для определения прогноза бессимптомных пациентов.

Целью данной работы было проанализировать и оценить возможную связь найденной мутации с прогнозом и течением заболевания в случае семейной формы некомпактной кардиомиопатии.

Материал и методы

В исследование была включена семья с НКЛЖ. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом НМИЦ ТПМ Минздрава России. Всем участникам было проведено клинико-инструментальное обследование по протоколу, описанному нами ранее в схожей работе [3]. Диагноз НКЛЖ был установлен на основании эхокардиографических критериев

некомпактного миокарда [4] и был подтвержден на основании критериев магнитной резонансной томографии (МРТ) [5,6]. Критерий А. Jacquier и соавт. [5]: соотношение массы некомпактного слоя к общей массе миокарда 20% и более свидетельствует о наличии НКЛЖ. Критерий S. Petersen и соавт. [6]: соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда более 2,3 предполагает диагноз НКЛЖ.

Выделение ДНК проводили с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрацию ДНК определяли на флуориметре Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Секвенирование следующего поколения было проведено на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США). Библиотеки ампликонов были приготовлены на приборе Ion Chef System (Thermo Fisher Scientific, США) с помощью кастомной панели, разработанной в программе Ion AmpliSeq Designer (Thermo Fisher Scientific, США). Панель включала 137 генов, для которых ранее по литературным данным была показана ассоциация с некомпактной и другими типами кардиомиопатий (*ABCC9, ACADVL, ACTA1, ACTC1, ACTN2, AGK, AGL, AGPAT2, ALMS1, AMPD1, ANK2, ANKRD1, BAG3, CACNA1C, CALR3, CASQ2, CAV3, COQ2, COX15, COX6B1, CRYAB, CSRP3, CTF1, CTNNA3, DES, DMD, DMPK, DNAJC19, DNMT1, DOLK, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EMD, EYA4, FBN2, FHL1, FHL2, FHOD3, FKTN, FLNC, FOXD4, GATA4, GATA6, GATAD1, GJA5, GLA, GLB1, HADHB, HCCS, HCN4, HFE, HRAS, ILK, JPH2, JUP, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ8, KCNQ1, LAMA4, LAMP2, LDB3, LMNA, MEF2A, MIB1, MRPL3, MRPS22, MTO1, MURC, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYH7B, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOM1, MYOT, MYOZ2, MYPN, NEBL, NEXN, NKX2-5, NNT, NOTCH1, PDLIM3, PHKA1, PKP2, PLEC, PLEKHM2, PLN, PMP22, PRDM16, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, PTPN11, RAF1, RBM20, RYR2, SCN1B, SCN5A, SCO2, SDHA, SDHD, SGCD, SHOC2, SIX1, SLC25A3, SLC25A4, SURF1,*

SYNE1, SYNE2, TAZ, TBX1, TBX20, TBX5, TCAP, TGFB3, TMEM43, TMEM70, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TNNT3, TPM1, TRIM63, TSFM, TTN, TTR, TXNRD2, VCL). Все этапы секвенирования проводились согласно протоколам производителей. В результате секвенирования и биоинформатического анализа были получены файлы в форматах .fastq и .vcf. Для клинической интерпретации отбирались генетические варианты, имеющие частоты в базе данных gnomAD < 0,5%. Оценка патогенности вариантов проводилась в соответствии с рекомендациями ACMG/AMP (2015 г.) [7]. Подтверждение найденных вариантов было выполнено методом секвенирования по Сенгеру.

Были подобраны праймеры, фланкирующие участки с найденным полиморфизмом в нуклеотидных последовательностях: F_CTGAATGGCGTCCGTCTCAT и R_AGCCAAGGGATGATGTTGA (размер продукта полимеразной цепной реакции [ПЦР] 273 пн). Постановку ПЦР осуществляли в 20 мкл смеси, где содержалось по 0,2 мМ каждого нуклеотида, 1×буфер для ПЦР, 20 нг ДНК-матрицы, 10 нг каждого праймера, 2,5 U ДНК-полимеразы. Амплификацию проводили на амплификаторе GeneAmp PCR System 9700 (Thermo Fisher Scientific, США) при следующих параметрах: 95°C – 30 с; 30 циклов: 95°C – 30 с, 62°C – 30 с, 72°C – 30 с; 72°C – 600 с. Перед проведением реакции по Сенгеру была выполнена очистка полученных ампликонов с использованием коммерческого реактива ExoSAP-IT (Affymetrix, США) по протоколу фирмы-производителя. Нуклеотидная последователь-

ность продуктов ПЦР определялась с помощью набора реактивов ABI PRISM® BigDye™ Terminator v.3.1 с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ДНК Applied Biosystem 3500 DNA Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США).

Результаты

В качестве демонстрации представляем результаты клинического, инструментального и молекулярно-генетического обследования семьи с НКЛЖ (рис. 1).

Пробанд – пациент 32 лет астеничного телосложения (рост 186 см, вес 65 кг). С 8-ми месячного возраста наблюдался у кардиолога из-за желудочковой экстрасистолии (ЖЭС), развившейся после перенесенного гнойного отита, по поводу чего назначались препараты калия и магния, амиодарон с некоторым положительным эффектом. В 1999 г. проходил обследование в клинике детских болезней им И.М. Сеченова в связи с ухудшением состояния после перенесенной острой респираторной инфекции. По данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) выявлен пролапс митрального клапана (МК) 6 мм, умеренное снижение насосной и сократительной функции сердца, объемная перегрузка ЛЖ. На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовая тахикардия с наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭС) по типу бигеминии. На основании проведенного обследования был поставлен диагноз «инфекционно-аллергический миокардит», назначена терапия ателололом 25 мг/сут и плаквенилом 200 мг/сут в течение 2 мес. В дальнейшем пациент чувствовал себя удовлетворительно, препараты не принимал. С 2009 г. наблюдалось ухудшение состояния в виде увеличения экстрасистолии. По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) регистрировался синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) 62/мин, максимальной ЧСС 131/мин, НЖЭС 25000/сут, пробежки наджелудочковой тахикардии – 240/сут (самая длительная пробежка из 42 комплексов в ночное время). Был назначен биспролол с положительным эффектом. Находился на диспансерном наблюдении по месту жительства. В 2013 г. при выполнении ЭХО-КГ выявлена повышенная трабекулярность ЛЖ с признаками некомпактного миокарда: пролапс МК 1 степени, фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 46%, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ – 4,5 см. С 2013 г. пациент постоянно принимал лозартан 25 мг/сут и биспролол 2,5 мг/сут.

В апреле 2016 г. проходил обследование в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины. В анализах крови все показатели в пределах нормальных значений. По данным ХМ-ЭКГ (на фоне приема биспролола 2,5 мг/сут) регистрировался синусовый ритм с ЧСС 47-76-

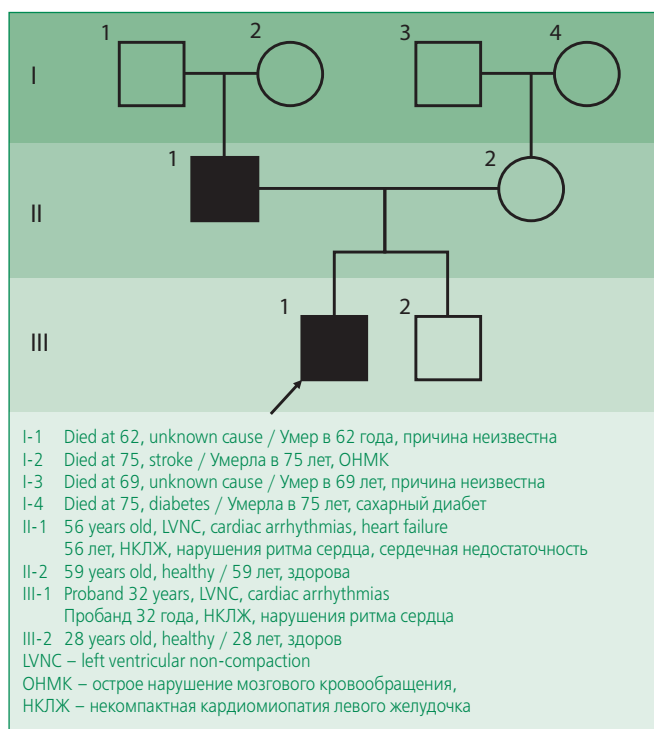
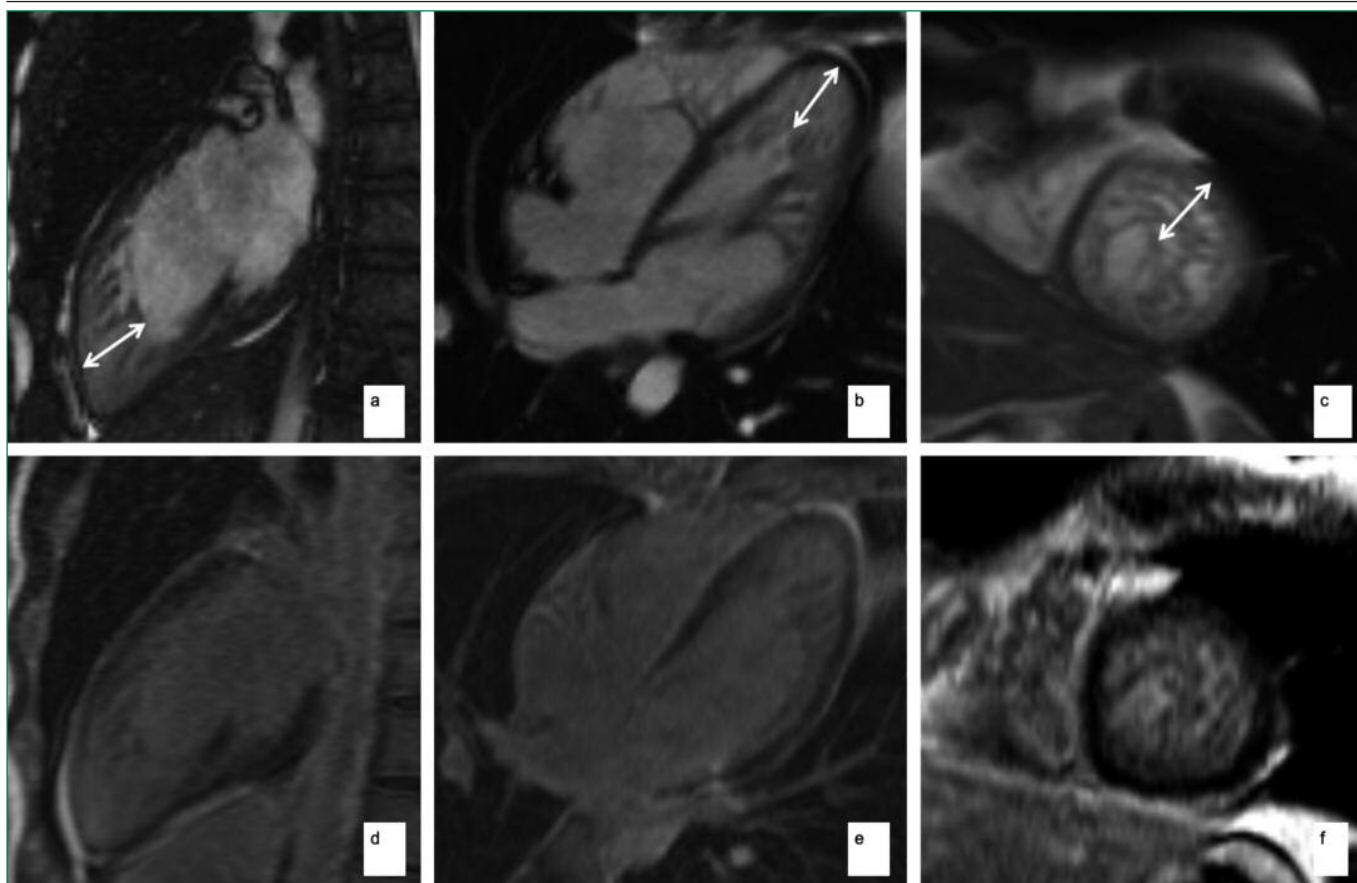


Figure 1. Genealogy of proband

Рисунок 1. Родословная пробанда



a,b,c – images of cine MRI, arrows indicate the thickness of the non-compact layer; d,e,f – phase of delayed contrast.
There are no areas of myocardial contrast, which indicates the absence of intramyocardial fibrosis
a,b,c – изображения кино-МРТ, стрелками указана толщина некомпактного слоя; d,e,f – фаза отсроченного контрастирования.
Участки контрастирования миокарда отсутствуют, что свидетельствует об отсутствии интрамиокардиального фиброза
MRI – magnetic resonance imaging
МРТ – магнитно-резонансная томография

Figure 2. Cardiac MRI of proband
Рисунок 2. МРТ сердца пробанда

125/мин., ЖЭС – 17/сут, НЖЭС – 129/сут, паузы не зарегистрированы. По данным ЭХО-КГ: КДР – 5,1 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 0,8 см, ФВ – 43%, аневризма межпредсердной перегородки. Выявлены признаки некомпактного миокарда ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), толщина миокарда в области верхушки и боковой стенки до 2,1 см (1,4 см за счет некомпактной части). По данным МРТ сердца с контрастированием, выполненного на базе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (рис. 2): МР-картина некомпактной кардиопатии ПЖ и ЛЖ, соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда – 4:1-8:1; масса некомпактного миокарда составляет 36,8% от массы компактного миокарда; КДР ЛЖ – 6 см, ФВ – 49%.

Отец пробанда (возраст 57 лет) – нормального телосложения (рост 182, вес 98 кг), в детстве наблюдался у кардиолога по поводу ревматизма. В 1970 г.

была выполнена тонзилэктомия, после чего был снят с учета. С 2012 г. стал отмечать перебои в работе сердца, по поводу чего наблюдался в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, где была выполнена КАГ, показавшая интактные коронарные артерии. По данным ЭХО-КГ выявлены признаки некомпактного миокарда. Была выполнена МРТ сердца (врач-рентгенолог Александрова С.А.), подтвердившая некомпактную кардиопатию (рис. 3), масса некомпактного миокарда составила 27,3% от массы компактного миокарда. После обследования у кардиолога не наблюдался. В 2018 г. прошел кардиологическое обследование в Национальном медицинском исследовательском центре профилактической медицины. В анализах крови показатели в пределах нормальных значений. По данным ХМ-ЭКГ: фибрилляция предсердий со средней частой сокращений желудочков 86 в мин, ЖЭС – 246/сут, максимальная пауза 2,98 сек. По данным ЭХО-КГ: левое предсердие – 4,6 см, КДР ЛЖ – 6,1 см, ТМЖП – 1,0 см, ФВ ЛЖ –

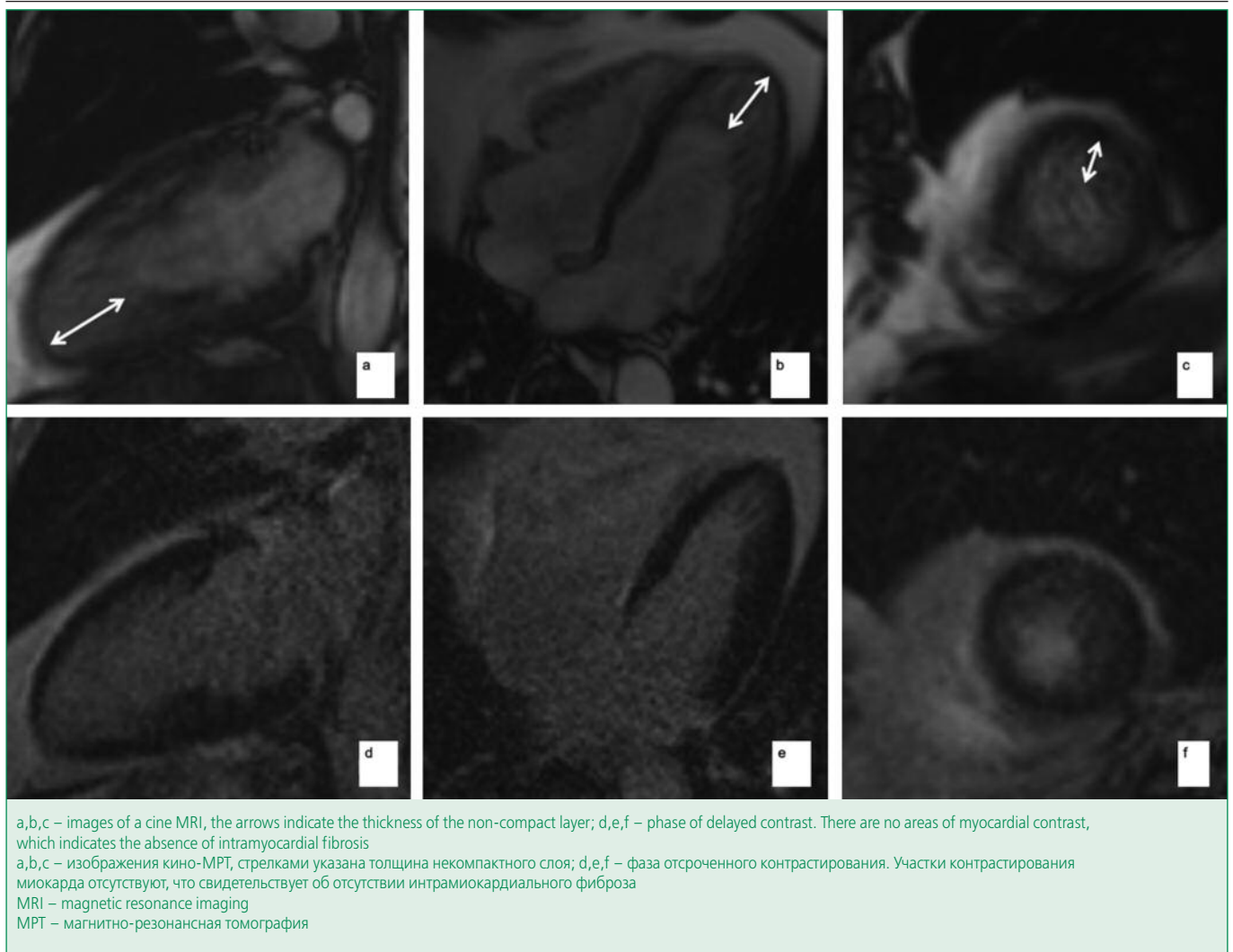


Figure 3. Cardiac MRI of the proband's father
Рисунок 3. МРТ сердца отца пробанда

37%, ПЖ – 4,5 см. Признаком некомпактного миокарда ЛЖ была толщина некомпактного слоя в области верхушки в 2,6 см. По результатам обследования назначена терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторами и антикоагулянтами.

Мать пробанда (возраст 59 лет). По результатам комплексного кардиологического обследования (в т.ч. ЭХО-КГ) признаков некомпактного миокарда не выявлено (ТМЖП – 1,0 см, КДР ЛЖ – 5,0 см).

Брат пробанда (возраст 28 лет) нормального телосложения (рост 189 см, вес 78 кг). Рос и развивался нормально, на учете у кардиолога не состоял. Было проведено комплексное кардиологическое обследование. В лабораторных анализах все показатели в пределах нормальных значений. По данным ХМ-ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 82/мин, НЖЭС – 5/сут. По данным ЭХО-КГ: КДР ЛЖ – 4,6 см, ТМЖП – 1,0 см, ФВ ЛЖ – 52%, признаки некомпактного миокарда в

области верхушки, боковой стенки (критерий Столбергер – наличие двуслойной структуры миокарда, более трех трабекул в полости ЛЖ и межтрабекулярных пространств, сообщающиеся с полостью ЛЖ).

Данные молекулярно-генетической диагностики

У пробанда выявлена ранее не описанная гетерозиготная несинонимичная замена в 30 экзоне гена *MYH7* (*hg19:chr14:23887575*) *NM_000257:c.4013A>C*, которая привела к аминокислотной замене *p.His1338Pro*. Мутации в гене *MYH7* ответственны за значительную часть случаев генетически обусловленной НКЛЖ. Вариант не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD. По данным выравнивания ДНК 100 позвоночных (*multiz100way*) позиция, в которой произошла мутация, имеет высокую консервативность, что может свидетельствовать о функциональной значимости данного участка белка. Алгоритмы предсказания патогенности мутаций показывают высокую вероятность повреждения функ-

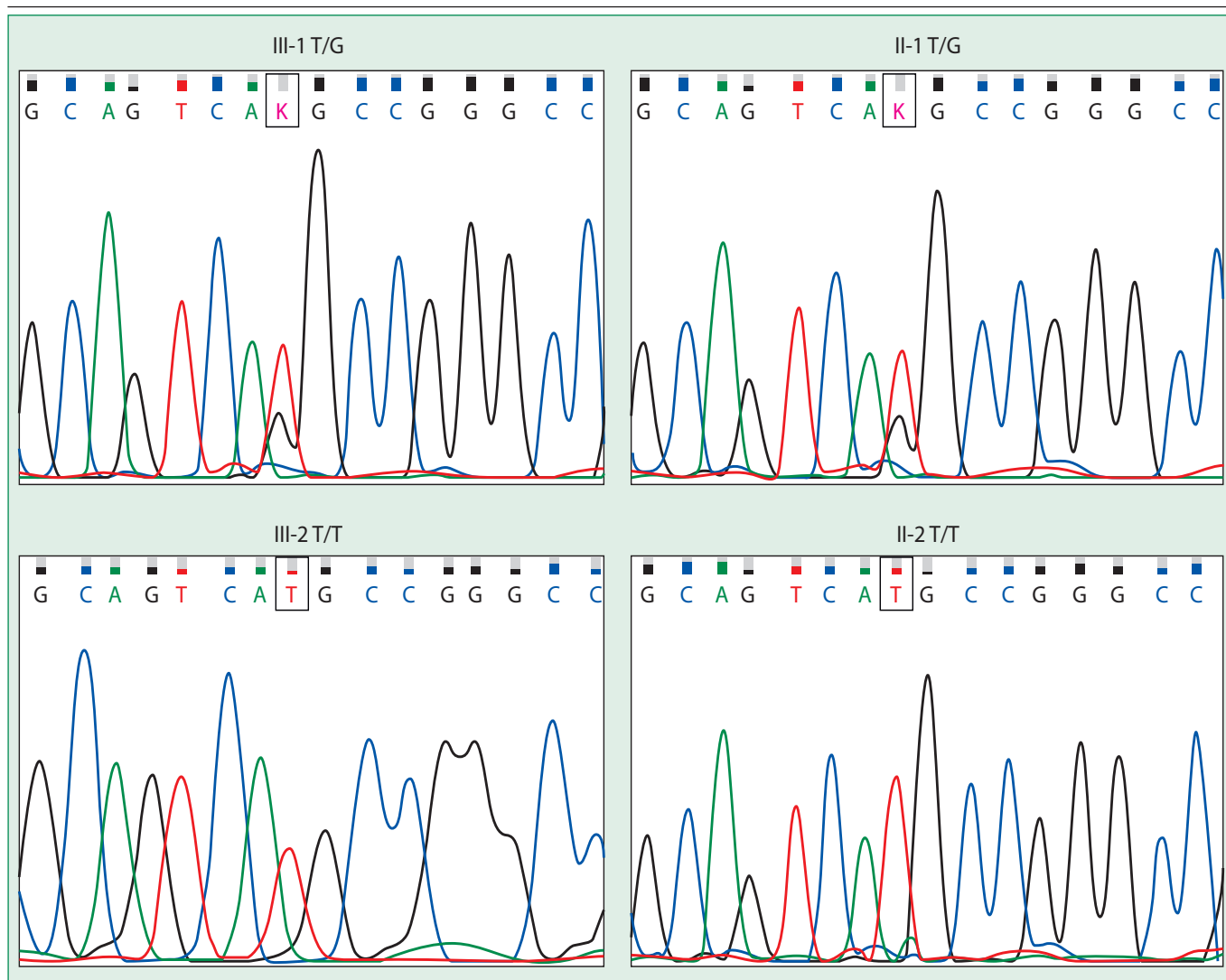


Figure 4. Electrophoregram of proband (III-1) and his relatives (III-2, II-1, II-2) on *MYH7*: c.4013A>C (reference sequence in GenBank: NM_000257).

Рисунок 4. Электрофореграмма пробанда (III-1) и его родственников (III-2, II-1, II-2) на *MYH7*: c.4013A>C (референсная последовательность в GenBank: NM_000257).

ций белка в результате замены *p.His1338Pro* (SIFT: 0.0, PolyPhen-2: 0.95).

Выявленный вариант в гене *MYH7*, помимо пробанда, присутствовал у его отца, но отсутствовал у матери и брата, имеющего один ЭХО-КГ критерий некомпактного миокарда. По совокупности сведений замена *p.His1338Pro* классифицирована как вариант с неопределенной клинической значимостью.

Выявленный вариант был подтвержден методом секвенирования по Сэнгеру (рис. 4).

Обсуждение

В настоящее время прогноз заболевания у пациентов с НКЛЖ варьируется от вполне благоприятного до фульминантного течения, требующего трансплантации

сердца [8,9]. В представленном случае обращает на себя внимание достаточно благоприятное течение заболевания как у отца пробанда, так и у самого пробанда. В клинической картине пробанда преобладают наджелудочковые нарушения ритма сердца. У отца, несмотря на сниженную фракцию выброса, дилатацию полостей, постоянную форму фибрилляции предсердий, отсутствие приверженности к терапии (пациент не принимает рекомендованную терапию, в том числе, антикоагулянты), имеются признаки умеренной клиники сердечной недостаточности в рамках I функционального класса по NYHA.

В исследовании S. Li была продемонстрирована связь между позитивным генетическим статусом и плохим прогнозом заболевания [10]. В когорте пациентов

с НКЛЖ был проведен генетический скрининг, в результате которого были выявлены 42 патогенных варианта у 38 пациентов (38%). Чаще всего были обнаружены мутации в генах: *TTN* (36%), *MYH7* (14%), *MYBPC3* (10%). Изначально у пациентов с выявленными мутациями чаще выявлялась фибрилляция предсердий и отягощенный семейный анамнез, а также эти пациенты имели более низкую фракцию выброса ЛЖ по сравнению с пациентами без выявленных мутаций. Период наблюдения составил 4,2 года, за который у пациентов с выявленными мутациями было зафиксировано статистически значимо больше первичных конечных точек, чем у пациентов без выявленных мутаций (50,0% против 23,5%; $p=0,013$). При многофакторном анализе было показано, что у пациентов с выявленными мутациями статус был связан с более высокими рисками смерти и трансплантации сердца, независимо от возраста, пола и систолической функции на скрининговом этапе.

Другая группа ученых (J.I. Waning и соавт.) представила результаты исследования, в которое было включено 327 пациентов с НКЛЖ [11]. Все больные были разделены на три группы: генетическая – 32% (81 взрослый и 23 ребенка), вероятно-генетическая – 16% (45 взрослых и 8 детей) и спорадическая – 52% (149 взрослых и 21 ребенок). Мутации в генах *MYH7*, *MYBPC3* и *TTN* были наиболее распространенными (71 случай в генетической группе). Риск снижения систолической функции ЛЖ был выше в группе генетических пациентов по сравнению с другими группами ($p=0,024$). Несмотря на высокий риск осложнений в группе с выявленными мутациями, было показано, что пациенты с мутациями в гене *MYH7* имели низкий риск развития крупных сердечно-сосудистых событий ($p=0,03$), что свидетельствует о более благоприятном прогнозе для этих пациентов в сравнении с пациентами с мутациями в других генах. Это заключение нашло подтверждение в опубликованной ранее работе F. Sedaghat-Namedani и соавт., которые выявили связь плохого прогноза у пациентов и мутациями в генах *LMNA* и *RBM20*, тогда как у пациентов с мутациями в генах *TTN* и *MYH7* такой связи показано не было [12].

Описанный в нашем случае вариант гена *MYH7* в настоящее время относится в категории неопределенной значимости, однако, учитывая семейную сегрегацию, мы можем предположить, что именно этот вариант является ответственным за развитие заболевания в данной семье.

Помимо генетических факторов к предикторам плохого прогноза у больных с НКЛЖ в научной литературе относят наличие признаков отсроченного накопления контраста (интрамиокардиальный фиброз) при МРТ сердца, характерного для миокарда. Обна-

ружение отсроченного накопления гадолиния и его клиническое значение было ранее изучено в качестве предиктора будущих сердечных событий у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [13-15]. В 2018 г. были опубликованы результаты мета-анализа С. Grigoratos, включавшим в себя 4 исследования [16-19]. У пациентов с НКЛЖ, включенных в данный мета-анализ [20], отсроченное накопление гадолиния в миокарде ассоциировалось с прогностически неблагоприятным течением заболевания и являлось предиктором серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как сердечная смерть, ишемический инсульт, фибрилляция желудочков, госпитализация по поводу сердечной недостаточности. У данной группы пациентов был худший прогноз по сравнению с пациентами с НКЛЖ без признаков фиброза. Также в многофакторном анализе была продемонстрирована связь между систолической дисфункцией ЛЖ, интрамиокардиальным фиброзом и увеличением больших сердечно-сосудистых событий, и было выдвинуто предположение, что при сохранной систолической функции и при отсутствии накопления контрастного вещества не следует ожидать развития сердечно-сосудистых осложнений, и стоит выбирать наблюдательную тактику.

В представленной в данной статье семье у пробанда и его отца имеются умеренные признаки систолической дисфункции, ремоделирования левого желудочка при отсутствии интрамиокардиального фиброза, что также позволяет нам отнести пациентов к категории больных с относительно благоприятным прогнозом заболевания.

Следует отметить, что в последнее время в связи с совершенствованием методов визуализации отмечается рост выявления признаков некомпактного миокарда у бессимптомных пациентов, особенно, у лиц африканского происхождения [21], спортсменов [22], а также беременных женщин [23]. Авторы связывают данную особенность с физиологической адаптацией, а не с патологическим процессом. Поэтому большой интерес представляет изучение дополнительных факторов, позволяющих оценить характер изменений в миокарде. Следовательно, результаты молекулярно-генетических методов могут быть полезными в дифференциальной диагностике повышенной трабекулярности миокарда. Так, в представленном случае у клинически здорового брата пробанда по данным ЭХО-КГ отмечалось наличие одного критерия некомпактного миокарда (Stollberger) при нормальных размерах камер сердца, систолической дисфункции ЛЖ и отсутствии вышеописанного варианта в гене *MYH7*, что позволило нам отнести данные изменения ЭХО-КГ к морфологическим особенностям строения сердечной мышцы, а не к патологическому состоянию.

Заключение

Выявленный в гене *MYH7* вариант *p.His1338Pro* может иметь отношение к развитию некомпактной кардиомиопатии левого желудочка с доброкачественным течением.

References / Литература

1. Hoedemaekers Y.M., Caliskan K., Michels M., et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2010;3(3):232-9. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.109.903898.
2. Caliskan K., Michels M., Geleijnse M.L., et al. Frequency of Asymptomatic Disease Among Family Members With Non-compaction Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(10):1512-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.07.009.
3. Myasnikov R.P., Shcherbakova N.V., Kulikova O.V., et al. Des gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;10(150):9-16. (In Russ.) [Мясников Р.П., Щербакова Н.В., Куликова О.В. и др. Мутация гена DES в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;10(150):9-16]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-10-9-16.
4. Finsterer J., Stöllberger C. Primary prophylactic anticoagulation is mandatory if non-compaction is associated with atrial fibrillation or heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015;184(1):268-69. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.02.041.
5. Jacquier A., Thuny F., Jop B., et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1098-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehp595.
6. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., et al. Left Ventricular Non-Compaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101-5. DOI:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
7. 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(5):405-24. DOI:10.1038/gim.2015.30.
8. Kayvanpour E., Sedaghat-Hamedani F., Gi W.T., et al. Clinical and genetic insights into non-compaction: a meta-analysis and systematic review on 7598 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1297-308. DOI:10.1007/s00392-019-01465-3.
9. Myasnikov R.P., Blagova O.V., Kulikova O.V., et al. The specifics of noncompacted cardiomyopathy manifestation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):78-82 (In Russ.) [Мясников Р.П., Благова О.В., Куликова О.В. и др. Особенности манифестации некомпактной кардиомиопатии. *Кардиоваскулярная Терапия Профилактика*. 2015;14(5):78-82]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-5-78-82.
10. Li S., Zhang C., Liu N., et al. Genotype-positive status is associated with poor prognoses in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(20). DOI:10.1161/JAHA.118.009910.
11. van Waning J.I., Caliskan K., Hoedemaekers Y.M., et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Non-compaction Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(7):711-22. DOI:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
12. Sedaghat-Hamedani F., Haas J., Zhu F., et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3449-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx545.
13. Masci P.G., Barison A., Aquaro G.D., et al. Myocardial delayed enhancement in paucisymptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2012;157(1):43-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.11.005.
14. Gulati A., Jabbar A., Ismail T.F., et al. Association of Fibrosis With Mortality and Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309(9):896. DOI:10.1001/jama.2013.1363.
15. Assomull R.G., Prasad S.K., Lyne J., et al. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(10):1977-985. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.049.
16. Amzulescu M.S., Rousseau M.F., Ahn S.A., et al. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Non-compaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(8):934-46. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.04.015.
17. Andreini D., Pontone G., Bogaert J., et al. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Non-compaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(20):2166-81. DOI:10.1016/j.jacc.2016.08.053.
18. Mazurkiewicz Ł., Petryka J., Śpiewak M., et al. Clinical and prognostic relevancy of left ventricular trabeculation assessed by cardiac magnetic resonance in patients with dilated cardiomyopathy. *Kardiologia Pol*. 2017;75(8):794-803. DOI:10.5603/KP.a2017.0097.
19. Ivanov A., Dabiesingh D.S., Bhumireddy G.P., et al. Prevalence and Prognostic Significance of Left Ventricular Non-compaction in Patients Referred for Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9). pii:e006174. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.117.006174.
20. Grigoratos C., Barison A., Ivanov A., et al. Meta-Analysis of the Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement and Global Systolic Impairment in Left Ventricular Non-compaction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11 Pt 1):2141-2151. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.12.029.
21. Luijckx T., Cramer M.J., Zaidi A., et al. Ethnic differences in ventricular hypertrabeculation on cardiac MRI in elite football players. *Netherlands Heart Journal*. 2012;20(10):389-95. DOI:10.1007/s12471-012-0305-7.
22. Caselli S., Ferreira D., Kanawati E., et al. Prominent left ventricular trabeculations in competitive athletes: A proposal for risk stratification and management. *International Journal of Cardiology*. 2016;223:590-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.272.
23. Gati S., Papadakis M., Papamichael N.D., et al. Reversible De Novo Left Ventricular Trabeculations in Pregnant Women. *Circulation*. 2014;130(6):475-83. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.114.008554.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper

About the Authors:

Roman P. Myasnikov – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Olga V. Kulikova – MD, Junior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Alexey N. Meshkov – MD, PhD, Head of Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Anna V. Kiseleva – PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Anna O. Shumarina – PhD (Biology), Programmer, Laboratory of Genomic and Medical Bioinformatics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Sergey N. Koretskiy – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Anastasia A. Zharikova – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Mikhail G. Divashuk – PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Head of Kurchatov Genomics Center, All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology
Maria S. Kharlap – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Arrhythmias and Cardiac Conduction, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Svetlana E. Serduk – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Arrhythmias and Cardiac Conduction, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Elena A. Mershina – MD, PhD, Head of Radiology Department, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University
Valentin E. Sinitsyn – MD, PhD, Professor, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University
Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center of Cardiology
Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Мясников Роман Петрович – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ
Куликова Ольга Викторовна – м.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ
Мешков Алексей Николаевич – к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ
Киселева Анна Витальевна – к.б.н., с.н.с., лаборатория молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ
Шумарина Анна Олеговна – к.б.н., программист, лаборатория геномной и медицинской биоинформатики, НМИЦ ТПМ
Корецкий Сергей Николаевич – к.м.н., в.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ТПМ
Жарикова Анастасия Александровна – м.н.с., лаборатория молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ
Дивашук Михаил Георгиевич – к.б.н. с.н.с., лаборатория молекулярной генетики, НМИЦ ТПМ; руководитель, Курчатовский геномный центр - ВНИИСБ
Харлап Мария Сергеевна – к.м.н., с.н.с., отдел нарушений ритма и проводимости сердца, НМИЦ ТПМ
Сердюк Светлана Евгеньевна – к.м.н., с.н.с., отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, НМИЦ ТПМ
Мершина Елена Александровна – к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, Научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова
Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., профессор, Научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова
Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, НМИЦ кардиологии
Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор, НМИЦ ТПМ