

## Вариант нуклеотидной последовательности гена *RBM20* в семье с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда левого желудочка

Куликова О. В.<sup>1</sup>, Мясников Р. П.<sup>1</sup>, Мешков А. Н.<sup>1</sup>, Мершина Е. А.<sup>2</sup>, Киселева А. В.<sup>1</sup>, Сотникова Е. А.<sup>1</sup>, Кудрявцева М. М.<sup>1</sup>, Харлап М. С.<sup>1</sup>, Дивашук М. Г.<sup>1,3</sup>, Жарикова А. А.<sup>1,4</sup>, Ангарский Р. К.<sup>1</sup>, Корецкий С. Н.<sup>1</sup>, Филатова Д. А.<sup>2</sup>, Сеницын В. Е.<sup>2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>МНОЦ ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; <sup>3</sup>Курчатовский геномный центр, ФГБНУ "Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии". Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", факультет биоинженерии и биоинформатики. Москва, Россия

**Цель.** Продемонстрировать два поколения семьи с прогрессирующим течением некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ) и наличием варианта в гене *RBM20*.

**Материал и методы.** На основании многоцентрового регистра пациентов с НМЛЖ в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России была выбрана семья с НМЛЖ с дилатационным фенотипом. Секвенирование нового поколения было выполнено на приборе Nextseq 550 (Illumina, США). Для клинической интерпретации были отобраны варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) в генах, ассоциированных с развитием НМЛЖ по имеющимся литературным данным, с частотами <0,5% в базе данных gnomAD. Верификацию выявленных ВНП выполняли с помощью секвенирования по Сенгеру на приборе Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США).

**Результаты.** В статье представлены результаты клинического, инструментального и молекулярно-генетического исследований двух поколений семьи с диагностированным НМЛЖ с дилатационным фенотипом и прогрессированием изолированного НМЛЖ в дилатационный тип. В результате молекулярно-генетического исследования у всех членов семьи с фенотипом НМЛЖ был выявлен вероятно-патогенный ВНП в гене *RBM20* NP\_001127835.2:p.Pro638Leu (rs267607003). *RBM20* является ключевым регулятором сплайсинга, который контролирует процессинг нескольких важных транскриптов, преимущественно экспрессируемых в поперечнополосатых мышцах, особенно в сердечной ткани. ВНП в гене *RBM20* могут приводить к нарушению сплайсинга в нескольких точках и, как следствие, к прогрессированию кардиомиопатии. Большинство известных патогенных ВНП *RBM20* связано с развитием дилатационной кардиомиопатии, однако в ряде работ были обнаружены ВНП в гене *RBM20* у пациентов с НМЛЖ. Сегрегация ВНП с симптомами

в двух поколениях семьи свидетельствует в пользу связи выявленного ВНП с развитием НМЛЖ.

**Заключение.** В настоящее время границы генетики кардиомиопатий расширяются. Патогенные и вероятно-патогенные варианты в гене *RBM20* ассоциированы в первую очередь с дилатационным фенотипом и высоким риском внезапной сердечной смерти. В статье представлены результаты обследования двух поколений семьи с НМЛЖ и прогрессирующим ремоделированием миокарда.

**Ключевые слова:** некомпактный миокард левого желудочка, дилатационный фенотип, внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность, *RBM20*.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 07/11-2022

Рецензия получена 13/11-2022

Принята к публикации 16/11-2022



**Для цитирования:** Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Кудрявцева М. М., Харлап М. С., Дивашук М. Г., Жарикова А. А., Ангарский Р. К., Корецкий С. Н., Филатова Д. А., Сеницын В. Е., Драпкина О. М. Вариант нуклеотидной последовательности гена *RBM20* в семье с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3470. doi:10.15829/1728-8800-2022-3470. EDN LWTWRO

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakulikova2014@mail.ru

[Куликова О. В.\* — к.м.н., 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, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Сотникова Е. А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Кудрявцева М. М. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Харлап М. С. — к.м.н., в.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Дивашук М. Г. — к.б.н., программист лаборатории молекулярной генетики, зав. лабораторией, ORCID: 0000-0001-6221-3659, Жарикова А. А. — к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики, старший преподаватель, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ангарский Р. К. — м.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-7773-5924, Корецкий С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Филатова Д. А. — клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0894-1994, Сеницын В. Е. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**RBM20 nucleotide sequence variant in a family with a dilated phenotype of left ventricular non-compaction**

Kulikova O. V.<sup>1</sup>, Myasnikov R. P.<sup>1</sup>, Meshkov A. N.<sup>1</sup>, Mershina E. A.<sup>2</sup>, Kiseleva A. V.<sup>1</sup>, Sotnikova E. A.<sup>1</sup>, Kudryavtseva M. M.<sup>1</sup>, Kharlap M. S.<sup>1</sup>, Divashuk M. G.<sup>1,3</sup>, Zharikova A. A.<sup>1,4</sup>, Angarsky R. K.<sup>1</sup>, Koretsky S. N.<sup>1</sup>, Filatova D. A.<sup>2</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>3</sup>Kurchatov Center for Genome Research, All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow; <sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Moscow, Russia

**Aim.** To demonstrate two generations of a family with a progressive course of left ventricular non-compaction (LVNC) and the presence of a *RBM20* gene variant.

**Material and methods.** Based on the multicenter registry of patients with LVNC, a family with LVNC with a dilated phenotype was selected at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Next generation sequencing was performed on a Nextseq 550 system (Illumina, USA). For clinical interpretation, nucleotide sequence variants in the genes associated with LVNC development were selected according to the available literature data, with frequencies <0.5% in the gnomAD database. The identified variants were verified using Sanger sequencing on an Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, USA).

**Results.** The article presents the results of clinical, paraclinical and molecular genetic studies of two generations of a family diagnosed with LVNC with a dilated phenotype and the progression of isolated LVNC to a dilated type. As a result of a molecular genetic study, all family members with the LVNC were found to have a likely pathogenic variant in the *RBM20* NP\_001127835.2:p.Pro638Leu (rs267607003) gene. *RBM20* is a key splicing regulator that controls the processing of several important transcripts predominantly expressed in striated muscle, especially cardiac tissue. *RBM20* gene variants can lead to disruption of splicing at several points and, as a result, to cardiomyopathy progression. Most known pathogenic *RBM20* variants are associated with dilated cardiomyopathy; however, a number of studies have found *RBM20* gene variants in patients with LVNC. The segregation of nucleotide sequence variant with symptoms in two generations testifies in favor of the association of the detected variant with LVNC development.

**Conclusion.** Currently, the boundaries of the cardiomyopathy genetics are expanding. Pathogenic and likely pathogenic *RBM20* gene variants are associated primarily with a dilated phenotype and a high risk of sudden cardiac death. The article presents the results of a survey of

two generations of a family with LVNC and progressive myocardial remodeling.

**Keywords:** left ventricular non-compaction, dilated phenotype, sudden cardiac death, heart failure, *RBM20*.

**Relationships and Activities:** none.

Kulikova O. V.\* ORCID: 0000-0002-3138-054X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Kudryavtseva M. M. ORCID: 0000-0001-8846-8481, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Divashuk M. G. ORCID: 0000-0001-6221-3659, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Angarsky R. K. ORCID: 0000-0002-7773-5924, Koretsky S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Filatova D. A. ORCID: 0000-0002-0894-1994, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: olgakulikova2014@mail.ru

**Received:** 07/11-2022

**Revision Received:** 13/11-2022

**Accepted:** 16/11-2022

**For citation:** Kulikova O. V., Myasnikov R. P., Meshkov A. N., Mershina E. A., Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Kudryavtseva M. M., Kharlap M. S., Divashuk M. G., Zharikova A. A., Angarsky R. K., Koretsky S. N., Filatova D. A., Sinitsyn V. E., Drapkina O. M. *RBM20* nucleotide sequence variant in a family with a dilated phenotype of left ventricular non-compaction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12): 3470. doi:10.15829/1728-8800-2022-3470. EDN LWTWRO

aМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ВВП — варианты нуклеотидной последовательности, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ/ОММ — соотношение массы некомпактного миокарда к общей массе миокарда, НМЛЖ — некомпактный миокард ЛЖ, СН — сердечная недостаточность, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ЭхоКГ — эхокардиография.

## Введение

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — сложное, клинически и генетически неоднородное заболевание, характеризующееся наличием двухслойной структуры миокарда, основной слой которой представлен компактным миокардом, а другой слой представляет собой губчатую структуру с множественными трабекулами. В связи с развитием методов диагностики и повышением осведомленности о заболевании НМЛЖ стал чаще диагностироваться и у детей, и у взрослых [1]. Тем не менее, разногласия относительно постановки диагноза НМЛЖ сохраняются, поскольку постоянно появляются новые критерии диагностики, учитывающие различные сопутствующие факторы [2].

Из-за многообразия клинических фенотипов заболевания, склонности к развитию жизнеугрожающих аритмий, внезапной сердечной смерти (ВСС), сердечной недостаточности (СН) и недооценки заболевания многими клиницистами, НМЛЖ является заболеванием, которое требует лучшей клинической идентификации, а также понимания патогенеза для своевременного начала терапии. Генетическая природа заболевания выявляется только в половине случаев, однако по мере накопления данных секвенирования эта цифра будет расти [3]. В настоящее время известно >80 генов, ассоциированных с развитием НМЛЖ [4]. В большинстве случаев выявляются варианты в генах саркомерных белков, таких как *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, а так-

**Ключевые моменты****Что известно о предмете исследования?**

- Некомпактный миокард левого желудочка требует лучшей клинической идентификации, а также понимания патогенеза для своевременного начала терапии.
- В настоящее время известно >80 генов, ассоциированных с развитием некомпактного миокарда левого желудочка.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Клинический случай описывает семью с дилатационным типом заболевания и вероятно-патогенным вариантом p.Pro638Leu в гене *RBM20*.
- Динамика ремоделирования миокарда указывает на относительную условность разделения по фенотипам заболевания и подчеркивает важность регулярного динамического наблюдения пациентов.

**Key messages****What is already known about the subject?**

- Left ventricular non-compaction requires better clinical identification, as well as understanding of the pathogenesis for timely initiation of therapy.
- Currently, >80 genes are known to be associated with left ventricular non-compaction.

**What might this study add?**

- The case describes a family with a dilated type of the disease and a likely pathogenic variant p.Pro638Leu in the *RBM20* gene.
- Myocardial remodeling indicates the relative conventionality of division by disease phenotypes and emphasizes the importance of regular monitoring of patients.

же в генах регуляторных белков, одним из которых является ген *RBM20*. ВНП в гене *RBM20* были обнаружены у ряда пациентов с НМЛЖ [5-8]. Тем не менее, большинство известных патогенных ВНП *RBM20* связано с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [9-10]. В 2019г была опубликована работа Parikh V, et al., в которой идентифицированы 2 области, обогащенные вариантами, ассоциированными с кардиомиопатиями, в экзонах 9 и 11 гена *RBM20* [11]. Был создан регистр пациентов *RBM20*, в котором была продемонстрирована высокая распространенность ВСС и кардиомиопатий с ранним началом, что нашло отражение в европейских рекомендациях 2022г по желудочковым аритмиям и ВСС [12]. Наличие патогенных вариантов в генах *RBM20*, *LMNA*, *PLN*, *FLNC* стало дополнительным фактором в пользу имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с гипокинетическими кардиомиопатиями [12].

Цель исследования — представить два поколения семьи с прогрессивным течением НМЛЖ с дилатационным фенотипом с наличием вероятно-патогенного варианта в гене *RBM20*, который кодирует белок с РНК-связывающим мотивом (RNA-binding motif protein 20), отвечающий за сплайсинг как в саркомерных, так и в других генах, важных для нормального функционирования миокарда [9].

**Материал и методы**

На основании многоцентрового регистра пациентов с НМЛЖ в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России [13], была выбрана семья с НМЛЖ с дилатационным фенотипом. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных

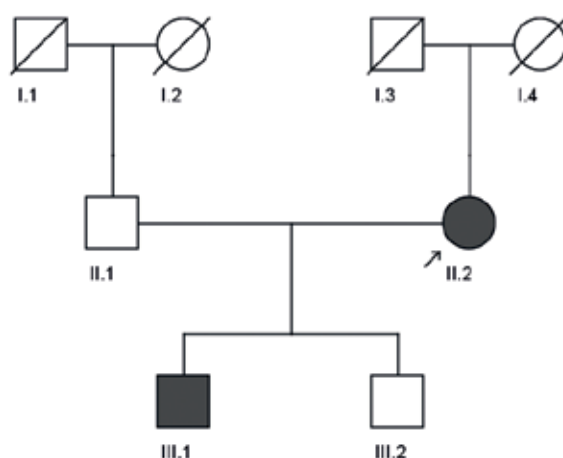
данных. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Всем участникам было проведено клинко-инструментальное обследование по протоколу, описанному ранее [14]. Диагноз НМЛЖ был установлен на основании эхокардиографических (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) критериев некомпактного миокарда [1, 15].

**Экзомное секвенирование и биоинформатический анализ**

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) была выделена из образцов цельной крови с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Экзомные библиотеки были приготовлены с использованием набора IDT-Illumina TruSeq DNA Exome (Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя. Секвенирование нового поколения было выполнено на приборе Nextseq 550 (Illumina, США) (75 п.н., парные чтения). Чтения были выровнены на референсный геном (GRCh38). Аннотация проводилась с использованием баз данных ClinVar (2021/01/10) [16], gnomAD (v2.1.1) [17], и dbSNP [18]. Для клинической интерпретации были отобраны варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) в генах, ассоциированных с развитием НМЛЖ по имеющимся литературным данным с частотами <0,5% в базе данных gnomAD (v2.1.1) [17]. Патогенность ВНП оценивали в соответствии с критериями, изложенными в Руководстве по интерпретации данных секвенирования нового поколения [19]. Верификацию выявленных ВНП выполняли с помощью секвенирования по Сенгеру на приборе Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием набора ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя.

**Результаты**

Пробанд (II-2) — женщина 57 лет, наблюдающаяся у кардиолога в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (рисунок 1). Телосложение — нор-



|       |  |
|-------|--|
| I-1   | Умер в возрасте 62 лет, причина не известна  |
| I-2   | Умерла в 70 лет, причина не известна   |
| I-3   | Умер в 69 лет, острый инфаркт миокарда   |
| I-4   | Умерла в 80 лет, злокачественное новообразование молочной железы   |
| II-1  | 58 лет, постоянная форма фибрилляции предсердий  |
| II-2  | 57 лет, протезирование митрального клапана, НМЛЖ дилатационный фенотип, нарушения ритма сердца, СН, ортотопическая трансплантация сердца |
| III-1 | 31 год, НМЛЖ дилатационный фенотип, СН   |
| III-2 | 35 года, заболевание крови в анамнезе  |

Рис. 1 Родословная.

Примечание: НМЛЖ — некомпактный миокард ЛЖ, СН — сердечная недостаточность.

мостеническое. В 44 года стала отмечать появление одышки при физической нагрузке (ФН), появление отеков нижних конечностей, к врачам не обращалась. В 45 лет отметила прогрессивное ухудшение состояния в виде усугубления одышки, появления ортопноэ. При обследовании была выявлена тяжелая митральная недостаточность, выполнено протезирование митрального клапана. После оперативного вмешательства улучшения состояния не отмечала, нарастала одышка, появились отеки нижних конечностей. С явлениями СН была госпитализирована в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. В анализах крови исследуемые показатели были в пределах нормальных значений. При суточном мониторинге электрокардиограммы по Холтеру была выявлена редкая желудочковая экстрасистолия, пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии. При ЭхоКГ выявлено: конечный диастолический размер (КДР) — 5,7 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) — 0,6 см, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) — 22%, признаки НМЛЖ в области верхушки и боковой стенки (критерии Chin, Stollberger, Jenni [1]), систолическое давление в легочной артерии — 48 мм рт.ст., увеличение обоих предсердий, протезированный митральный клапан, митральная регургитация 2 ст., тромбоз полости ЛЖ. При проведении МРТ сердца с контрастированием (рисунки 2, 3) поствоспалительных очагов в мио-

карде не выявлено. КДР — 6,1 см, ФВ — 20%, картина синдрома некомпактного миокарда в области верхушки и боковой стенки (критерий Petersen, Jasquier, 2 критерия Grothoff [15, 20]), соотношение массы некомпактного миокарда к общей массе миокарда (НКМ/ОММ) равно 16,0%, что не удовлетворяет критерию Jasquier [21]. Были назначены β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (аМКР), диуретики, антикоагулянты, амиодарон. Однако состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, и в возрасте 47 лет пациентке была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. После трансплантации на фоне иммуносупрессивной терапии состояние пациентки стабильное. По данным ЭхоКГ: КДР — 4,1 см, ТМЖП — 0,9 см, ФВ — 66%.

#### Фенотипический каскадный скрининг

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

Сыну пробанда (III-1) в возрасте 21 года было проведено комплексное кардиологическое обследование. В стандартных анализах все показатели в пределах нормальных значений. По данным ЭхоКГ: КДР — 5,3 см, ТМЖП — 0,7 см, ФВ — 53%, признаки некомпактного миокарда в области верхушки, боковой стенки (критерий Stollberger). По данным МРТ сердца (изображения не сохранялись) камеры сердца не расширены, сократимость

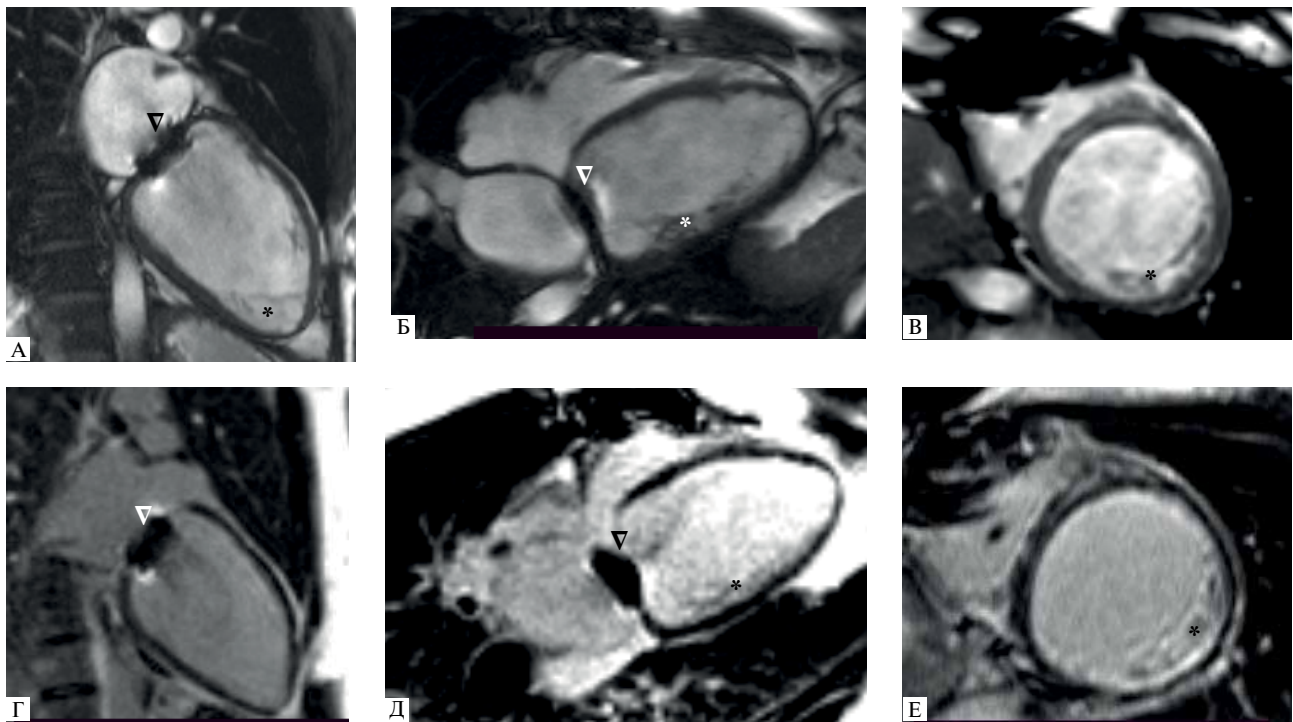


Рис. 2 МРТ сердца (II-2). (А-В) — кино-режим, SSFP-последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, Б — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось на уровне средних сегментов; (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда.

Примечание: полость ЛЖ расширена, индексированный КДО ЛЖ — 152 мл/м<sup>2</sup> (при норме до 92 мл/м<sup>2</sup>); ФВ ЛЖ 20%. Δ — артефакт от протеза митрального клапана, \* — НМЛЖ. Индексированная масса миокарда ЛЖ не увеличена, составляет 86 г/м<sup>2</sup> (при норме до 95 г/м<sup>2</sup>). Индексированная масса НМЛЖ — 14 г/м<sup>2</sup>. НКМ/ОММ ЛЖ — 16% (не повышено). Участки отсроченного контрастирования миокарда отсутствуют. Имеется контрастирование в основании трабекул некомпактного миокарда в среднем заднебоковом сегменте.



Рис. 3 Участки некомпактного миокарда по сегментам на основании МРТ сердца.

Примечание: А — II-1; Б — III-1. Зеленый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному <2; желтый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному >2-2,3; красный цвет — соотношение некомпактного к компактному миокарду ≥2,3. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

миокарда ЛЖ — 50%, участков фиброза, рубцового и поствоспалительного поражения миокарда не выявлено, отмечается некомпактный миокард

апикальных и латеральных сегментов, соотношение НКМ/ОММ равно 23,0% (критерий Petersen, Jacquier, 4 критерия Grothoff) [15, 20, 21]. Паци-

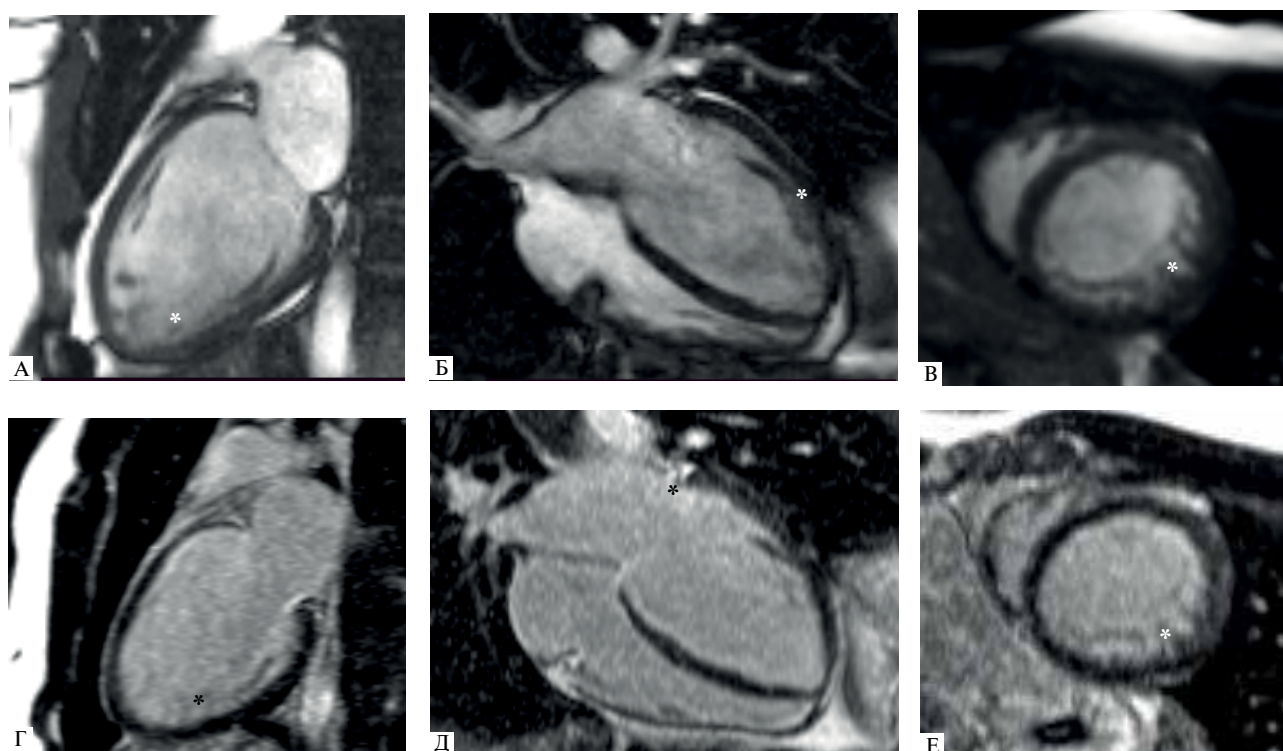


Рис. 4 МРТ сердца (III-1). (А-В) — кино-режим, SSFP -последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, Б — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось на уровне верхушечных сегментов; (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда.

Примечание: полость ЛЖ умеренно расширена, индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ — 92 мл/м<sup>2</sup> (при норме до 92 мл/м<sup>2</sup>); ФВ ЛЖ 38%. \* — НМЛЖ. Индексированная масса миокарда ЛЖ не увеличена, составляет 62 г/м<sup>2</sup> (при норме до 95 г/м<sup>2</sup>). Индексированная масса НМЛЖ — 16 г/м<sup>2</sup>. НКМ/ОММ ЛЖ — 26% (повышено). Участки отсроченного контрастирования миокарда отсутствуют.

ент проходил динамическое обследование на протяжении 7 лет, состояние оставалось стабильным, отмечалось незначительное снижение ФВ ЛЖ до 47%. Была назначена терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и аМКР, которую пациент принимал нерегулярно. В возрасте 31 года стал отмечать снижение толерантности к ФН, появление одышки при ФН. По данным ЭхоКГ: КДР — 5,8 см, систолическое давление в легочной артерии — 34 мм рт.ст., ФВ ЛЖ — 36%. По данным суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру: одиночная желудочковая экстрасистолия. Выполнено МРТ сердца с контрастированием (рисунки 3, 4). Выявлено увеличение степени некомпактности миокарда (соотношение НКМ/ОММ — 26%, ФВ ЛЖ — 38%). Участков интрамиокардиального фиброза, рубцового и воспалительного поражения миокарда не выявлено. Была скорректирована терапия: продолжена терапия аМКР, назначены β-адреноблокаторы и ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ).

Сыну пробанда (III-2) был проведен кардиологический скрининг, по результатам которого данных за наличие НМЛЖ не получено.

С учетом выявленных изменений у III-1, кардиологический скрининг был проведен мужу про-

банда (II-1). По данным ЭхоКГ признаков НМЛЖ не выявлено.

#### Генетический анализ

Пробанду и всем родственникам первой степени родства был проведен молекулярно-генетический анализ. В результате выявлена ранее описанная однонуклеотидная замена в 9 экзоне гена *RBM20* (GRCh38.p12: chr10:110812310, NM\_001134363.3:c.1913C>T, NP\_001127835.2:p.Pro638Leu, rs267607003). Вариант подтвержден у пробанда и ее сына. На основании актуальных критериев патогенности ВВП может быть классифицирован как вероятно-патогенный вариант (PS3, PM2, PP3, PP5).

#### Обсуждение

*RBM20* регулирует посттранскрипционный сплайсинг в саркомерных и в других генах, важных для поддержания нормальной структуры миокарда [22]. Он экспрессируется во всех поперечнополосатых мышцах, особенно в сердечной ткани [9]. Соответствующий ген, *RBM20*, расположен на длинном плече хромосомы 10 и содержит 14 экзонов. Он кодирует белок, состоящий из 1227 аминокислотных остатков, содержащий два домена цинкового пальца, область, богатую глутаматом, область, бо-

гату лейцином, РНК-связывающий домен типа мотива распознавания РНК (RRM) и область, богатую аргинином/серином (RS-домен). Наиболее высокая семейная частота ВСС и агрессивное течение ДКМП и НМЛЖ наблюдаются у пациентов с патогенными вариантами в RS-доме [9, 11, 23]. Функциональный анализ, проведенный с использованием миокардиальной ткани пациентов с ДКМП и культуры клеток, показал, что, в отличие от белка дикого типа, RBM20 с вариантом p.Pro638Leu локализуется не в ядре, а в цитоплазме [24].

Большинство ВНП гена *RBM20*, обнаруженных у пациентов с ДКМП, являются миссенс-вариантами и локализованы в хот-спот регионе RS-домена (p.634-638) [23]. В работе Sedaghat-Hamedani F, et al. был выявлен новый ВНП p.R634L в хот-спот регионе RS-домена и проведен его функциональный анализ с использованием ткани миокарда ЛЖ двух пациентов с НМЛЖ, который показал, что данный ВНП приводит к неправильному сплайсингу *TTN*, который кодирует самый большой саркомерный белок титин и является мишенью *RBM20* [5].

Важно отметить, что варианты в гене *TTN* являются частыми причинами НМЛЖ и ДКМП [3, 5, 25]. Однако данные, полученные недавно Gaertner A, et al. [24], свидетельствуют о том, что кардиомиопатия, вызванная вариантами в гене *RBM20*, не может быть объяснена исключительно изменениями в сплайсинге *TTN*, и, вероятно, другие гены-мишени *RBM20* могут также вносить вклад в фенотип заболевания.

В исследовании Lennermann D, et al. было показано, что мишенью *RBM20* являются >30 генов [26]. Среди них такие важные для функции саркомера гены, как *LDB3* и *TNNT2*, а также многие гены, имеющие решающее значение для усвоения кальция в кардиомиоцитах. В этой же работе было отмечено, что дефицит *RBM20* приводит к перегрузке клеток кальцием, что объясняет наличие различных аритмий и высокий риск ВСС [26].

В настоящей работе представлена семья с различными фенотипами НМЛЖ. Наиболее тяжелое течение заболевания отмечается у пробанда (II-2), у которой диагностирован дилатационный тип НМЛЖ с тяжелым течением СН, с желудочковыми нарушениями ритма сердца, тромбоэмболическими осложнениями, приведший к трансплантации сердца. При этом стоит отметить, что активное прогрес-

сирование ремоделирования миокарда и СН произошло после протезирования митрального клапана механическим протезом. Данная ситуация характерна для пациентов с относительной митральной недостаточностью на фоне дилатации с НМЛЖ [27]. У сына пробанда (III-1) в начале заболевания был выявлен изолированный НМЛЖ с незначительным снижением систолической функции ЛЖ до 47%, нормальными размерами камер сердца, что соответствует современному определению гипокинетической кардиомиопатии. Однако со временем отмечается тенденция к прогрессированию заболевания со снижением ФВ ЛЖ, дилатацией полостей сердца. Выявленный в данной семье ВНП в гене *RBM20* находится в RS-доме, что может свидетельствовать о патогенности найденного варианта. Согласно базе OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), данный вариант описан в нескольких случаях ДКМП. Однако в представленной семье, несмотря на присутствие дилатации полостей, нельзя исключить факт наличия НМЛЖ, вероятно усугубляющий клинические проявления заболевания. Учитывая прогрессивное течение заболевания у сына пробанда (III-1), наличие ВНП в гене *RBM20* несмотря на отсутствие жизнеугрожающих аритмий в настоящее время, следует проводить более тщательное динамическое наблюдение с целью оценки прогрессирования заболевания и развития фиброза миокарда.

## Заключение

В настоящее время границы генетики кардиомиопатий расширяются. Патогенные и вероятно-патогенные варианты в гене *RBM20* ассоциированы в первую очередь с дилатационным фенотипом и высоким риском ВСС. В статье представлены результаты обследования двух поколений семьи с НМЛЖ и прогрессирующим ремоделированием миокарда. Данная динамика ремоделирования миокарда указывает на относительную условность разделения по фенотипам у пациентов с НМЛЖ и подчеркивает важность регулярного динамического наблюдения с проведением клинико-инструментального обследования.

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

## Литература/References

1. Ichida F. Left ventricular noncompaction — Risk stratification and genetic consideration. *J Cardiol.* 2020;75(1):1-9. doi:10.1016/j.jcc.2019.09.011.
2. van Waning JI, Caliskan K, Chelu RG, et al. Diagnostic Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Criteria in Noncompaction Cardiomyopathy and the Yield of Genetic Testing. *Can J Cardiol.* 2021;37(3):433-42. doi:10.1016/j.cjca.2020.05.021.
3. 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.
4. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.

5. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3449-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx545.
6. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Gi WT, et al. Clinical and genetic insights into non-compaction: a meta-analysis and systematic review on 7598 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1297-308. doi:10.1007/s00392-019-01465-3.
7. Piekutowska-Abramczuk D, Paszkowska A, Ciara E, et al. Genetic Profile of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy in Children-A Single Reference Center Experience. *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1334. doi:10.3390/genes13081334.
8. 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:10.15829/29/1560-4071-2020-3872.
9. Koelemen J, Gotthardt M, Steinmetz LM, Meder B. RBM20-Related Cardiomyopathy: Current Understanding and Future Options. *J Clin Med*. 2021;10(18):4101. doi:10.3390/jcm10184101.
10. Kiselev AM, Verzhinina TL, Tarnovskaya SI, et al. Variants of RBM20 gene in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(10):92-9. (In Russ.) Киселёв А.М., Вершинина Т.Л., Тарновская С.И. и др. Варианты в гене RBM20 у пациентов детского возраста с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(10):92-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-92-99.
11. Parikh VN, Caleshu C, Reuter C, et al. Regional Variation in RBM20 Causes a Highly Penetrant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3):e005371. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005371.
12. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
13. Kulikova OV, Myasnikov RP, Mershina EA, et al. Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry. *Terapevticheskii arkhiv*. 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.
14. 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. *Russ J Cardiol*. 2017;0(10):9-16. (In Russ.) Мясников Р.П., Щербакова Н.В., Куликова О.В. и др. Мутация гена DES в семье пробанд 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.
15. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
16. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D862-8. doi:10.1093/nar/gkv1222.
17. 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.
18. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(1):308-11. doi:10.1093/nar/29.1.308.
19. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of data on human DNA sequencing obtained by methods of massive parallel sequencing (MPS). *Meditinskaya genetika*. 2019;18(8):3-23. (In Russ.) Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3-23. doi:10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
20. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol*. 2012;22(12):2699-709. doi:10.1007/s00330-012-2554-7.
21. Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
22. Maatz H, Jens M, Liss M, et al. RNA-binding protein RBM20 represses splicing to orchestrate cardiac pre-mRNA processing. *J Clin Invest*. 2014;124(8):3419-30. doi:10.1172/JCI74523.
23. Watanabe T, Kimura A, Kuroyanagi H. Alternative Splicing Regulator RBM20 and Cardiomyopathy. *Front Mol Biosci*. 2018;5:105. doi:10.3389/fmolb.2018.00105.
24. Gaertner A, Klauke B, Felski E, et al. Cardiomyopathy-associated mutations in the RS domain affect nuclear localization of RBM20. *Hum Mutat*. 2020;41(11):1931-43. doi:10.1002/humu.24096.
25. Tabish AM, Azzimato V, Alexiadis A, Buyandelger B, et al. Genetic epidemiology of titin-truncating variants in the etiology of dilated cardiomyopathy. *Biophys Rev*. 2017;9(3):207-23. doi:10.1007/s12551-017-0265-7.
26. Lennermann D, Backs J, van den Hoogenhof MMG. New Insights in RBM20 Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17(5):234-46. doi:10.1007/s11897-020-00475-x.
27. Kulikova OV, Myasnikov RP, Meshkov AN, et al. 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. (In Russ.) Куликова О.В., Мясников Р.П., Мешков А.Н. и др. 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.