

Вариант нуклеотидной последовательности гена *FLNC* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда левого желудочка

Куликова О. В.¹, Мясников Р. П.¹, Мешков А. Н.¹, Кудрявцева М. М.¹, Мершина Е. А.², Киселева А. В.¹, Дивашук М. Г.^{1,3}, Харлап М. С.¹, Корецкий С. Н.¹, Синицын В. Е.², Драпкина О. М.¹

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — это гетерогенное заболевание сердца, с различными фенотипическими и клиническими проявлениями. В статье представлены результаты клинического, инструментального и молекулярно-генетического исследований семьи с диагностированным НМЛЖ с разными клиническими и фенотипическими проявлениями. В результате молекулярно-генетического исследования у всех членов семьи с фенотипом НМЛЖ был выявлен вероятно патогенный вариант в гене *FLNC*. Варианты в данном гене ассоциированы с развитием ряда кардиомиопатий: дилатационная, гипертрофическая и рестриктивная. В международной научной литературе представлены единичные клинические случаи развития НМЛЖ с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *FLNC*. В нашей работе мы представляем случай НМЛЖ с разнообразием клинических проявлений болезни в рамках одной семьи.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, атеросклероз, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, семейные формы, тромбоэмболии, острое нарушение мозгового кровообращения, филамин С, *FLNC*.

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, Россия.

Куликова О. В.* — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мясников Р. П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Кудрявцева М. М. — лаборант-исследователь отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики; доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Киселева А. В. —

к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Дивашук М. Г. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-6221-3659, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Корецкий С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор; профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, ORCID: 0000-0002-5649-2193, 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

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 01.10.2021

Рецензия получена 11.10.2021

Принята к публикации 25.10.2021



Для цитирования: Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н., Кудрявцева М. М., Мершина Е. А., Киселева А. В., Дивашук М. Г., Харлап М. С., Корецкий С. Н., Синицын В. Е., Драпкина О. М. Вариант нуклеотидной последовательности гена *FLNC* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4748. doi:10.15829/1560-4071-2021-4748

Variant of the *FLNC* gene nucleotide sequence in a family with different phenotypic manifestations of left ventricular non-compaction

Kulikova O. V.¹, Myasnikov R. P.¹, Meshkov A. N.¹, Kudryavtseva M. M.¹, Mershina E. A.², Kiseleva A. V.¹, Divashuk M. G.^{1,3}, Kharlap M. S.¹, Koretsky S. N.¹, Sinitsyn V. E.², Drapkina O. M.¹

Left ventricular non-compaction is a heterogeneous heart disease with various phenotypic and clinical manifestations. The article presents the results of clinical, instrumental and molecular genetic investigations of a family with diagnosed left ventricular non-compaction (LVNC) with different clinical and phenotypic manifestations. As a result of a molecular genetic testing, all family members with the LVNC phenotype were found to have a likely pathogenic variant in the *FLNC* gene. Variants in this gene are associated with a number of cardiomyopathies: dilated, hypertrophic, and restrictive. In the international scientific literature, isolated clinical cases of LVNC development with variants of the *FLNC* gene nucleotide sequence are presented. In our work, we present a case report of LVNC with a variety of clinical manifestations within the same family.

Keywords: left ventricular non-compaction, atherosclerosis, heart failure, sudden cardiac death, familial forms, thromboembolism, stroke, filamin C, *FLNC*.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³Kurchatov Genomics Center, All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow, Russia.

Kulikova O. V.* ORCID: 0000-0002-3138-054X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kudryavtseva M. M. ORCID: 0000-0001-8846-8481, Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Divashuk M. G. ORCID: 0000-0001-6221-3659, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Koretsky S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: olgakulikova2014@mail.ru

Received: 01.10.2021 Revision Received: 11.10.2021 Accepted: 25.10.2021

For citation: Kulikova O. V., Myasnikov R. P., Meshkov A. N., Kudryavtseva M. M., Mershina E. A., Kiseleva A. V., Divashuk M. G., Kharlap M. S., Koretsky S. N., Sini-

tsyn V. E., Drapkina O. M. Variant of the *FLNC* gene nucleotide sequence in a family with different phenotypic manifestations of left ventricular non-compaction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4748. doi:10.15829/1560-4071-2021-4748

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — это гетерогенное заболевание сердца, характеризующееся наличием двухслойной структуры миокарда и повышенной трабекулярностью [1]. Несмотря на сравнительно недолгую историю изучения данного заболевания, очевидно, что его фенотипические проявления крайне разнообразны. Так, в исследовании Towbin JA, et al. было выделено 8 фенотипов НМЛЖ [1]. В исследовании Waning JJ, et al. было выделено всего 3 фенотипа заболевания и показано генетическое разнообразие НМЛЖ [2]. Учитывая выраженную гетерогенность НМЛЖ, а также вариабельность клинического течения — наличие как бессимптомных форм, так и форм с прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН), жизнеугрожающими аритмиями и тромбоэмболическими осложнениями, все больше работ направлено на оценку корреляции генотипа и фенотипа и на оценку прогноза заболевания [3]. В ряде работ была показана связь развития НМЛЖ с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *FLNC* [4]. Филамин С (*FLNC*) представляет собой структурный белок, который имеет домен, связывающий актин, и домен димеризации С-конца. Экспрессия филамина С ограничена поперечно-полосатыми мышцами и локализуется вокруг Z-диска, сарколеммы, миотендинозного соединения и интеркалированных дисков. Его основная роль заключается в поддержании структурной целостности саркомера путем сшивания актиновых нитей и прикрепления сарколеммных белков к цитоскелету. Основными взаимодействующими элементами *FLNC* являются либо часть Z-диска (миотилин, миозенин, миоподин и кальсарцины), либо белки, связанные с сарколеммой (интегрин $\beta 1$, дельта саркогликана). Протеазы, такие как кальпаин, могут регулировать взаимодействие между *FLNC* и саркогликанами путем расщепления соответствующих связывающих доменов *FLNC* [5].

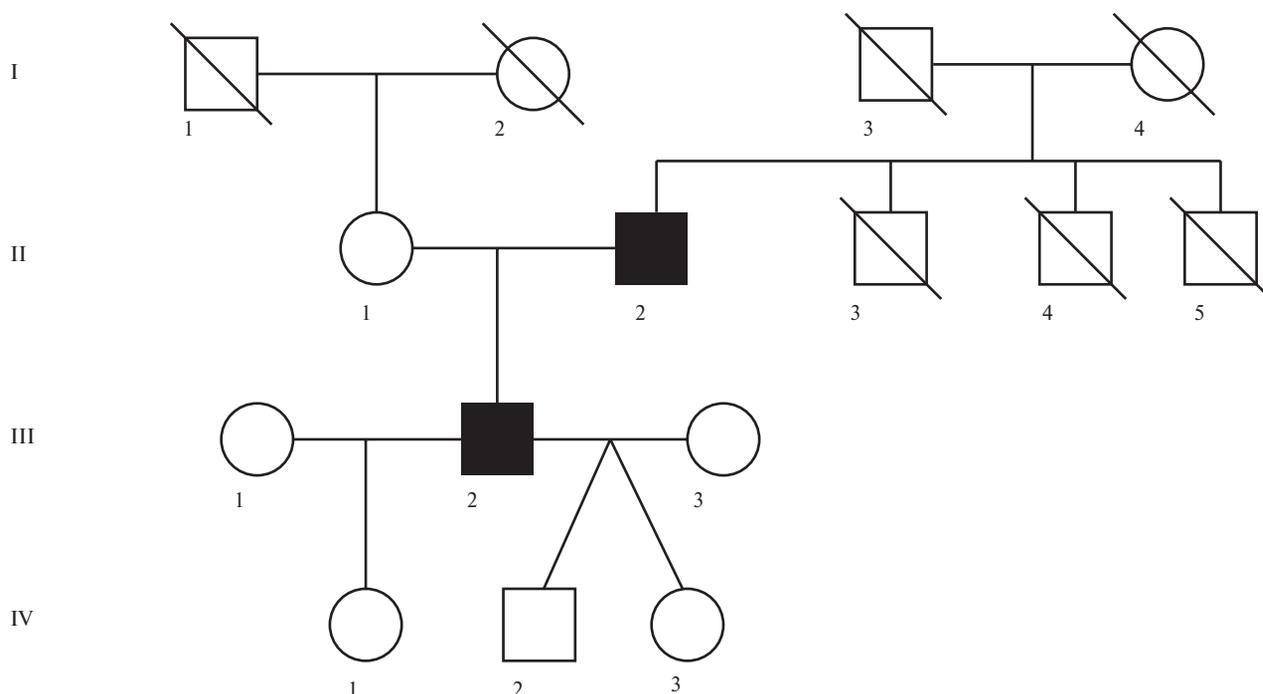
Ген *FLNC* соответствует хромосоме 7q32-35 и имеет два основных транскрипта, NM_001127487.2 и NM_001458.4. Он состоит из 49 кодирующих экзонов [6]. Разница между двумя транскриптами заключается в наличии или отсутствии 31 экзона, кодирующего шарнирную область между Ig-подобными доменами 15 и 16 [7]. Варианты в гене *FLNC* изначально были описаны у пациентов с миофибрилярной миопатией [8, 9], в дальнейшем при анализе большой когорты пациентов с кардиомиопатия-

ми была определена важная роль *FLNC* в развитии гипертрофических (ГКМП) [10] и дилатационных (ДКМП) кардиомиопатий, также были описаны многочисленные случаи рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) [11]. В данной работе мы хотим представить семью с НМЛЖ, возникшем в результате мутации в гене *FLNC*, с различными фенотипами заболевания и достаточно поздним дебютом.

Материал и методы

На основании многоцентрового регистра “Некомпактный миокард” была выбрана семья с семейной формой НМЛЖ (рис. 1). 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 клинико-инструментальное обследование по протоколу, описанному ранее [12]. Диагноз НМЛЖ был установлен на основании критериев некомпактного миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [13] и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14].

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (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). Ampliseq библиотеки были приготовлены с помощью Ion Chef (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием кастомной панели, разработанной в Ion AmpliSeq Designer (Thermo Fisher Scientific, США). Панель включала последовательности экзонов 137 генов, ассоциированных с НМЛЖ и другими типами кардиомиопатий [15]. 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 <1% (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) [16]. Оценка патогенности вариантов проводилась в соответствии с рекомендациями ACMG/AMP 2015 [17]. Валидация выявленного варианта была выполнена методом секвенирования по Сэнгеру. Нуклеотидная последовательность продуктов полимеразной цепной реакции определялась с помощью набора реактивов ABI PRISM BigDye



I-1	Умер в 68 лет, причина неизвестна
I-2	Умерла в 72 года, причина неизвестна
I-3	Умер в 56 лет, кардиомиопатия, сердечная недостаточность
I-4	Умерла в 70 лет, причина неизвестна
II-1	65 лет, здорова
II-2	69 лет, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца
II-3	Умер в 64 года, кардиомиопатия, сердечная недостаточность
II-4	Умер в 65 лет, инфаркт миокарда
II-5	Утонул в 2 года
III-1	40 лет, не обследована
III-2	Пробанд 42 года, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца
III-3	38 лет, не обследована
IV-1	12 лет, не обследована
IV-2	1 год, здорова
IV-3	1 год, здоров

Рис. 1. Родословная.

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 — пациент 47 лет, нормостенического телосложения. Рост: 187 см. Вес: 90 кг. Индекс массы тела: 35,7 кг/м².

В возрасте 39 лет в 2013г впервые отметил появление одышки при незначительной физической нагрузке, общую слабость, отеки ног. В январе 2014г

кратковременный эпизод потери сознания, по поводу чего находился на стационарном лечении, где при обследовании по данным ЭхоКГ выявлена митральная регургитация 4 степени, дилатация левых отделов сердца, снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до 40%. В связи с чем в июле 2014г проведено протезирование митрального клапана механическим протезом и пластика трикуспидального клапана по Де Вега. В раннем послеоперационном периоде перенес ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. После оперативного лечения значимого улучшения не отмечал, сохранялись явления хронической СН (ХСН) на фоне

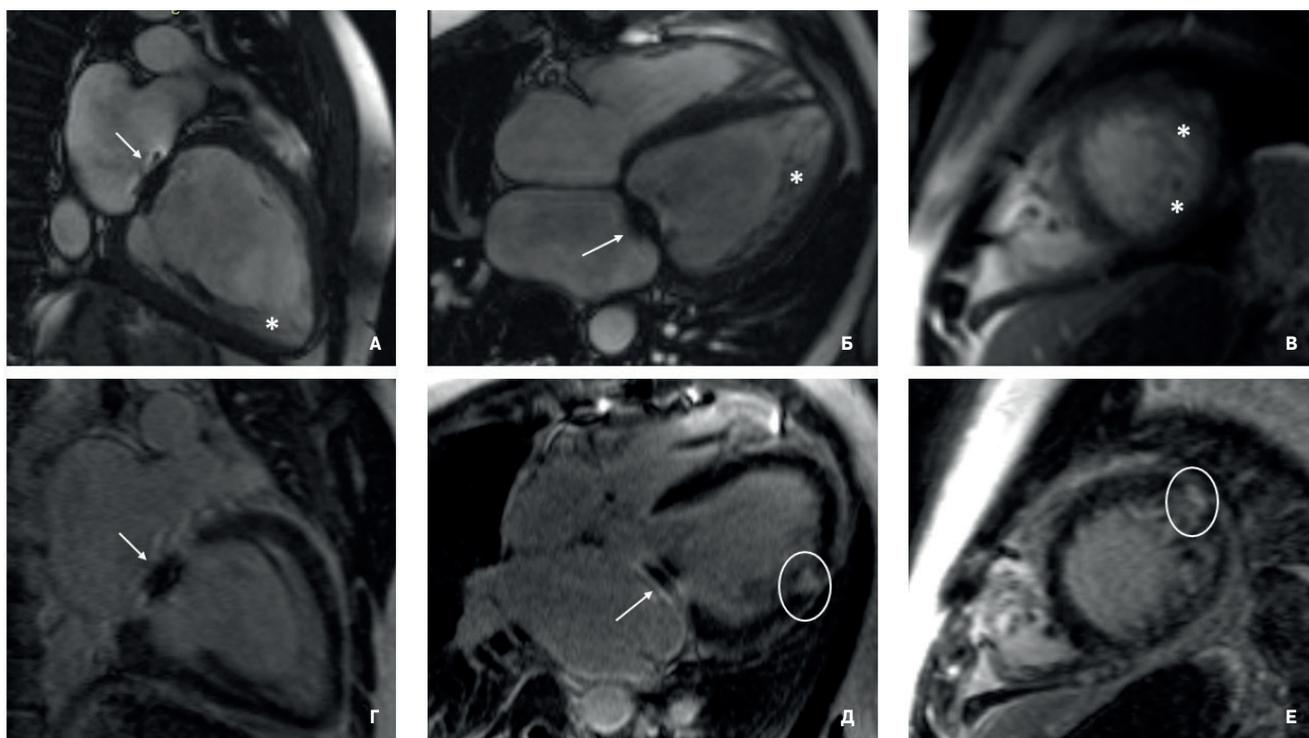


Рис. 2. МРТ сердца пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность:

А — длинная ось, 2-камерная проекция, **Б** — длинная ось, 4-камерная проекция, **В** — короткая ось на уровне верхушечных сегментов.

Примечания: левые камеры сердца существенно расширены (индексированный КДО ЛЖ — 167 мл/м² при норме до 92 мл/м²), ФВ ЛЖ — 23%; * — слой некомпактного миокарда; стрелкой указан артефакт от протеза митрального клапана; (**Г-Е**) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда.

В среднем переднебоковом сегменте определяется трансмуральный участок контрастирования (обведен в кружок).

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

многокомпонентной терапии ХСН. Консультирован кардиологом “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, рекомендовано проведение МРТ сердца. По данным МРТ (рис. 2): конечный диастолический размер (КДР) 8,1 см, в области верхушки ЛЖ толщина компактного слоя 5 мм, некомпактного 33 мм, в области верхушечных и средних сегментов передней, боковой и нижней стенок толщина некомпактного слоя 17 мм, компактного 8 мм, ДКМП, некомпактный миокард, ФВ — 23%, акинез миокарда верхушечной локализации и диффузный гипокинез. В среднем переднебоковом сегменте определяется трансмуральный участок контрастирования. В 2015г находился на стационарном лечении в “НМИЦ ТПМ” Минздрава России: учитывая наличие ХСН, систолической дисфункции, признаков полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) с шириной комплекса QRS 160 мс проведена имплантация ресинхронизирующего устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора (CRT-d) и скорректирована терапия СН. Однако через 6 мес. на фоне возникшего трепетания предсердий отметил ухудшение состояния в виде снижения толерантности к физической нагрузке, появления отеков, в связи с чем в октябре 2016г пациенту выполнена радиочастотная абляция аритмогенного очага.

После проведенного вмешательства состояние с положительной динамикой. По данным ЭхоКГ в 2016г: левое предсердие (ЛП) — 7,3 см, КДР — 7,7 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) — 1,2 см, ФВ — 42%. В течение длительного времени чувствовал себя удовлетворительно. В марте 2020г ухудшение состояния в связи с декомпенсацией ХСН, проходил стационарное лечение в “НМИЦ ТПМ” Минздрава России. По данным ЭхоКГ отрицательная динамика в виде резкого увеличения камер сердца и снижения систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ — 25%). При холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) зарегистрировано 22 неустойчивых пароксизма желудочковой тахикардии. Была скорректирована медикаментозная терапия, в т.ч. добавлен сакубитрил/валсартан в дозе 400 мг/сут. При динамическом обследовании в 2021г явления ХСН относительно компенсированы, однако по данным ЭхоКГ сохранение тенденции к ремоделированию миокарда: КДР ЛЖ — 9,1 см, ФВ ЛЖ — 22%, систолическое давление в легочной артерии — 58 мм рт.ст. Учитывая ухудшение состояния, к терапии был добавлен дапаглифлозин в дозе 10 мг и рекомендована постановка в лист ожидания для проведения трансплантации сердца.

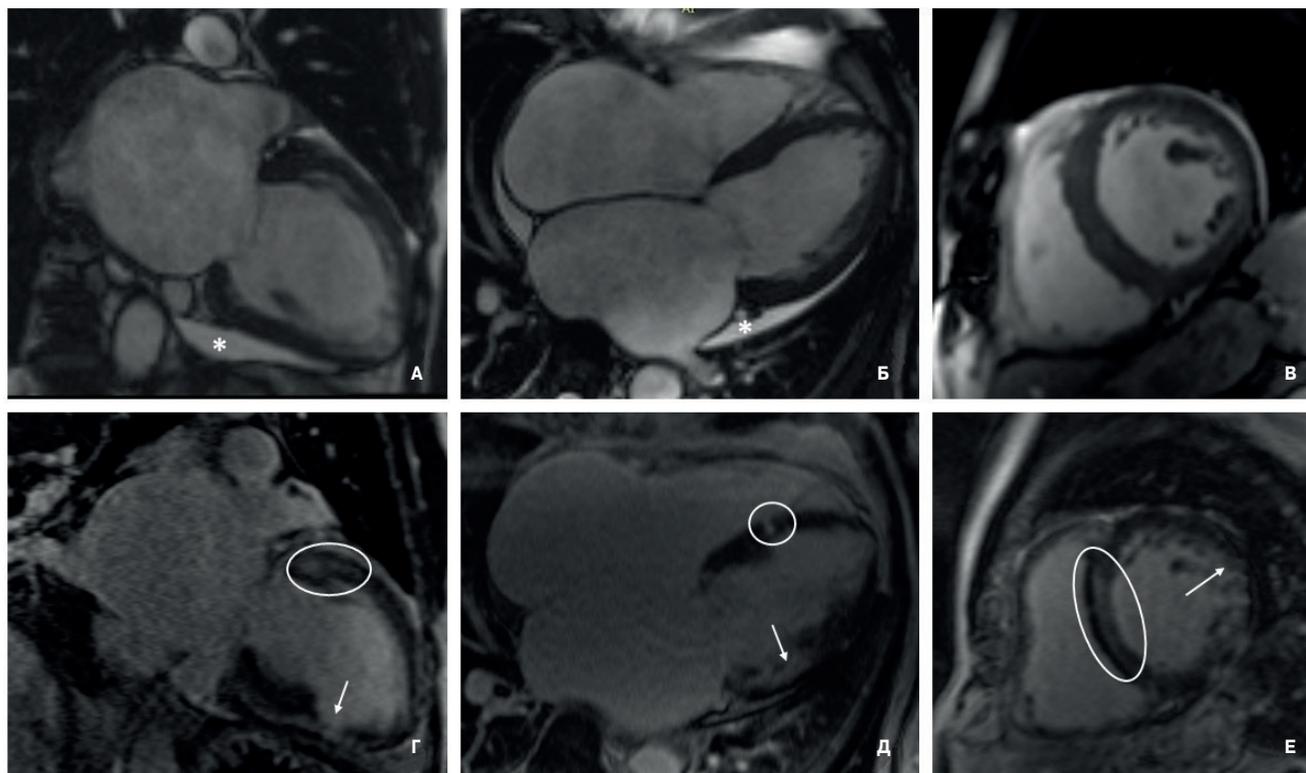


Рис. 3. МРТ сердца отца пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность:

А — длинная ось, 2-камерная проекция, **Б** — длинная ось, 4-камерная проекция, **В** — короткая ось на уровне верхушечных сегментов.

Примечания: отмечается значительное расширение предсердий (ЛП 7,7×7,2 см, ПП — 11,5×8,0 см), умеренное расширение полости ЛЖ (КДР ЛЖ — 6,3 см, КДО ЛЖ — 263 мл), ФВ ЛЖ — <20%; * — умеренный гидроперикард; (**Г-Е**) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. В базальных и средних перегородочных сегментах определяются участки интрамиокардиального контрастирования некоронарогенной природы (обведены); в базальном переднебоковом и среднем нижнем сегментах — рубцовые изменения (указаны стрелками).

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса.

Отец пробанда 75 лет, нормостенического телосложения, рост 178 см, вес 74 кг.

С 40 лет отмечал повышение артериального давления до 200/120 мм рт.ст., с 52 лет постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), явления ХСН в виде одышки при физических нагрузках, отеков нижних конечностей. На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировались признаки очаговых изменений. В 2006г в возрасте 60 лет возникло резкое нарушение зрения на фоне повышения артериального давления до 200/110 мм рт.ст., диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения. В августе 2015г в рамках семейного скрининга проходил плановое обследование в «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. В анализе: N-концевой промозговой натрийуретический пептид 345 (0-125) пг/мл, гемоглобин 105 г/л, D-димер 847 нг/мл (0-255), креатинин 153 мкмоль/л. На ЭКГ: ФП с частотой сердечных сокращений 47-100, признаки гипертрофии ЛЖ, ПБЛНПГ. По данным ХМ-ЭКГ: ФП 45-144 в мин, переходящая ПБЛНПГ, 215 пробежек желудочковой тахикардии из 3-4-5-6 комплексов. По данным

ЭхоКГ: ЛП — 6,2 см, КДР — 6,2 см, ТМЖП — 1,1 см, ФВ ЛЖ — 42%, зоны некомпактного миокарда в области верхушки, передней и боковой стенок, критерий Столбергер. По данным МРТ сердца (рис. 3): ФВ — 12%, ТМЖП — 1,4 см, КДО 263 мл; в области верхушки, верхушечных сегментов передней и боковой стенок повышенная трабекулярность с соотношением компактного и некомпактного слоя >2. После введения контрастного вещества в базальных и средних перегородочных сегментах определяются участки интрамиокардиального контрастирования некоронарогенной природы; в базальном переднебоковом и среднем нижнем сегментах — рубцовые изменения; выраженная митральная регургитация, трикуспидальная регургитация, значительное расширение обоих предсердий (картина рестриктивной кардиомиопатии, синдром НМЛЖ). По данным мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий: стенозирующий атеросклероз с трехсосудистым поражением. Тромб в ушке ЛП. При проведении коронароангиографии: стеноз проксимального сегмента передней межжелудочко-

вой артерии — 80%, стеноз среднего сегмента правой коронарной артерии — 80%, выполнена ангиопластика со стентированием передней межжелудочковой артерии и правой коронарной артерии. После выписки чувствовал себя удовлетворительно, регулярно принимал рекомендованную терапию. В период с 2016 по 2020гг неоднократные госпитализации в стационар по поводу декомпенсации СН. По данным ЭхоКГ от марта 2021г: ЛП — 7,5 см, КДР — 6,5 см, ТМЖП — 1,4 см, ФВ — 37%, систолическое давление в легочной артерии — 55 мм рт.ст., гипокинез апикального, среднего, базального, переднеперегородочного, переднего сегментов. В настоящее время находится на терапии: сакубитрил/валсартан, дапаглифлозин, розувастатин, бисопролол, спиронолактон, фуросемид, апиксабан.

Матери пробанда 65 лет, проведено комплексное кардиологическое и неврологическое обследование. По результатам ЭхоКГ признаков некомпактного миокарда не выявлено. ТМЖП — 1,0 см, КДР — 5,2 см. Данных за наличие миопатии получено не было.

Сыну пробанда 3 лет было выполнена ЭхоКГ, по результатам которого выявлены признаки некомпактного миокарда в области верхушки ЛЖ.

Дочери пробанда 3 лет также выполнена ЭхоКГ, по результатам которой патология не была выявлена.

Генетический анализ. В результате генетического анализа с помощью секвенирования следующего поколения у трех членов семьи (II-2, III-2, IV-2) был выявлен вариант rs1554398369 в гене *FLNC* (hg19::chr7:128481344, NM_001458.5:c.1934A>C, NP_001449.3:p.Asp645Ala). На основании критериев патогенности ACMG/AMP 2015 (Richards et al., 2015) данный вариант нуклеотидной последовательности классифицирован как вероятно-патогенный вариант (IV класса патогенности). При проведении секвенирования по Сенгеру вариант нуклеотидной последовательности rs1554398369 в гене *FLNC* был подтвержден у всех трех членов семьи (II-2, III-2, IV-2).

Обсуждение

В последние несколько лет в связи с прогрессивным развитием генетических исследований и накоплением знаний в области изучения кардиомиопатий всё больше внимания уделяется различным фенотипическим проявлениям кардиомиопатий с вариантами в одном гене. В течение 5 лет был опубликован ряд работ, в которых были описаны варианты в гене *FLNC* при различных кардиопатиях. В 2017г была опубликована работа Gomez et al., в которой было показано значение гена *FLNC* в развитии ГКМП [10]. Было обследовано 448 пациентов с ГКМП, которым выполнено NGS для генов *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *ACTC1*, *TNNC1*, *MYL2*, *MYL3*, *TPM1* и *FLNC*. После чего были определены 20 вариантов

кандидатов *FLNC* у 22 пациентов. Основываясь на семейной сегрегации и проведенных функциональных исследованиях, 6 из возможных вариантов (у 7 пациентов) были окончательно классифицированы как вероятные патогенные, 10 — как варианты неопределенной значимости и 4 — как вероятные доброкачественные. Что явилось основанием для предположения о влиянии *FLNC* как причины развития ГКМП. Позднее в исследовании Cirino AI, et al. 41 пациенту с ГКМП было выполнено генетическое тестирование, и у 1 пациента был идентифицирован вариант в гене *FLNC* [18].

Помимо связи с развитием ГКМП, в ряде работ была продемонстрирована взаимосвязь вариантов в гене *FLNC* с развитием ДКМП, например, в исследовании Ader F, et al. 2019г было обследовано 1150 пациентов с различными кардиопатиями (700 ГКМП, 300 ДКМП, 50 РКМП и 100 НМЛЖ), и у 28 пациентов были выявлены патогенные варианты в гене *FLNC* (у 13 пациентов с ГКМП, 10 с ДКМП, 4 с РКМП и у 1 с НМЛЖ). При этом миссенс-варианты в гене *FLNC* приводили к развитию ГКМП, а нонсенс-варианты к развитию ДКМП [5]. Работ, посвященных сочетанию НМЛЖ с вариантами гена *FLNC* [4], значительно меньше: в исследовании 2018г у одного пациента с НМЛЖ был выявлен вероятно патогенный вариант в гене *FLNC*.

В нашей работе представлена семья с доказанным НМЛЖ при отсутствии неврологических проявлений и клиники миопатии. Обращает на себя внимание отягощенная наследственность по отцовской линии по сердечно-сосудистым заболеваниям, при достаточно благоприятном течении заболевания у отца пробанда. Клинические симптомы заболевания у отца пробанда проявились только в возрасте старше 60 лет, при этом отсутствовала регулярная медикаментозная терапия. Также стоит отметить наличие выраженной рестрикции и выраженного фиброза у отца пробанда, что характерно для патогенных вариантов в гене *FLNC* [19]. Напротив, у пробанда данных за рестрикцию получено не было, т.е. можно говорить о наличии разных фенотипов НМЛЖ в рамках одной семьи, что было продемонстрировано в ранее опубликованной нашей работе [12]. Заболевание у пробанда дебютировало с клиники СН и прогрессировало после проведенного оперативного вмешательства на митральном клапане, что, вероятно, обусловлено измененной структурой миокарда, что, в свою очередь, могло стать причиной плохого ответа на ресинхронизирующую терапию.

Обращает на себя внимание наличие у обоих пациентов тромбоэмболических осложнений (острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз полости ЛЖ), что может быть обусловлено рядом причин: наличием непосредственно некомпактного слоя, сниженной ФВ, а также ФП. В данном случае

имеет место совокупность причин, приведших к развитию тромбоэмболических осложнений.

Учитывая, что варианты *FLNC* приводят к такому разнообразию клинических проявлений, стоит говорить о его малоизученности, в связи с чем более подробное изучение мутаций в гене, а также выявление связей между генотипом и фенотипом поможет выявить связь и предугадать развитие заболевания и его последствия, а также разработать таргетную терапию.

Заключение

В данной статье представлен случай семейной формы кардиомиопатии у пациентов с вариантом нуклеотидной последовательности в гене *FLNC*. У пробанда и его родственников имелись различные

фенотипические проявления НМЛЖ. Полученные клинические и молекулярно-генетические данные подтверждают генетическую и фенотипическую гетерогенность НМЛЖ, при этом имеют место особенности, характерные для патогенных вариантов в гене *FLNC*. Изучение семейных форм кардиомиопатий расширяет информацию о генезе заболевания и подтверждает необходимость проведения семейного скрининга с целью проведения своевременных мероприятий, направленных на проведение профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

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

Литература/References

1. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25. doi:10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
2. van Waning JI, Caliskan K, Michels M, et al. Cardiac Phenotypes, Genetics, and Risks in Familial Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1601-11. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.085.
3. van Waning JI, Moesker J, Heijnsman D, et al. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e012993. doi:10.1161/JAHA.119.012993.
4. Miszalski-Jamka K, Jefferies JL, Mazur W, et al. Novel Genetic Triggers and Genotype-Phenotype Correlations in Patients With Left Ventricular Noncompaction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(4):e001763. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001763.
5. Ader F, De Groote P, Réant P, et al. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet*. 2019;96(4):317-29. doi:10.1111/CGE.13594.
6. Chakarova C, Wehnert MS, Uhl K, et al. Genomic structure and fine mapping of the two human filamin gene paralogs FLNB and FLNC and comparative analysis of the filamin gene family. *Hum Genet*. 2000;107(6):597-611. doi:10.1007/S004390000414.
7. Xie Z, Xu W, Davie EW, Chung DW. Molecular cloning of human ABPL, an actin-binding protein homologue. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;251(3):914-9. doi:10.1006/BBRC.1998.9506.
8. Dalkilic I, Schienda J, Thompson TG, Kunkel LM. Loss of FilaminC (FLNC) Results in Severe Defects in Myogenesis and Myotube Structure. *Mol Cell Biol*. 2006;26(17):6522-34. doi:10.1128/MCB.00243-06.
9. Vorgerd M, Ven PFM van der, Bruchertseifer V, et al. A Mutation in the Dimerization Domain of Filamin C Causes a Novel Type of Autosomal Dominant Myofibrillar Myopathy. *Am J Hum Genet*. 2005;77(2):297-304. doi:10.1086/431959.
10. Gómez J, Lorca R, Reguero JR, et al. Screening of the Filamin C Gene in a Large Cohort of Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(2). doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001584.
11. Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ, et al. Mutations in FLNC are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2016;37(3):269-79. doi:10.1002/HUMU.22942.
12. Kulikova O, Myasnikov R, Mershina E, et al. Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry. *Ter Arch*. 2021;93(4):381-8. (In Russ.) Куликова О.В., Мясников Р.П., Мершина Е.А. и др. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):381-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200677.
13. 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.
14. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left Ventricular Non-Compaction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
15. Kulikova O, Brodehl A, Kiseleva A, et al. The Desmin (DES) Mutation p.A337P Is Associated with Left-Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):1-13. doi:10.3390/GENES12010121.
16. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-43. doi:10.1038/S41586-020-2308-7.
17. 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.
18. Cirino AL, Lakdawala NK, McDonough B, et al. A Comparison of Whole Genome Sequencing to Multigene Panel Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(5). doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001768.
19. Kiselev A, Vaz R, Knyazeva A, et al. De novo mutations in FLNC leading to early-onset restrictive cardiomyopathy and congenital myopathy. *Hum Mutat*. 2018;39(9):1161-72. doi:10.1002/HUMU.23559.