

**Новый вариант нуклеотидной последовательности гена *PRDM16* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда**

Мясников Р. П.<sup>1</sup>, Букаева А. А.<sup>2</sup>, Куликова О. В.<sup>1</sup>, Ершова А. И.<sup>1</sup>, Петухова А. В.<sup>2</sup>, Зотова Е. Д.<sup>2</sup>, Мешков А. Н.<sup>1</sup>, Мершина Е. А.<sup>3</sup>, Киселева А. В.<sup>1</sup>, Дивашук М. Г.<sup>1,4</sup>, Пилюс П. С.<sup>3</sup>, Харлап М. С.<sup>1</sup>, Микова В. М.<sup>2</sup>, Корецкий С. Н.<sup>1</sup>, Гандаева Л. А.<sup>5</sup>, Сеницын В. Е.<sup>3</sup>, Басаргина Е. Н.<sup>5,6</sup>, Бойцов С. А.<sup>7</sup>, Снигирь Е. А.<sup>2</sup>, Акиншина А. И.<sup>2</sup>, Каштанова Д. А.<sup>2</sup>, Макаров В. В.<sup>2</sup>, Юдин В. С.<sup>2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

В статье представлены результаты клинического, инструментального и молекулярно-генетического исследований трех поколений семьи с диагностированным некомпактным миокардом левого желудочка (НМЛЖ) и различными фенотипическими проявлениями заболевания (изолированный, гипертрофический и дилатационный тип НМЛЖ). В результате молекулярно-генетического исследования у всех членов семьи с фенотипом НМЛЖ была выявлена ранее не описанная однонуклеотидная делеция в гене *PRDM16*, приводящая к сдвигу рамки считывания в 9 экзоне и образованию преждевременного стоп-кодона. Данный ген кодирует транскрипционный фактор, ответственный за подавление экспрессии генов, участвующих в эмбриональном развитии, после рождения. Несмотря на наличие ранее проведенных работ, показывающих связь гена *PRDM16* с развитием НМЛЖ, в настоящее время данных недостаточно, чтобы с уверенностью утверждать о патогенности выявленного варианта. Однако сегрегация варианта с симптомами в трех поколениях семьи свидетельствует в пользу связи выявленного варианта с развитием НМЛЖ. По мере накопления информации об изменениях в *PRDM16* у пациентов с кардиомиопатиями возможно изменение статуса этого гена и уточнение его вклада в спектр причин первичных заболеваний сердца.

**Ключевые слова:** некомпактный миокард, секвенирование, фенотип, *PRDM16*.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ ЦСП ФМБА России), Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; <sup>4</sup>Курчатовский геномный центр, Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии, Москва; <sup>5</sup>ФГАУ Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей Минздрава России, Москва; <sup>6</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>7</sup>ФГБУ 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, Букаева А. А. — аналитик II категории отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью, ORCID: 0000-0002-5932-1744, Куликова О. В.\* — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Ершова А. И. — в.н.с., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Петухова А. В. — аналитик отдела медицинской геномики, ORCID: 0000-0002-4248-4491, Зотова Е. Д. — аналитик отдела медицинской геномики, ORCID: 0000-0001-5267-1832, 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 ФФМ, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лабора-

тории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Дивашук М. Г. — к.б.н., программист лаборатории молекулярной генетики; руководитель, ORCID: 0000-0001-6221-3659, 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, Микова В. М. — аналитик отдела медицинской геномики, ORCID: нет, Корецкий С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Гандаева Л. А. — к.м.н., с.н.с., врач детский кардиолог, ORCID: 0000-0003-0890-7849, Сеницын В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой диагностики, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Басаргина Е. Н. — г.н.с., д.м.н., профессор, зав. отделением кардиологии; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н. Ф. Филатова, ORCID: 0000-0002-0144-2885, Бойцов С. А. — академик РАН, д.м.н., профессор, Генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Снигирь Е. А. — аналитик I категории отдела медицинской геномики, ORCID: нет, Акиншина А. И. — аналитик II категории отдела медицинской геномики, ORCID: нет, Каштанова Д. А. — аналитик II категории отдела медицинской геномики, ORCID: нет, Макаров В. В. — к.б.н., начальник отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью, ORCID: нет, Юдин В. С. — к.б.н., начальник отдела медицинской геномики, ORCID: нет, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

АД — артериальное давление, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДР — конечный диастолический размер, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, СН — сердечная недостаточность, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, NGS — высокопроизводительное секвенирование.

**Рукопись получена** 27.01.2021

**Рецензия получена** 14.03.2021

**Принята к публикации** 19.03.2021



**Для цитирования:** Мясников Р. П., Букаева А. А., Куликова О. В., Ершова А. И., Петухова А. В., Зотова Е. Д., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Киселева А. В., Дивашук М. Г., Пилюс П. С., Харлап М. С., Микова В. М., Корецкий С. Н., Гандаева Л. А., Сеницын В. Е., Басаргина Е. Н., Бойцов С. А., Снигирь Е. А., Акиншина А. И., Каштанова Д. А., Макаров В. В., Юдин В. С., Драпкина О. М. Новый вариант нуклеотидной последовательности гена *PRDM16* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4315. doi:10.15829/1560-4071-2021-4315

## New variant of *PRDM16* gene nucleotide sequence in a family with various phenotypic manifestations of the non-compacted myocardium

Myasnikov R. P.<sup>1</sup>, Bukaeva A. A.<sup>2</sup>, Kulikova O. V.<sup>1</sup>, Ershova A. I.<sup>1</sup>, Petukhova A. V.<sup>2</sup>, Zotova E. D.<sup>2</sup>, Meshkov A. N.<sup>1</sup>, Mershina E. A.<sup>3</sup>, Kiseleva A. V.<sup>1</sup>, Divashuk M. G.<sup>1,4</sup>, Pilyus P. S.<sup>3</sup>, Kharlap M. S.<sup>1</sup>, Mikova V. M.<sup>2</sup>, Koretsky S. N.<sup>1</sup>, Gandaeva L. A.<sup>5</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>3</sup>, Basargina E. N.<sup>5,6</sup>, Boytsov S. A.<sup>7</sup>, Snigir E. A.<sup>2</sup>, Akinshina A. I.<sup>2</sup>, Kashtanova D. A.<sup>2</sup>, Makarov V. V.<sup>2</sup>, Yudin V. S.<sup>2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

The article presents the examination of three generations of a family with diagnosed left ventricular noncompaction (LVNC) and various phenotypic manifestations of the disease (isolated, hypertrophic and dilated type of LVNC). As a result of a molecular genetics tests, a previously undescribed single nucleotide deletion in the *PRDM16* gene was revealed in all family members with the LVNC phenotype, leading to a frameshift mutation in exon 9 and the formation of a premature termination codon. This gene encodes a transcription factor responsible for after-birth suppressing the expression of genes involved in prenatal and postnatal development. Despite the presence of previous studies showing the relationship of the *PRDM16* gene with LVNC development, currently there are insufficient data to prove the pathogenicity of the identified variant. However, the segregation of the symptomatic variant in three generations supports the association of the identified variant with LVNC. With the accumulation of information about changes in *PRDM16* in patients with cardiomyopathies, it is possible to change the status of this gene and clarify its contribution to primary heart diseases.

**Keywords:** non-compacted myocardium, sequencing, phenotype, *PRDM16*.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow; <sup>3</sup>Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>4</sup>All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow; <sup>5</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow; <sup>6</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow; <sup>7</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Bukaeva A. A. ORCID: 0000-0002-5932-1744, Kulikova O. V.\* ORCID: 0000-0002-3138-054X, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Petukhova A. V. ORCID: 0000-0002-4248-4491, Zotova E. D. ORCID: 0000-0001-5267-1832, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Divashuk M. G. ORCID: 0000-0001-6221-3659, Pilyus P. S. ORCID: 0000-0001-7802-2734, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Mikova V. M. ORCID: none, Koretsky S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Gandaeva L. A. ORCID: 0000-0003-0890-7849, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Basargina E. N. ORCID: 0000-0002-0144-2885, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Snigir E. A. ORCID: none, Akinshina A. I. ORCID: none, Kashtanova D. A. ORCID: none, Makarov V. V. ORCID: none, Yudin V. S. ORCID: none, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
olgakulikova2014@mail.ru

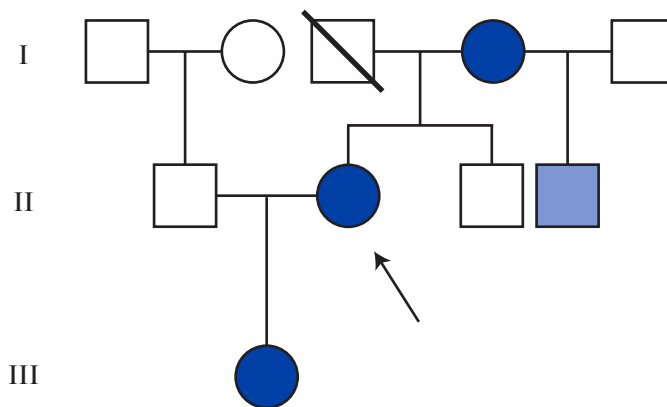
**Received:** 27.01.2021 **Revision Received:** 14.03.2021 **Accepted:** 19.03.2021

**For citation:** Myasnikov R. P., Bukaeva A. A., Kulikova O. V., Ershova A. I., Petukhova A. V., Zotova E. D., Meshkov A. N., Mershina E. A., Kiseleva A. V., Divashuk M. G., Pilyus P. S., Kharlap M. S., Mikova V. M., Koretsky S. N., Gandaeva L. A., Sinitsyn V. E., Basargina E. N., Boytsov S. A., Snigir E. A., Akinshina A. I., Kashtanova D. A., Makarov V. V., Yudin V. S., Drapkina O. M. New variant of *PRDM16* gene nucleotide sequence in a family with various phenotypic manifestations of the non-compacted myocardium. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4315. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4315

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — редкая патология, характеризующаяся аномальным строением миокарда с выраженным некомпактным слоем и повышенной трабекулярностью [1]. В последние годы в связи с улучшением методов визуализации частота обнаружения НМЛЖ существенно возрастает, однако наряду с этим растет и сложность корректной клинической интерпретации данного феномена. Спектр состояний, при которых регистрируется НМЛЖ, варьируется от первичных кардиомиопатий (КМП) и других врожденных заболеваний, ведущих к тяжелой сердечной недостаточности (СН) и требующих радикального лечения, до случайных находок у людей, не предъявляющих жалоб (к примеру, спортсменов и беременных женщин) [2]. В связи с этим оценка морбидности НМЛЖ, определение его роли в развитии сердечной декомпенсации и прогноз заболевания в каждом конкретном случае возможны только после комплексного анализа клинической картины, семейного и генетического анамнеза [3, 4].

По актуальным оценкам, не менее половины случаев НМЛЖ имеют наследственную природу; примерно в 30% случаев удается обнаружить патогенный

или потенциально патогенный генетический вариант методами ДНК-диагностики [1]. Генетическая детерминированность, т.е. наличие у пациента генетических вариантов, опосредующих развитие НМЛЖ, классифицируется как независимый фактор риска фатальных сердечно-сосудистых событий и неблагоприятного прогноза КМП [2]. В связи с этим пациентам с установленным диагнозом НМЛЖ рекомендовано генетическое тестирование [5]. К настоящему моменту не менее 80 генов ассоциированы с развитием НМЛЖ, и этот список расширяется по мере накопления данных высокопроизводительного секвенирования (NGS). Хотя существенная доля выявляемых у пациентов с НМЛЖ вариантов приходится на гены саркомерных белков миокарда, связанные также с развитием различных типов первичных КМП (в частности, *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*), общий спектр генетических находок при НМЛЖ намного шире и включает большое количество вариантов в генах, кодирующих разнообразные факторы клеточного развития и дифференцировки, в т.ч. факторы эмбриогенеза миокарда и пр. Эти данные подкрепляют гипотезу об эмбриональном происхождении НМЛЖ, однако для уточнения роли таких генов



I-1	Нет данных
I-2	Нет данных
I-3	Умер в 35 лет внезапно, злоупотреблял алкоголем
I-4	58 лет, артериальная гипертония, кардиомиопатия, гипертрофический тип
I-5	58 лет, не обследован
II-1	33 года, нет данных
II-2	Пробанд 33 года, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца
II-3	38 лет, здоров
II-4	25 лет, повышенная трабекулярность левого желудочка
III-1	4 года, кардиомиопатия, сердечная недостаточность

Рис. 1. Родословная.

и повышения доказательности их связи с развитием НМЛЖ необходимо больше данных о корреляциях “генотип-фенотип”.

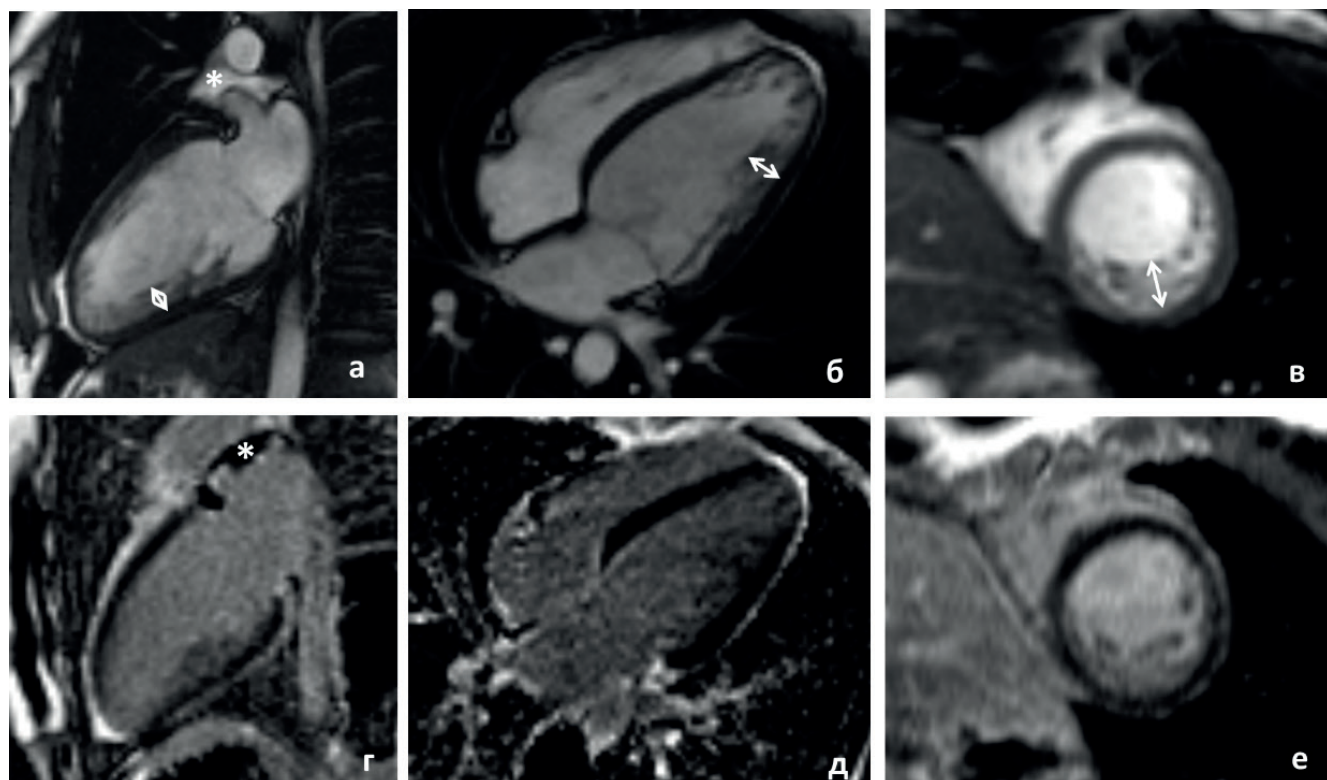
В данной статье представлена семья с различными фенотипическими проявлениями НМЛЖ при наличии одного и того же варианта в гене, кодирующем транскрипционный фактор, ответственный за подавление экспрессии генов, участвующих в эмбриональном развитии, после рождения (рис. 1).

**Описание клинического случая**

Пробанд — женщина 33 лет, наблюдающаяся у кардиолога в ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России. Телосложение — нормостеническое.

В 27 лет во время первой беременности стали беспокоить перебои в работе сердца. В дальнейшем появилось ощущение нехватки воздуха, головокружение. В октябре 2015г проходила обследование в ФГБУ НМИЦ ТПМ. В анализах крови все стандартно исследуемые показатели были в пределах нормальных значений. При суточном мониторингировании электрокардиограммы по Холтеру (ХМ-ЭКГ) была выявлена редкая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС). При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено: конечный диастолический размер (КДР) 5,2 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) 0,8 см, фракция

выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 47%, признаки НМЛЖ в области верхушки и боковой стенки (критерии Chin, Stollberger, Jenni). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием (рис. 2) зарегистрирована магнитно-резонансная картина синдрома некомпактного миокарда без дилатации полостей, ФВ 45%. Были назначены бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. После госпитализации пациентка чувствовала себя удовлетворительно, препараты постоянно не принимала. Ухудшение состояния с весны 2017г, когда возобновились перебои в работе сердца, появилась слабость. По данным ХМ-ЭКГ на фоне биспролола 2,5 мг/сут., выявлен синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 46-78-144 в мин, 6640 одиночных ЖЭС, 10638 бигеминий, 40 парных ЖЭС, паузы не зарегистрированы. По данным ЭхоКГ, КДР 5,3 см, ТМЖП 0,8 см, ФВ 38%, диастолическая дисфункция 2 типа, признаки НМЛЖ в области верхушки и боковой стенки (критерии Chin, Jenni, Stollberger [6-8]). На фоне коррекции терапии: увеличения дозы биспролола, добавления спиронолактона и периндоприла, состояние пациентки стабилизировалось. При ежегодном динамическом наблюдении, по дан-



**Рис. 2.** МРТ сердца пробанда (II-2). (а-в) кино-режим, SSFP-последовательность:

а — длинная ось 2-х камерная проекция, б — длинная ось 4-х камерная проекция, в — короткая ось, (г-е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участки интрамиокардиального фиброза, рубцового и поствоспалительного поражения миокарда отсутствуют.

**Примечания:** стрелками указано повышение трабекулярности миокарда ЛЖ в средних боковых и нижнем сегментах; толщина некомпактного слоя 12-15 мм при толщине компактного 5 мм;

\* — небольшое количество свободной жидкости в верхнем завороте перикарда.

ным ЭхоКГ, сохраняются нормальные размеры камер сердца и ФВ 45%.

Диагноз НМЛЖ пробанду был установлен на основании ЭхоКГ критериев некомпактного миокарда [9] и был подтвержден на основании МРТ критериев (Jacquier и Petersen) [10, 11].

#### Фенотипический каскадный скрининг

Родословная и клинические данные о родственниках пробанда представлены на рисунке 1 и в таблице 1.

Родному брату пробанда 38 лет был проведен кардиологический скрининг, по результатам которого данных за наличие НМЛЖ не получено.

Сводному брату пробанда по материнской линии 25 лет, нормального телосложения (рост 160 см, вес 60 кг), было проведено комплексное кардиологическое обследование. В стандартных анализах все показатели в пределах нормальных значений. По данным ЭхоКГ, КДР 4,9 см, ТМЖП 1,0 см, ФВ 53%, признаки синдрома некомпактного миокарда в области верхушки, боковой и задней стенок (критерий Stollberger). По данным МРТ сердца (рис. 3), камеры сердца не расширены, сократимость миокарда ЛЖ не снижена, участков фиброза, рубцового и поствоспалительного поражения миокарда не выявлено, строение миокарда обычное, несколько повышена

**Таблица 1**

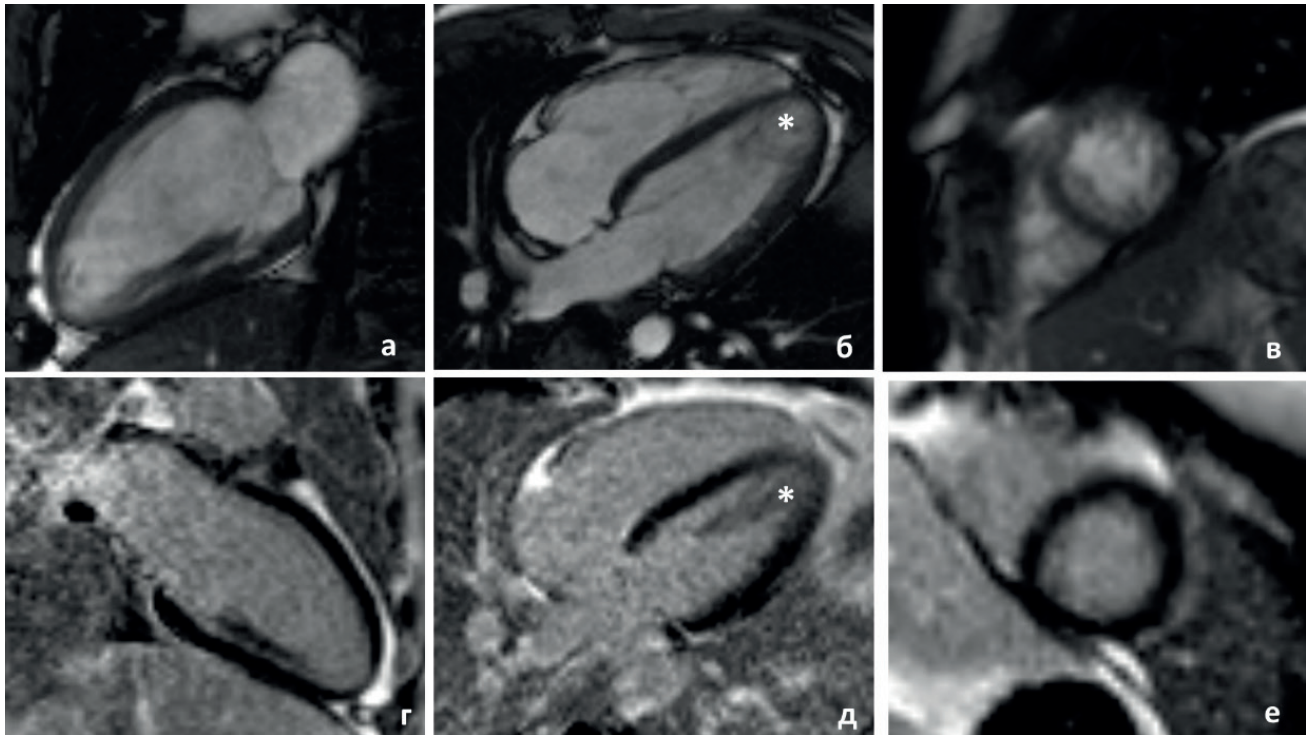
#### Клинические данные

Пациенты/симптомы	I-4	II-2	II-4	III-1
Возраст, лет	59	33	25	2
Пол	Ж	Ж	М	Ж
Рост, см	162	167	160	
Вес, кг	74	67	60	
ЭхоКГ (НМЛЖ)	+	+	+	+
МРТ (критерии НМЛЖ)	+	+	-	Не проводилось
НРС и проводимости	+	+	-	+
ХСН	-	+	-	+
Имплатируемые устройства	-	-	-	-
ФВ	54%	46%	56%	36%
ТЭО	-	-	-	-
Внезапная смерть	-	-	-	-
Нейро-мышечные заболевания	-	-	-	-
ВПС	-	-	-	+

**Сокращения:** ВПС — врожденный порок сердца, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, НРС — нарушения проводимости сердца, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

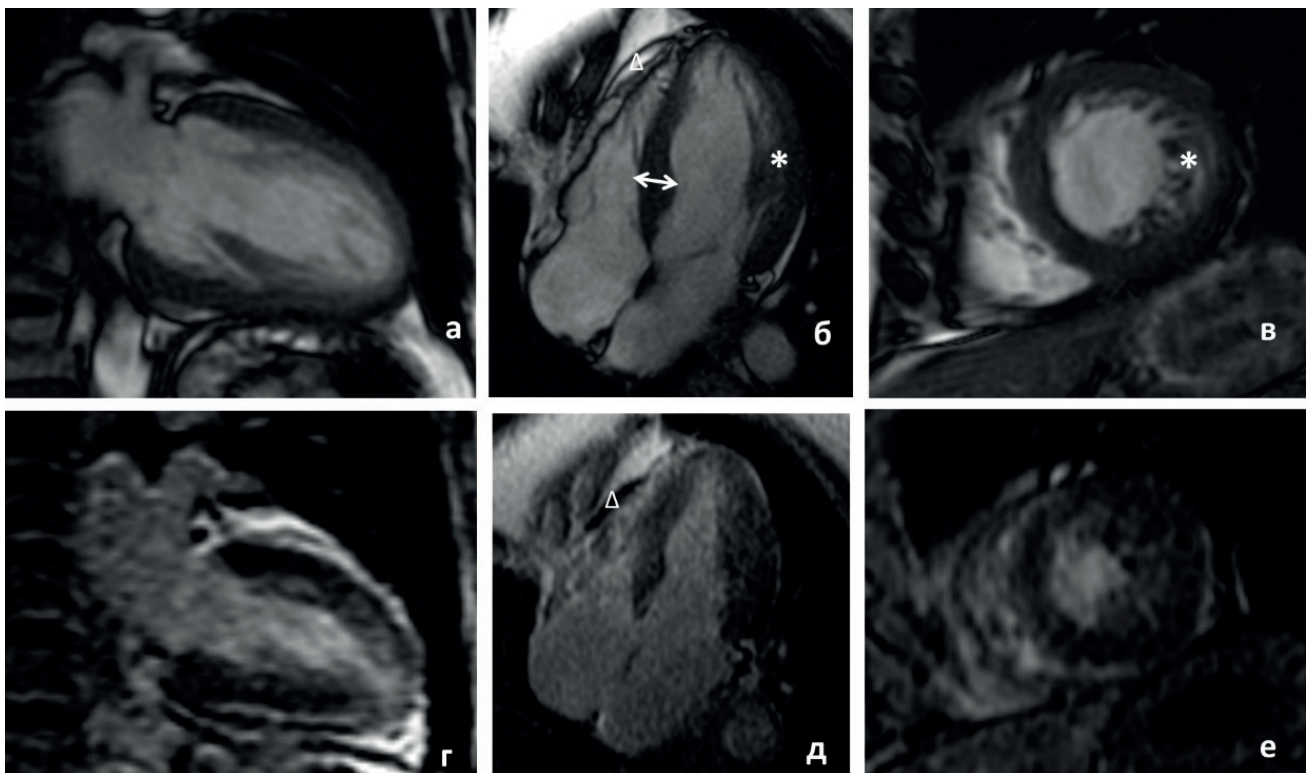
трабекулярность среднего и верхушечного сегментов боковой и задней стенок ЛЖ.

Мать пробанда, 58 лет. Во время третьих родов отмечалось повышение артериального давления (АД)



**Рис. 3.** МРТ сердца сводного брата пробанда (II-4). (а-в) кино-режим, SSFP-последовательность: а — длинная ось 2-х камерная проекция, б — длинная ось 4-х камерная проекция, в — короткая ось, (г-е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участки интрамиокардиального фиброза, рубцового и поствоспалительного поражения миокарда отсутствуют.

**Примечание:** \* — повышенная трабекулярность в области верхушки ЛЖ за счет “рассыпного” строения папиллярных мышц.



**Рис. 4.** МРТ сердца матери пробанда (I-4). (а-в) кино-режим, SSFP-последовательность:

а — длинная ось 2-х камерная проекция, б — длинная ось 4-х камерная проекция, в — короткая ось, (г-е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участки интрамиокардиального фиброза, рубцового и поствоспалительного поражения миокарда отсутствуют.

**Примечания:** стрелками указан гипертрофированный переднеперегородочный сегмент (толщиной 14 мм);

\* — повышение трабекулярности миокарда ЛЖ, в средних боковых сегментах толщина некомпактного слоя составляет 15 мм при толщине компактного слоя 6 мм; Δ — небольшое количество жидкости в полости перикарда со стороны правых отделов.

Таблица 2

## Выраженность некомпактного миокарда, по данным МРТ сердца, у пробанда и его родственников

№	Соотношение нм/к по сегментам																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
I-4	0,0	0,0	0,0	1,8	1,3	2,8	0,8	0,7	0,0	1,6	2,4	2,6	1,6	0,4	1,2	1,4	3,5
II-2	0,0	0,0	0,0	3,9	4,6	2,5	2,3	0,0	0,0	3,1	3,4	3,7	2,1	2,1	3,1	4,1	7,9
II-4	2,2	1,1	0,0	2,3	0,6	3,0	2,6	0,9	0,0	1,4	2,3	2,1	1,1	1,8	1,6	1,8	5,2

Сокращение: нм/к — отношение некомпактного слоя к компактному.

Таблица 3

## Показатели МРТ сердца у пробанда и его родственников

№	КДО индекс мл/м <sup>2</sup>	ФВ ЛЖ %	Grothoff				Jacquier %	Petersen
			Индекс массы НМ г/м <sup>2</sup>	Нм/массе миокарда %	Нм/к ≥3:1 в одном сегменте 1-3, 7-16	Нм/к ≥2:1 в 4-6 сегменте		
I-4	67	54	16	17	-	+	17,00%	+
II-2	68	45	18	18	+	+	18,00%	+
II-4	87	67	11	16	-	+	16,50%	+

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, НМ — некомпактный миокард, Нм/массе миокарда — отношение массы НМ к индексированной массе, Нм/к — отношение некомпактного слоя к компактному, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

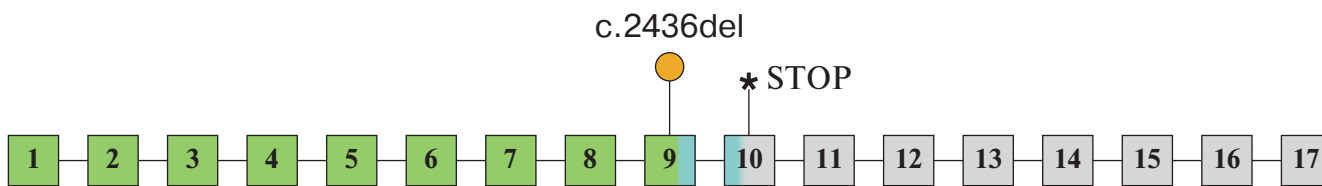
до 160 и 100 мм рт.ст. В дальнейшем не обследовалась, АД не измеряла. С 50 лет при периодическом измерении АД фиксировала цифры 160-180 и 100-110 мм рт.ст., гипотензивные препараты не принимала. Впервые прошла обследование в НМИЦ ТПМ в возрасте 55 лет. По данным ЭхоКГ выявлены признаки некомпактного миокарда, ТМЖП 1,2 см, в выносящем тракте 1,4 см, задняя стенка ЛЖ 1,5 см, КДР 5,4 см, выраженная трабекулярность миокарда ЛЖ, особенно в области заднебоковой стенки ЛЖ. Миокард ЛЖ представляет собой губчатую, ячеистую структуру с межтрабекулярными лакунами, прокрашиваемыми при цветовом доплеровском картировании. Соотношение компактного (6 мм) и некомпактного (18) слоев миокарда в области задней стенки ЛЖ — 3,0 (выраженная степень некомпактности миокарда по критериям Chin, Stollberger, Jenni). На электрокардиограмме синусовый ритм с ЧСС 65 уд./мин, электрическая ось сердца отклонена влево, полная блокада левой ножки пучка Гиса. При МРТ сердца с контрастированием (рис. 4) выявлена асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина базальных переднего и переднеперегородочного сегментов 13-14 мм, толщина других базальных и средних сегментов не превышает 7-9 мм, верхушечных — 4-6 мм), папиллярные мышцы гипертрофированы, толщиной 9-12 мм, отмечается их “рассыпной” тип строения, что приводит к выраженной трабекулярности в области верхушки и по переднебоковой стенке ЛЖ с толщиной некомпактного слоя 10-20 мм при толщине компактного 4-7 мм. Масса некомпактного миокарда составляет 16% от массы компактного миокарда. После проведенного обследования были назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента, бета-адреноблокаторы, которые пациентка принимает нерегулярно. В настоящее время привычное АД 160-170 и 90 мм рт.ст.

Отец пробанда умер внезапно в возрасте 35 лет (злоупотреблял алкоголем).

Дочери пробанда 4 года. Девочка с 3-х месяцев не прибавляла в весе, тогда же появилась одышка, тахипноэ. При плановом осмотре педиатра был заподозрен врожденный порок сердца, в связи чем проходила стационарное лечение: по данным ЭхоКГ ФВ 35%, повышенная трабекулярность ЛЖ, лево-правый сброс в центральной части межпредсердной перегородки размером 3 мм. По данным ультразвукового исследования почек, увеличение обеих почек. Была назначена терапия преднизолоном 5 мг/сут., спиронолактоном 12,5 мг/сут., дигоксидом 0,05 мг/сут. В связи с отсутствием положительной динамики для верификации диагноза была направлена в ФГАУ “НМИЦ ЗД” Минздрава России. По данным ЭхоКГ, выраженная дилатация левых отделов сердца (КДР 3,8, КСР 3,0 см), ФВ 36%, НМЛЖ, открытое овальное окно 1,5 мм. ХМ-ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 80-122-172, парциальный феномен предвозбуждения, единичная ЖЭС. На фоне подобранной терапии состояние улучшилось. Постоянно принимает амиодарон 50 мг/сут., диакарб по схеме, дигоксин 0,02 мг/сут., каптоприл по 2,5 мг 3 раза/сут., фуросемид 3 мг/сут., карведилол по 0,78 мг 2 раза/сут. В настоящее время явления некомпактного миокарда практически купированы. Ребенок развивается соответственно возрасту.

В таблицах 2 и 3 объединены результаты визуализирующих методов обследования пробанда и ее родственников.



**Рис. 5.** Экзонная структура гена *PRDM16*. Корректно считываемая последовательность отмечена зеленым, участок считывания в неправильной рамке — голубым, нечитаемый участок — серым. Желтый маркер отмечает мутацию, звездочка — преждевременный стоп-кодон.

**Примечание:** Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

### Генетический каскадный скрининг

Пробанду и всем родственникам первой степени родства был проведен молекулярно-генетический анализ.

#### Секвенирование полного генома и биоинформатический анализ

ДНК была выделена из образцов цельной крови с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Библиотека WGS была подготовлена с использованием набора Nextera DNA Flex kit (Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя. Средняя глубина покрытия при секвенировании (150 п.н., парные чтения) составила от 30X и более. Чтения были выровнены на референсный геном (GRCh38), а небольшие варианты были найдены с помощью платформы Dragen Bio-IT (Illumina, США) и уточнены с использованием GLnexus [12]. Аннотация проводилась с использованием Ensembl VEP [13]. Для клинической интерпретации были отобраны варианты нуклеотидной последовательности в генах, ассоциированных с развитием НМЛЖ по имеющимся литературным данным, с частотами <0,5% в базе данных gnomAD. Оценка патогенности вариантов проводилась в соответствии с критериями, изложенными в актуальном отечественном руководстве по интерпретации данных NGS [14]. Верификацию находок выполняли путем прямого двунаправленного секвенирования по Сенгеру.

#### Результаты молекулярно-генетического исследования

В результате молекулярно-генетического исследования выявлена ранее не описанная однонуклеотидная делеция в гене *PRDM16*, приводящая к сдвигу рамки считывания в 9 экзоне и образованию преждевременного стоп-кодона (NM\_022114.4: c.2436delT; NP\_071397.3: p.Ala813ProfsTer58) (рис. 5). Вариант подтвержден у пробанда, ее дочери, матери и сводного брата по материнской линии. На основании актуальных критериев патогенности находка классифицирована как патогенный вариант (V класса патогенности). У родного брата пробанда указанный вариант не обнаружен.

### Обсуждение

В данной работе представлена семья с различными фенотипами НМЛЖ. Наиболее тяжелое течение

заболевания отмечается у дочери пробанда, у которой диагностирован дилатационный тип НМЛЖ с тяжелым течением СН. У пробанда выявлен изолированный НМЛЖ с незначительным снижением систолической функции ЛЖ до 46%. В клинической картине преобладают симптомные нарушения ритма сердца в виде частой ЖЭС, без пробежек желудочковой тахикардии. У матери пробанда обращает на себя внимание наличие гипертрофии миокарда на фоне НМЛЖ, что, в свою очередь, может быть обусловлено повышением АД. Учитывая бессимптомное течение, фактическое начало артериальной гипертонии остается неизвестным, в связи с чем исключать гипертонию как причину гипертрофии миокарда на фоне изначально скомпрометированного миокарда не представляется возможным.

У всех членов семьи с фенотипом НМЛЖ (у пробанда, ее дочери, матери и сводного брата по материнской линии) выявлен патогенный вариант *PRDM16*, приводящий к утрате копии гена. *PRDM16* кодирует белок, представляющий собой фактор транскрипции, содержащий домены типа “цинковые пальцы”. *PRDM16* образует комплексы с различными транскрипционными кофакторами и модуляторами хроматина. В зависимости от биологической задачи он может стимулировать или подавлять тканеспецифичную экспрессию генов. Роль *PRDM16* широко изучалась в жировой ткани [15]. Одновременно с этим показана экспрессия *PRDM16* в кардиомиоцитах мыши и человека [16, 17].

Связь гена *PRDM16* с развитием НМЛЖ была впервые предположена в исследовании Arndt A-K, et al. в 2013г [16] на основании частой встречаемости дилатационной КМП и НМЛЖ у носителей делеции участка 1p36 на 1 хромосоме, включающего данный ген. Последующие исследования подтвердили роль вариантов, приводящих к утрате копии *PRDM16*, в развитии НМЛЖ и дилатационной КМП у детей [18]. В экспериментах на нокаутированных по гену *PRDM16* мышях была показана роль *PRDM16* в развитии гипертрофической КМП [17, 19]. В норме *PRDM16* играет протективную роль, но отсутствие *PRDM16*, согласно Cibi и др. (2020), приводит к гипертрофии миокарда, чрезмерному фиброзу желудочков, дисфункции митохондрий

и нарушению метаболических процессов в клетке, что способствовало развитию СН во взрослом возрасте [17]. Эффект опосредован реактивацией генетической программы эмбриогенеза у взрослых мышей, т.е. сохранением высокой активности генов, участвующих в эмбриональном развитии, но находящихся в дезактивированном состоянии после рождения. У нокаутированных по *PRDM16* мышей наблюдалась активация гипертрофических генов *NPPA*, *NPPB*, *MYH7*, *MYL14*, повышение экспрессии генов, участвующих в развитии фиброза (*TGFb2*, *CTGF*, *TIMP4*, *LTBP2*), генов, вовлеченных в метаболизм углеводов (*BDH1*, *PDK4*, *GLUT1*, *NR4a1*, *HMGCS2*, *PPARG*), снижение экспрессии генов, участвующих в окислении жирных кислот (*FASN*, *CD36*, *SCD1*, *SCD2*, *ADIPOQ*), генов, ответственных за функцию митохондрий (*mt-ND4*, *GPAM*, *UCP3*, *DLAT*, *MTHFD2*), метаболизм железа (*TFRC*, *HAMP*, *ALAS1*, *ALAS2*, *LCN2*) и др. [17]. В работе Cibi DM, et al. (2020) также показано, что гипертрофическая КМП могла развиваться у молодых мышей, но в ответ на метаболический стресс [17].

Однако клинически значимых находок для вариантов в гене *PRDM16* пока слишком мало, чтобы уверенно оценивать его вклад в этиологию заболевания. В курируемой базе данных Clinical Genome Resource ([www.clinicalgenome.org](http://www.clinicalgenome.org)) уровень доказательности связи “ген-болезнь” для *PRDM16* в настоящее время обозначен как “ограниченный”. Важность продукта гена *PRDM16* для нормального развития кардиомиоцитов была показана на животных моделях [16], однако для однозначного вывода о связи этого гена с НМЛЖ и первичными КМП имеющихся данных недостаточно.

Косегрегация варианта с симптомами в рамках семьи является одним из ключевых аргументов в пользу связи этого варианта с развитием заболевания и основанием для повышения класса патогенности вариантов с неоднозначной интерпретацией. Мы полагаем, что наша находка подкрепляет имеющиеся данные о роли *PRDM16* в патогенезе НМЛЖ и свидетельствует о целесообразности включения данного гена в генетические панели для диагностики КМП. Однако остается открытым вопрос разнообразия клинических проявлений в рамках одной семьи. Во-первых, согласно данным литературы, сами варианты *PRDM16* могут быть ассоциированы как с диастолической, так и гипертрофической КМП (в эксперименте на животных). Объяснения данному факту в литературе отсутствуют. Во-вторых, тяжелый фенотип у дочери пробанда позволяет ожидать присутствие второго патогенного варианта, утяжеляющего течение КМП, однако иных потенциально значимых вариантов у ребенка выявлено не было. В-третьих,

раннее и более тяжелое течение НМЛЖ у дочери пробанда может быть следствием метаболических нарушений в неонатальном периоде. Четких анамнестических данных в пользу данного предположения нет, однако стабилизация клинического течения и нормальное развитие ребенка в течение последних трех лет говорят в пользу перенесенного стрессового фактора, приведшего к метаболическим нарушениям и запустившего эпизод значимой активации генов, ответственных за эмбриональное развитие, которая не была предотвращена вследствие отсутствия экспрессии *PRDM16*.

### Заключение

В данной статье представлена семья с различными фенотипическими проявлениями НМЛЖ при наличии одного и того же ранее не описанного варианта в гене *PRDM16*, кодирующем транскрипционный фактор, ответственный за подавление в постнатальном периоде экспрессии генов, участвующих в эмбриональном развитии. Сегрегация варианта с симптомами в трех поколениях семьи свидетельствует в пользу связи выявленного варианта с развитием НМЛЖ. На текущий момент ввиду малой информированности о роли гена *PRDM16* в развитии патологии, влиянии вариантов в нем на течение заболевания и, тем более, о путях персонализации терапии для носителей таких вариантов, мы не можем каким-либо образом менять тактику ведения пациентов на основании нашей находки. Однако в условиях все более широкого внедрения высокопроизводительных методов молекулярной генетики в схему наблюдения пациентов с первичными заболеваниями сердца сообщение подобных находок, не несущих явной практической пользы на данном этапе, представляется необходимым для привлечения внимания к недостаточно изученным генам-кандидатам НМЛЖ. Текущая схема ДНК-диагностики КМП в клинике зачастую предполагает фокусировку внимания на хорошо изученных генах. Обнаруженный нами вариант и его косегрегация с признаками НМЛЖ в трех поколениях, вкупе с предыдущими литературными данными о находках в *PRDM16*, свидетельствуют о том, что этот ген также заслуживает внимания клиницистов и включения в диагностические панели. Накопление информации об изменениях в *PRDM16* у пациентов с КМП позволит уточнить вклад этого гена в спектр причин первичных заболеваний сердца и будет способствовать расширению знаний об их этиологии в целом.

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



## Литература/References

- van Waning JJ, 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.
- Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Non-compaction cardiomyopathy. Part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavorable prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3872. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Некомпактная кардиомиопатия. Часть I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3872. doi:10.15829/291560-4071-2020-3872.
- van Waning JJ, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
- Myasnikov RP, Kulikova OV, Meshkov AN, et al. New Variant of MYH7 Gene Nucleotide Sequence in Familial Non-Compaction Cardiomyopathy with Benign Course. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16:383-91. (In Russ.) Мясников Р.П., Куликова О.В., Мешков А.Н. и др. Новый вариант нуклеотидной последовательности в гене MYH7 у пациентов с семейной формой некомпактной кардиомиопатии с доброкачественным течением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(3):383-91. doi:10.20996/1819-6446-2020-06-01.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13:1077-109. doi:10.1093/europace/eur245.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82:507-13. doi:10.1161/01.cir.82.2.507.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86:666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
- Stöllberger C, Finsterer J. Trabeculation and left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(10):1120-1; author reply 1121. doi:10.1016/j.echo.2004.06.009.
- 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;184:268-9. doi:10.1016/j.ijcard.2015.02.041.
- 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.
- 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.
- Lin MF, Rodeh O, Penn J, et al. GLnexus: joint variant calling for large cohort sequencing. *bioRxiv*. doi:10.1101/343970.
- McLaren W, Gil L, Hunt SE, et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol*. 2016;17:122. doi:10.1186/s13059-016-0974-4.
- Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prokhorchuk EB. Guide to the interpretation of human DNA sequence data obtained by mass parallel sequencing (MPS) methods (revision 2018, version 2). *Medical genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.) Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3-23.
- Cohen P, Levy JD, Zhang Y, et al. Ablation of PRDM16 and Beige Adipose Causes Metabolic Dysfunction and a Subcutaneous to Visceral Fat Switch. *Cell*. 2014;156(1-2):304-16. doi:10.1016/j.cell.2013.12.021.
- Arndt A-K, Schafer S, Drenckhahn J-D, et al. Fine mapping of the 1p36 deletion syndrome identifies mutation of PRDM16 as a cause of cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2013;93:67-77. doi:10.1016/j.ajhg.2013.05.015.
- Cibi DM, Bi-Lin KW, Shekeran SG, et al. Prdm16 Deficiency Leads to Age-Dependent Cardiac Hypertrophy, Adverse Remodeling, Mitochondrial Dysfunction, and Heart Failure. *Cell Rep*. 2020;33:108288. doi:10.1016/j.celrep.2020.108288.
- Birjiniuk A, Rosenfeld J, Tunuguntla H, et al. Abstract 12162: Deletions and Loss of Function Mutations in PRDM16 Are Associated With Pediatric Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;138:A12162-A12162. doi:10.1161/circ.138.suppl\_1.12162.
- Nam JM, Lim JE, Ha TW, et al. Cardiac-specific inactivation of effects cardiac conduction abnormalities and cardiomyopathy-associated phenotypes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318:H764-H777. doi:10.1152/ajpheart.00647.2019.