

Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии в одной семье с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене *MYBPC3* (rs397516037)

Мясников Р. П.¹, Куликова О. В.¹, Мешков А. Н.¹, Мершина Е. А.², Киселева А. В.¹, Климушина М. В.¹, Дивашук М. Г.^{1,3}, Курилова О. В.¹, Пилюс П. С.², Харлап М. С.¹, Корецкий С. Н.¹, Ларина О. М.², Сеницын В. Е.², Гандаева Л. А.⁴, Барский В. И.⁴, Басаргина Е. Н.⁴, Бойцов С. А.⁵, Драпкина О. М.¹

В статье представлены результаты клинического, инструментального и молекулярно-генетического исследований трех поколений семьи с генетически детерминированной кардиомиопатией, вызванной новым вариантом в гене *MYBPC3*. Особенностью данного случая является фенотипическая гетерогенность мутации в виде сочетания гипертрофической кардиомиопатии и некомпактного миокарда левого желудочка у членов одной семьи. Кроме того, обращает на себя внимание разброс в тяжести клинических проявлений у родственников носителей патогенного варианта: от бессимптомного течения до тяжелой сердечной недостаточности и острого нарушения мозгового кровообращения.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, семейные формы, тромбоэмболии, острое нарушение мозгового кровообращения, *MYBPC3*.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; ³Курчатовский геномный центр, Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии, Москва; ⁴ФГАУ Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей Минздрава России, Москва; ⁵ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Мясников Р. П. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В.* — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Мершина Е. А. — к.м.н., в.н.с. отдела лучевой диагностики; доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Климушина М. В. — к.б.н., с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7876-9325, Дивашук М. Г. — к.б.н., программист лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-6221-3659, Курилова О. В. — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-3082-5161, Пилюс П. С. — врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ, ORCID: 0000-0001-7802-2734, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Корец-

кий С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Ларина О. М. — к.м.н., н.с. отдела лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-2484-5249, Сеницын В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой диагностики; зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Гандаева Л. А. — к.м.н., с.н.с., врач детский кардиолог, ORCID: 0000-0003-0890-7849, Барский В. И. — с.н.с., к.м.н. врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0003-1267-1517, Басаргина Е. Н. — г.н.с., д.м.н., профессор, зав. отделением кардиологии; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии, ORCID: 0000-0002-0144-2885, Бойцов С. А. — академик РАН, д.м.н., профессор, Генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

AB — атриовентрикулярная, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГТ — гипертрофический тип, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДТ — дилатационный тип, ЖТ — желудочковая тахикардия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМ — некомпактный миокард, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ — эхокардиография, С-*MYBPC3* — сердечный миозин-связывающий белок.

Рукопись получена 21.09.2020

Рецензия получена 30.09.2020

Принята к публикации 09.10.2020



Для цитирования: Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Киселева А. В., Климушина М. В., Дивашук М. Г., Курилова О. В., Пилюс П. С., Харлап М. С., Корецкий С. Н., Ларина О. М., Сеницын В. Е., Гандаева Л. А., Барский В. И., Басаргина Е. Н., Бойцов С. А., Драпкина О. М. Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии в одной семье с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене *MYBPC3* (rs397516037). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4115. doi:10.15829/1560-4071-2020-4115

The combination of left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy in one family with a pathogenic variant in the *MYBPC3* gene (rs397516037)

Myasnikov R. P.¹, Kulikova O. V.¹, Meshkov A. N.¹, Merzhina E. A.², Kiseleva A. V.¹, Klimushina M. V.¹, Divashuk M. G.^{1,3}, Kurilova O. V.¹, Pilyus P. S.², Kharlap M. S.¹, Koretsky S. N.¹, Larina O. M.², Sinitsyn V. E.², Gandaeva L. A.⁴, Barsky V. I.⁴, Basargina E. N.⁴, Boytsov S. A.⁵, Drapkina O. M.¹

The article presents the results of clinical, instrumental and molecular genetic tests of three generations of a family with inherited cardiomyopathy caused by a new variant in the *MYBPC3* gene. A specific feature of this case is the phenotypic heterogeneity of the mutation — a combination of hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular non-compaction in family members. Attention is drawn to the various severity of clinical manifestations in relatives of carriers of mutation: from asymptomatic to severe heart failure and acute cerebrovascular accident.

Key words: left ventricular non-compaction, hypertrophic cardiomyopathy, heart failure, sudden cardiac death, family forms, thromboembolism, acute cerebrovascular accident, *MYBPC3*.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Kurchatov Genomics Center, Moscow; ⁴National Medical Research Center for Children's Health, Moscow; ⁵National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O. V.* ORCID: 0000-0002-3138-054X, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Merzhina E. A. ORCID:

0000-0002-1266-4926, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Klimushina M. V. ORCID: 0000-0002-7876-9325, Divashuk M. G. ORCID: 0000-0001-6221-3659, Kurilova O. V. ORCID: 0000-0003-3082-5161, Pilyus P. S. ORCID: 0000-0001-7802-2734, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Koretsky S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Larina O. M. ORCID: 0000-0002-2484-5249, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Gandaeva L. A. ORCID: 0000-0003-0890-7849, Barsky V. I. ORCID: 0000-0003-1267-1517, Basargina E. N. ORCID: 0000-0002-0144-2885, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
olgakulikova2014@mail.ru

Received: 21.09.2020 **Revision Received:** 30.09.2020 **Accepted:** 09.10.2020

For citation: Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Merzhina E. A., Kiseleva A. V., Klimushina M. V., Divashuk M. G., Kurilova O. V., Pilyus P. S., Kharlap M. S., Koretsky S. N., Larina O. M., Sinitsyn V. E., Gandaeva L. A., Barsky V. I., Basargina E. N., Boytsov S. A., Drapkina O. M. The combination of left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy in one family with a pathogenic variant in the *MYBPC3* gene (rs397516037). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4115. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4115

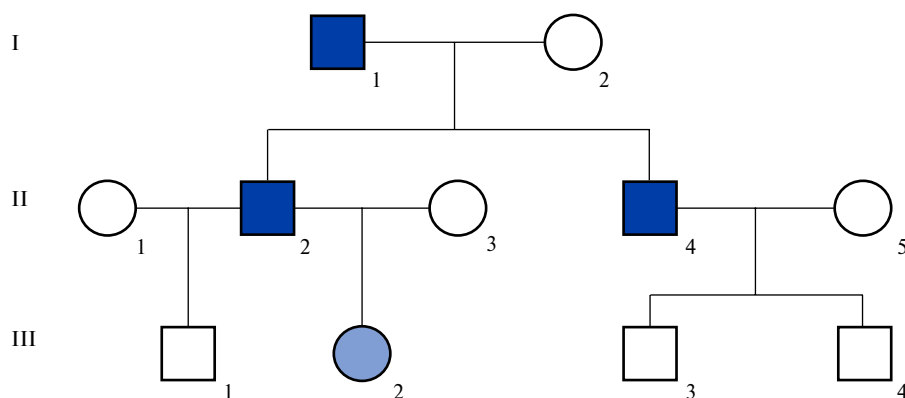
Некомпактный миокард (НМ) левого желудочка (НМЛЖ) характеризуется наличием двухслойной структуры миокарда, увеличением числа трабекул и межтрабекулярных пространств, сообщающихся с полостью левого желудочка (ЛЖ). Клиническая картина заболевания крайне разнообразна, но как правило преобладают следующие симптомы: сердечная недостаточность (СН), нарушения ритма сердца и тромбоэмболические осложнения. Выделяют семейные и спорадические случаи НМЛЖ. Особый интерес представляют семейные формы НМЛЖ, что обусловлено, в первую очередь, возможностью с большей вероятностью найти генетические причины заболевания в данной группе пациентов. В настоящее время идентифицированы гены, которые приводят к формированию некомпактной структуры миокарда. Наибольшее количество мутаций, связанных с НМЛЖ, локализуется в генах саркомерных белков. К этой категории относится также ген *MYBPC3*, мутация в котором чаще всего связана с развитием гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). В данной статье мы представляем семью с выявленным патогенным вариантом в гене *MYBPC3* и развитием разных вариантов кардиомиопатий в разных поколениях.

Цель нашего исследования — продемонстрировать семейный случай с различными фенотипами кардиомиопатий.

Материал и методы

На основании многоцентрового регистра пациентов с НМЛЖ была выбрана семья (рис. 1) с семейной формой НМЛЖ в сочетании с ГКМП. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Всем участникам было проведено клиничко-инструментальное обследование по протоколу описанному ранее [1]. Диагноз НМЛЖ был установлен на основании критериев НМ: эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2, 3].

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). Экзомное секвенирование следующего поколения было проведено на приборе Nextseq550 (Illumina, США). Полноэкзомные библиотеки и обогащение были приготовлены с помощью IDT-Illumina TruSeq DNA Exome (Illumina, США). 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



Номер	Диагноз	Мутация в гене <i>MYBPC3</i>
I-1	57 лет. ГКМП. АВ-блокада 1 степени. АВ-блокада 2 степени. ЖТ. ХСН 2А стадии II ФК по NYHA. Имплантация ИКД.	+
I-2	57 лет, здорова. Повышенная трабекулярность ЛЖ.	-
II-1	30 лет, здорова.	нет данных
II-2	34 года. Сочетание гипертрофического и дилатационного типа НМЛЖ. ХСН 2А стадии II ФК по NYHA. Легочная гипертензия. Лизированный тромб в верхушке ЛЖ. Имплантация ИКД.	+
II-3	35 лет, здорова.	нет данных
II-4	36 лет. Сочетание гипертрофического и дилатационного типа НМЛЖ. ХСН 1 стадии I ФК по NYHA. ОНМК.	+
II-5	Не известно.	нет данных
III-1	2 года, здоров.	-
III-2	11 лет. Повышенная трабекулярность ЛЖ.	+
III-3	5 лет, не обследован.	+
III-4	2 года, не обследован.	-

Рис. 1. Родословная семьи.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

с рекомендациями ACMG/AMP2015. Валидация выявленных вариантов была выполнена методом секвенирования по Сенгеру. Нуклеотидная последовательность 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). Все этапы секвенирования проводились согласно протоколам производителей.

Результаты

Пробанд, 34 года, с детства наблюдался в связи с ГКМП, в возрасте 20 лет по данным ЭхоКГ фракция выброса (ФВ) ЛЖ была 78%. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) составила 15 мм, после чего длительное время не наблюдался, терапию не принимал. В 31 год отметил нарастание одышки и появление отеков, что потребовало стационарного

лечения. По данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ — 35-40%, систолическое давление в легочной артерии — 60 мм рт.ст., гипоакинез верхушки, передне-перегородочной стенки ЛЖ, подвижный тромб в области верхушки ЛЖ. При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки в полости ЛЖ определялся тромб, двусторонний гидроторакс, данных за тромбоэмболию легочной артерии получено не было. На фоне комплексной терапии СН антикоагулянтами явления СН регрессировали, тромб в верхушке ЛЖ лизирован. По данным экспертного ЭхоКГ в динамике левое предсердие — 5,4 см, конечный диастолический объем — 150 мл, ТМЖП — 1,4-1,9 см. В области верхушки, боковой стенки, задней стенки ЛЖ признаки НМ (критерии Jenni, Stollberger), ФВ ЛЖ — 41% (Simpson), гипокинез передне-перегородочной стенки на всем протяжении с вовлечением верхушки, систолическое давление в легочной артерии — 44 мм рт.ст. (табл. 1). Было выполнено МРТ

Таблица 1

Параметры ЭхоКГ-исследования

№	Критерии НМЛЖ			КДО	ТМЖП	ФВ
	Stollberger	Jenni	Chin			
I-1	-	-	+	121	2,5	69%
I-2	+	-	-	75	0,8	61%
II-2	-	+	+	150	1,6	41%
II-4	+	+	+	225	2,0	48%
III-2	-	+	-	51	0,5	70%

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса.

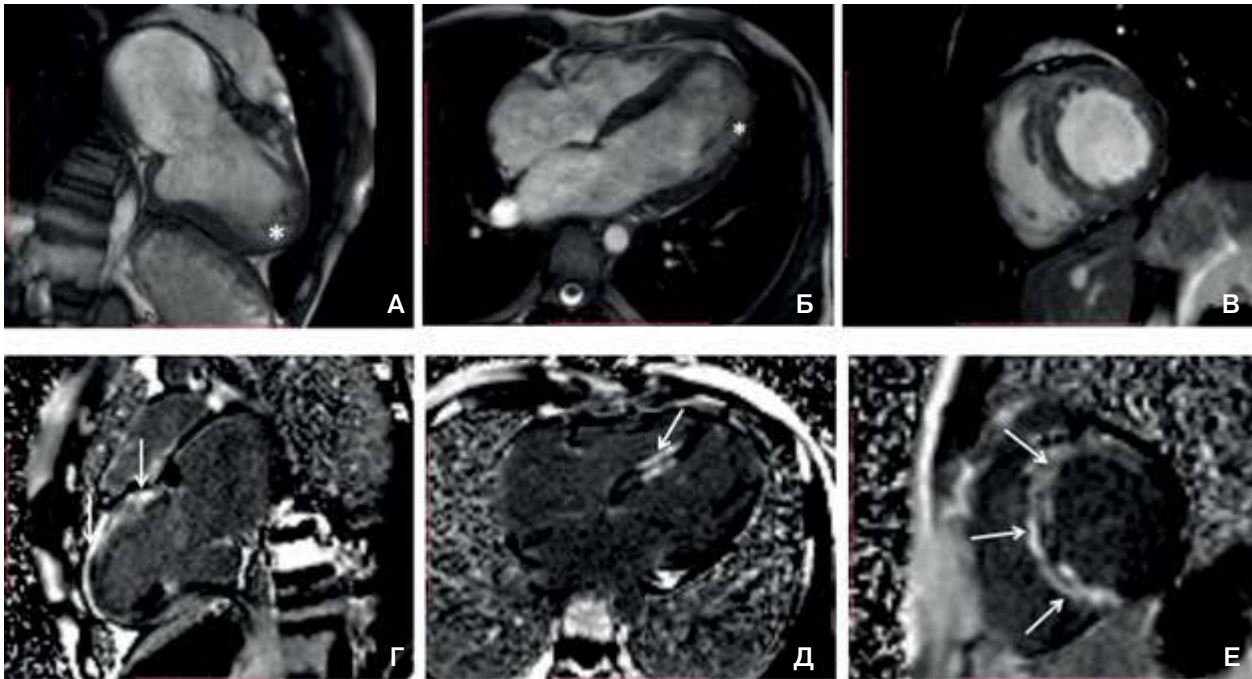


Рис. 2. (А-В) МРТ сердца пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, Б — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось.

Примечание: * — слой НМ (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Стрелки указывают на протяженные участки субэпикардального и интрамиокардиального контрастирования (некоронарогенной природы) в средних перегородочных и переднем сегментах.

сердца с контрастированием: в области межжелудочковой перегородки (МЖП) отмечалась гипертрофия миокарда до 16 мм, признаки НМ в области верхушки, боковой стенки, задней стенки ЛЖ (рис. 2). Толщина компактного слоя в этих сегментах составляла 6 мм, некомпактного — 18 мм. Индексированная масса НМ 20 г/м^2 , что составляет 20% от массы миокарда ЛЖ. ФВ ЛЖ — 48%. Обращали на себя внимание выраженные фиброзные изменения в миокарде ЛЖ.

По данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) регистрировались неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ) (максимально 7 комплексов). Учитывая высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС), с целью первичной профилактики ВСС была выполнена имплантация двухкамерного кардиовертера-дефи-

брилятора (ИКД). Несмотря на регулярный прием назначенной многокомпонентной терапии СН в виде бета-адреноблокаторов (БАБ), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), петлевых диуретиков у пациента отмечаются ежегодные декомпенсации явлений СН, требующие госпитализации. Учитывая выраженную степень НМЛЖ, тромбоз верхушки ЛЖ в анамнезе, наличие систолической дисфункции, с целью профилактики тромбоэмболических осложнений пациенту были назначены антагонисты витамина К, на фоне чего признаков повторного внутрисердечного тромбоза по данным ЭхоКГ в динамике не отмечалось.

Отец пробанда 57 лет, в 35 лет при плановом обследовании верифицирована ГКМП. Тогда же отмечал редкие перебои в работе сердца. Медикамен-

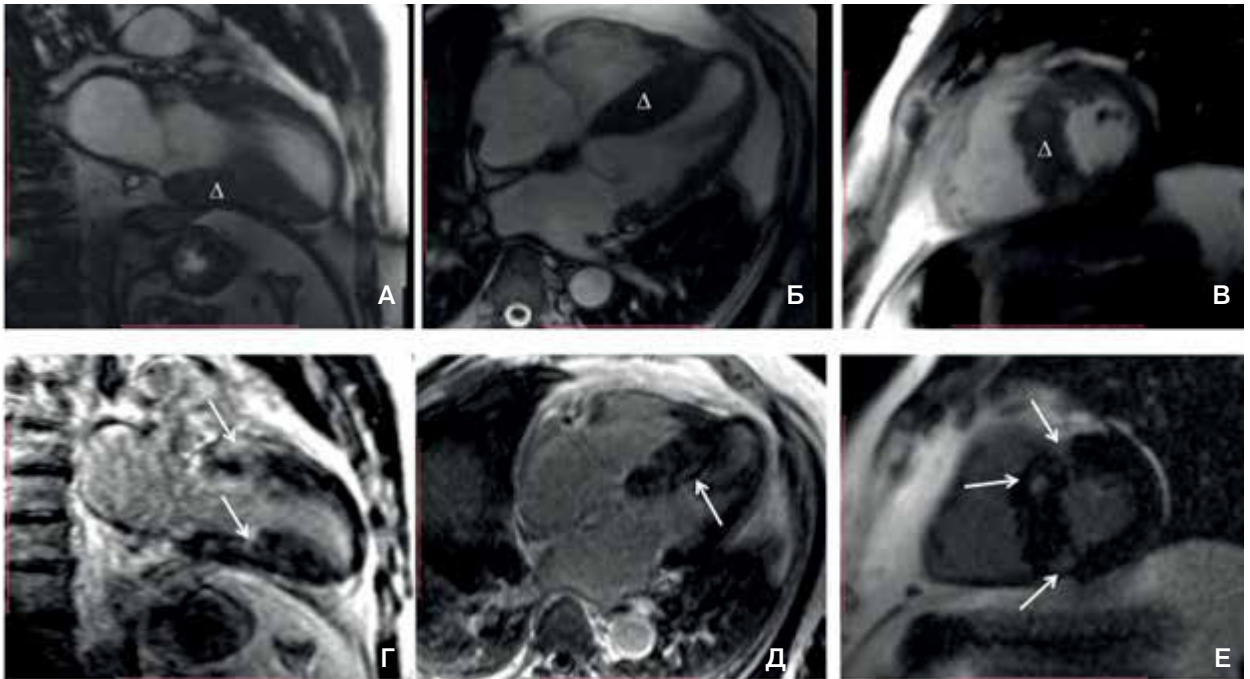


Рис. 3. (А-В) МРТ сердца отца пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, Б — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось, (Г-Е) — отсроченное контрастирование.

Примечание: Δ — асимметричная гипертрофия миокарда МЖП и нижней стенки ЛЖ, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Стрелки указывают на интрамиокардиальные очаги контрастирования (некоронарогенной природы) в гипертрофированных сегментах миокарда.

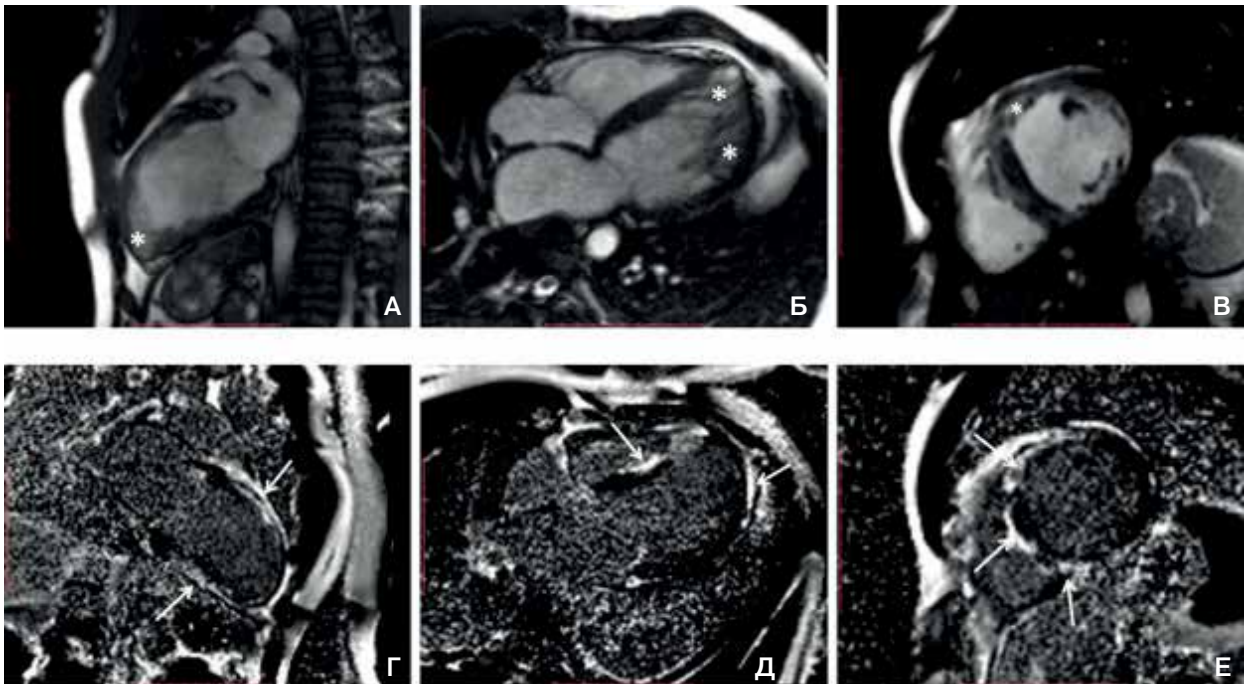


Рис. 4. (А-В) МРТ сердца брата пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, Б — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось.

Примечание: * — слой НМ (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Стрелки указывают на протяженные участки субэпикардального и интрамиокардиального контрастирования (некоронарогенной природы) в средних перегородочных, переднем и нижнем сегментах.

тозная терапия не назначалась. С 50 лет стал отмечать появление одышки с постепенным снижением переносимости нагрузки. В 54 года в связи с болезнью сына был обследован в клинике центра. По данным

ЭхоКГ сократимость не нарушена, асимметричная гипертрофия ЛЖ, фиброзные изменения МЖП, умеренно выраженный слой НМЛЖ в области верхушки, боковой стенки, синдром НМ. “Ложные” хорды ЛЖ,

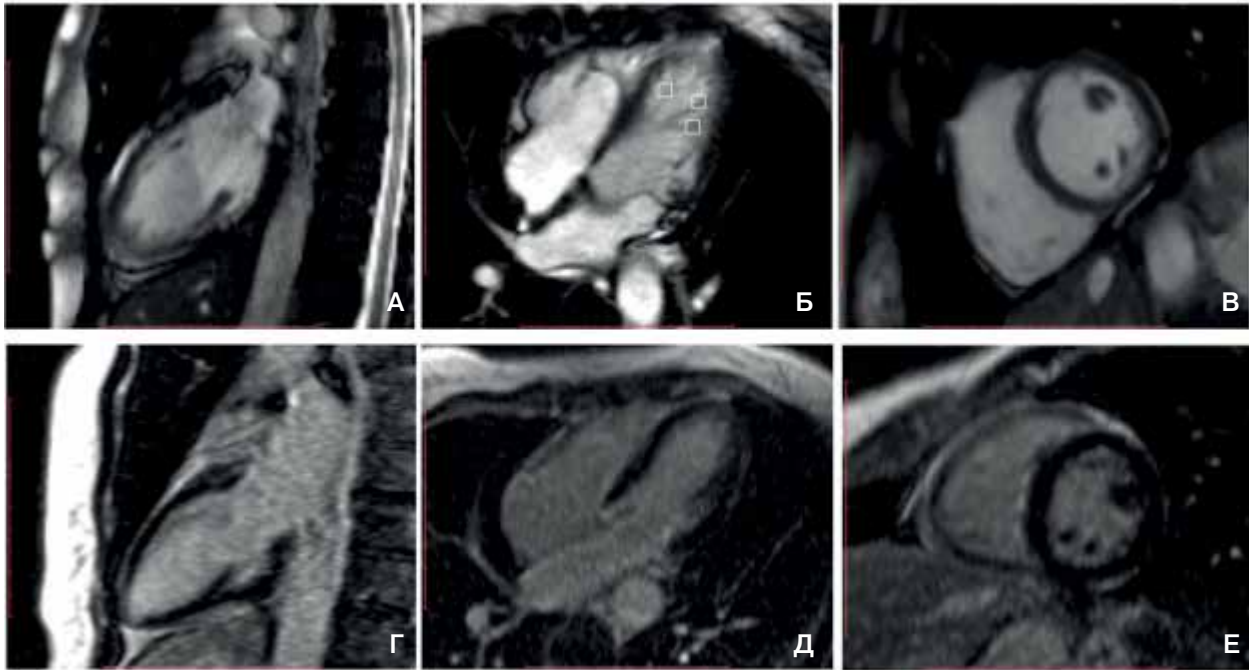


Рис. 5. (А-В) МРТ сердца матери пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, Б — длинная ось 4-камерная проекция, в — короткая ось, (Г-Е) — отсроченное контрастирование.

Примечание: □ — дополнительные хорды в полости ЛЖ, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участков интрамиокардиального контрастирования не выявлено.

ФВ — 69%. По данным ХМ-ЭКГ на синусовом ритме нарушения проводимости сердца: атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени, переходящая АВ-блокада II степени с 16 паузами максимально до 4 сек, 1542 желудочковых экстрасистол, 5 эпизодов ЖТ максимально из 6 комплексов. Выполнена МРТ сердца с контрастированием (рис. 3), в результате которой были выявлены асимметричная необструктивная форма ГКМП с поражением обоих желудочков, интрамиокардиальный фиброз, ФВ — 74%. Индексированная масса НМ составляла 10 г/м^2 . Застойных явлений СН по большому кругу кровообращения не отмечалось, однако уровень мозгового натрийуретического пропептида составил 833 пг/мл при норме 125 пг/мл . Учитывая высокий риск ВСС, с целью первичной профилактики ВСС была выполнена имплантация двухкамерного ИКД. После выписки из стационара регулярно принимает БАБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), АМКР, петлевые диуретики, на фоне чего явления СН компенсированы, устойчивые пароксизмы ЖТ не регистрировались.

Брат пробанда 36 лет, в детстве одновременно с братом наблюдался по поводу ГКМП. Медикаментозные препараты не принимал, в дальнейшем не обследовался. В связи с болезнью брата был обследован в клинике центра. По данным ХМ-ЭКГ редкая желудочковая экстрасистолия, пробежек ЖТ не было. По данным ЭхоКГ дилатация левых отделов сердца.

КДР — $6,4 \text{ см}$, ФВ — 48%, ТМЖП — 20 мм , признаки НМ в области верхушки, боковой и задней стенок ЛЖ (критерии Chin, Jenni, Stollberger). Рекомендованную терапию в виде БАБ, иАПФ, АМКР не принимал. При проведении МРТ сердца с контрастированием (рис. 4) через 18 мес. от момента проведения ЭхоКГ: гипертрофия миокарда МЖП до 14 мм , признаки НМ в области верхушки, передней, боковой и задней стенок ЛЖ. Толщина компактного слоя в этих сегментах составляла на уровне верхушки: 5 мм , некомпактного — 24 мм , на среднем уровне 6 мм и 12 мм , соответственно. Индексированная масса НМ 24 г/м^2 , что составляет 22% от массы миокарда ЛЖ. ФВ ЛЖ — 35%. Изменения фиброзного характера в МЖП, в переднем, нижнем и верхушечных сегментах ЛЖ. Повторно была рекомендована терапия СН в виде БАБ, иАПФ, АМКР, а также, учитывая наличие систолической дисфункции и выраженной степени НМЛЖ, терапия антагонистами витамина К. Рекомендованную терапию пациент не принимал, на фоне чего в дальнейшем развилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии как возможное тромбоэмболическое осложнение при НМЛЖ.

Мать пробанда, 57 лет, обследована в рамках семейного скрининга НМЛЖ. По данным ЭхоКГ: камеры сердца не расширены, систолическая функция ЛЖ сохранена, при этом в области верхушки

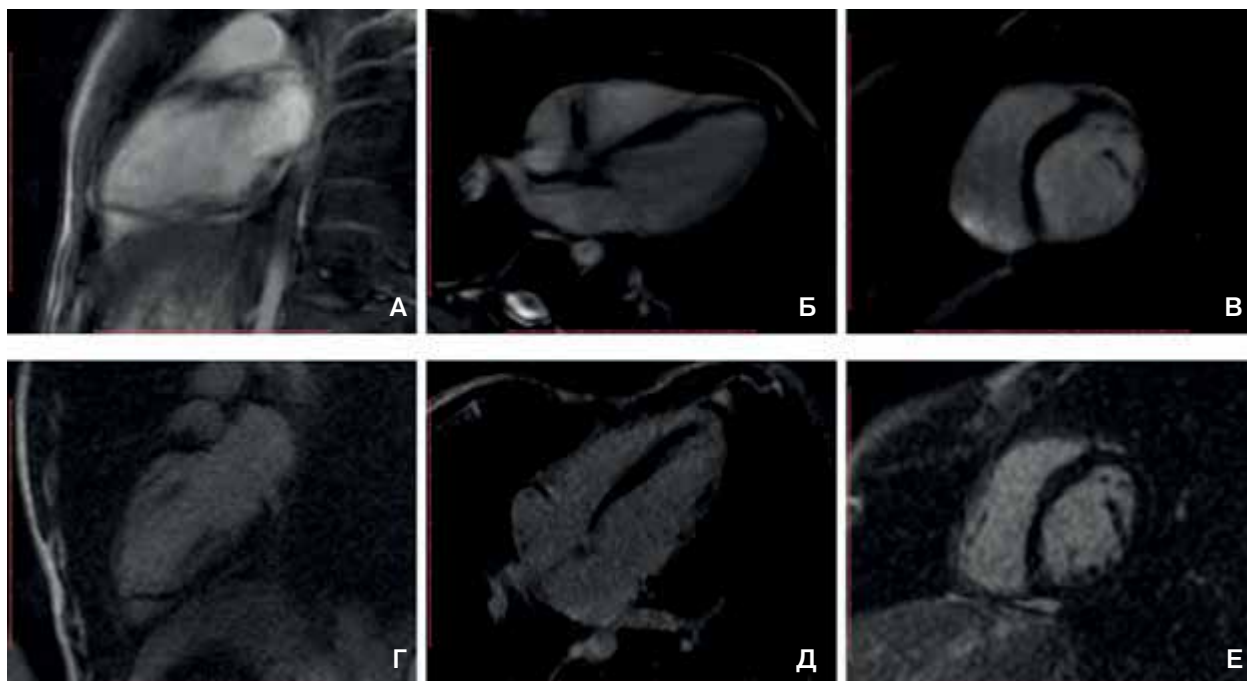


Рис. 6. (А-В) МРТ сердца дочери пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, Б — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось, камеры сердца в размерах не увеличены, гипертрофии миокарда нет, сократимость не снижена, (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участков интрамиокардиального контрастирования не выявлено.

и боковой стенки ЛЖ отмечалась повышенная трабекулярность ЛЖ, соответствующая критериям НМ (Stollberger), что потребовало проведения МРТ сердца, в результате которого данных за НМЛЖ не получено (рис. 5), визуализировалось значительное количество дополнительных ложных хорд в полости ЛЖ.

Дочь пробанда, 11 лет. Было проведено кардиологическое скрининговое обследование. По данным ЭхоКГ камеры сердца не расширены, признаков гипертрофии миокарда МЖП нет, отмечается повышенная трабекулярность в области верхушки ЛЖ. По данным МРТ сердца повышенная трабекулярность ЛЖ, без критериев НМЛЖ (рис. 6).

Генетический анализ. У пробанда был выявлен гетерозиготный вариант rs397516037 в 33 экзоне гена *MYBPC3* (hg19:chr11:47353740) NM_000256.3:c.3697C>T, который привел к стоп-кодону NP_000247.2:p.Gln1233Ter. Этот вариант был выявлен у пробанда II-2, у отца пробанда I-1, брата пробанда II-4, у дочери пробанда III-2 и у племянника пробанда III-3. Не было выявлено у матери пробанда I-2, у сына пробанда III-1 и у второго племянника пробанда III-4.

Обсуждение

C-MYBPC3 (сердечный миозин-связывающий белок) расположен поперечно в саркомерных а-полозах и связывает тяжелую цепь миозина в толстых нитях и титин в эластичных нитях, что затем, вероятно, приводит к сокращению [4]. Previs MJ, et al.

обнаружили, что C-MYBPC3 замедляет генерацию движения актомиозина в нативных сердечных толстых нитях. Этот механический эффект был локализован там, где C-MYBPC3 находится внутри толстой нити (в C-зонах) и модулировался фосфорилированием и сайт-специфической протеолитической деградацией. Из чего был сделан вывод, что C-MYBPC3 следует рассматривать в составе трехстороннего комплекса с актином и миозином, который, в свою очередь, обеспечивает правильное и точное сокращение сердечной мышцы [5].

Мутация в гене *MYBPC3* впервые была описана у пациентов с ГКМП в 1995г [6]. В дальнейшем мутации в данном гене были также описаны при ДКМП и НМЛЖ [7, 8].

В 2017г была опубликована работа Sedaghat-Namedani F, et al., в которой было продемонстрировано наличие мутации в гене *MYBPC3* в большой семье из нескольких поколений с диагностированным НМЛЖ [9]. Также авторы задались вопросом, как разные аллели в одном и том же гене могут приводить к существенно различным фенотипам заболевания. Так был выявлен патогенный вариант в гене *MYH7*, который был описан при развитии ГКМП, однако фенотип у пробанда в данном исследовании был НМЛЖ. В исследовании Richard, et al. было обследовано 95 пациентов с НМЛЖ и им было проведено экзомное секвенирование, по результатам которого возможные генетические причины были найдены в 50% случаях и мутация в гене *MYBPC3* была

Таблица 2

Параметры МРТ-исследования сердца

№	КДО, мл/м ²	ФВ ЛЖ, %	Grothoff				Jacquier, %	Petersen
			Индекс массы НМ, г/м ²	Отношение массы НМ к общей массе миокарда, %	Отношение некомпактного и компактного слоев ≥3:1 в одном сегменте 1-3, 7-16	Отношение некомпактного и компактного слоев ≥2:1 в 4-6 сегмент		
I-1	55	74	10	12	-	-	12	-
I-2	61	60	6	12	-	-	12	-
II-2	100	48	20	20	+	-	20	+
II-4	123	35	24	22	+	+	22	+
III-2	73	57	14	20	-	-	20	-

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, НМ — некомпактный миокард, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3

Результаты МРТ-исследования сердца по сегментам

№	Соотношение некомпактного и компактного слоев по сегментам																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
I-1	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,9	0,8	0,0	0,0	0,0	1,9	0,9	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0
I-2	1,5	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	2,4	0,0	0,0	2,3	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	0,0
II-2	1,4	2,3	0,0	1,0	1,0	1,2	2,5	0,7	1,5	2,0	2,2	3,0	1,1	0,0	0,8	1,6	2,8
II-4	2,7	1,0	0,0	2,1	1,3	2,0	3,7	0,0	0,0	1,4	2,9	3,8	3,6	0,0	3,4	1,1	3,3
III-2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0	0,0

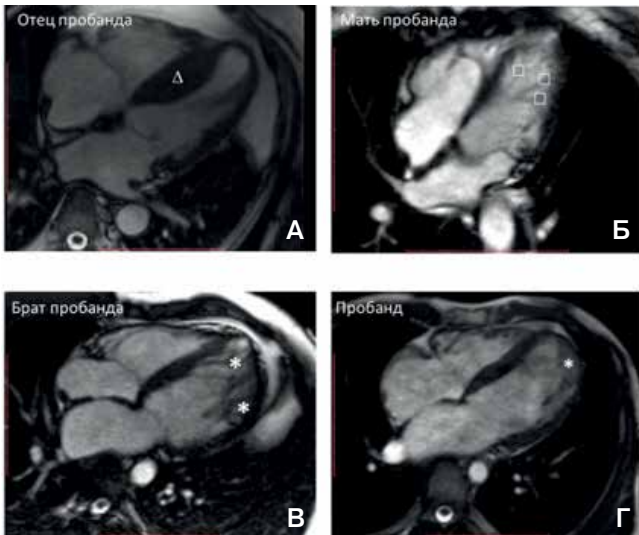


Рис. 7. (А-Г) МРТ сердца в кино-режиме, SSFP-последовательность, длинная ось 4-камерная проекция.

Примечание: Δ — гипертрофированные сегменты миокарда, ☆ — некомпактный слой миокарда, □ — дополнительные хорды в полости ЛЖ.

выявлена всего в 4% случаях [10], однако варианты ремоделирования миокарда в данной группе пациентов не указаны.

В исследовании Waning JI, et al. в 2019г были проанализированы данные 172 исследований и проведена корреляция генотипов и фенотипов НМЛЖ [11].

И варианты в генах *MYBPC3* и *TTN* были ассоциированы с развитием сердечных событий и имели более плохой прогноз. Также в 2019г этим же коллективом авторов были представлены данные работы, посвященной семейным случаям НМЛЖ [12]. Все пациенты были разделены на 4 типа НМЛЖ: дилатационный (ДТ), гипертрофический (ГТ), изолированный НМ, сочетание ДТ+ГТ. Сравнительный анализ типов ремоделирования при НМЛЖ продемонстрировал, что ГТ имел более благоприятный прогноз по сравнению с сочетанием ГТ+ДТ и ДТ. Важно отметить, что наличие мутации в гене *MYBPC3* усугубляло течение заболевания и также приводило к плохому прогнозу.

Представленный в данной статье случай семейной формы НМЛЖ является подтверждением описанных выше фактов фенотипической гетерогенности ремоделирования миокарда при наличии мутации в гене *MYBPC3*, а также более неблагоприятного прогноза у пациентов с признаками дилатации ЛЖ.

В одной семье мы видим у отца пробанда ГКМП без признаков обструкции, у пробанда и его родного брата гипертрофию МЖП и признаки НМЛЖ (сочетание ДТ+ГТ), при этом у дочери пробанда повышенная трабекулярность без критериев НМЛЖ, ГКМП и дилатации полости ЛЖ (рис. 7). Наиболее выраженная степень НМЛЖ у брата пробанда: 3 критерия НМЛЖ Grothoff, индексированная масса НМЛЖ 24 г/м², при этом критерий Grothoff относи-

тельной массы НМЛЖ у обоих братьев несколько ниже порогового значения (25%) за счет наличия выраженной гипертрофии МЖП (табл. 2). Кроме того, у брата пробанда количество сегментов с НМЛЖ значимо больше, чем у самого пробанда (табл. 3). Также обращает на себя внимание наличие у отца и братьев массивного фиброза миокарда как возможной причины ЖТ, при этом у брата пробанда фиброз присутствует практически во всех сегментах ЛЖ (рис. 4). Течение заболевания у братьев с НМЛЖ (ДТ+ГТ) значительно тяжелее, чем у отца с ГКМП как по возрасту дебюта клинических проявлений, так и по степени осложнений. У пробанда имеет место прогрессирующая СН с высоким риском ВСС, а у брата пробанда тяжелые последствия перенесенного ОНМК как элемент тромбоэмболических осложнений при НМЛЖ. Стоит отметить, что брат пробанда отказывался от приема терапии СН и антикоагулянтов.

Несмотря на отсутствие клинических проявлений, в пристальном внимании и динамическом наблюдении нуждается 11-летняя дочь пробанда, поскольку

наличие незначительно выраженных в настоящее время морфологических изменений в миокарде, а также мутации в гене *MYBPC3*, возможно приведет к формированию патологических изменений в миокарде (фиброз, гипертрофия МЖП).

Заключение

Фенотипическая гетерогенность мутаций в генах, ассоциированных с развитием кардиомиопатий как в виде проявления ГКМП, ДКМП и НМЛЖ у членов одной семьи, так и в виде сочетания различных типов ремоделирования миокарда при НМЛЖ (ДТ, ГТ, изолированный НМ), размывает границы между патогенетическими и этиологическими аспектами генетически детерминированных кардиомиопатий, а также ставит вопрос о самостоятельности НМЛЖ как отдельной нозологии. При этом наличие НМЛЖ, несомненно, требует дополнительных мер терапии и профилактики.

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

Литература/References

1. Myasnikov RP, Shcherbakova NV, Kulikova OV, 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):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):9-16. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-9-16.
2. Petersen SE, Selvanayagam JB, 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.
3. 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. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
4. Luther PK, Winkler H, Taylor K, et al. Direct visualization of myosin-binding protein C bridging myosin and actin filaments in intact muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(28):11423-8. doi:10.1073/pnas.1103216108.
5. Previs MJ, Beck Previs S, Gulick J, et al. Molecular mechanics of cardiac myosin-binding protein C in native thick filaments. *Science*. 2012;337(6099):1215-8. doi:10.1126/science.1223602.
6. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Genetics*. 1995;11(4):434-7. doi:10.1038/ng1295-434.
7. Daehmlow S, Erdmann J, Knueppel T, et al. Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002;298(1):116-20. doi:10.1016/S0006-291X(02)02374-4.
8. Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2011;4(4):367-74. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.959270.
9. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2017;38(46):3449-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx545.
10. Richard P, Ader F, Roux M, et al. Targeted panel sequencing in adult patients with left ventricular non-compaction reveals a large genetic heterogeneity. *Clinical Genetics*. 2019;95(3):356-67. doi:10.1111/cge.13484.
11. van Waning JI, Moesker J, Heijnsman D, et al. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Noncompaction Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(23):e012993. doi:10.1161/JAHA.119.012993.
12. van Waning JI, Caliskan K, Michels M, et al. Cardiac Phenotypes, Genetics, and Risks in Familial Noncompaction Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(13):1601-11. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.085.