

На правах рукописи

ПОЛЯК МАРГАРИТА ЕВГЕНЬЕВНА

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ СИНДРОМА
НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У
РОССИЙСКИХ БОЛЬНЫХ**

03.02.07 - Генетика

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

МОСКВА – 2019

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Заклязьминская Елена Валерьевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук

Жученко Людмила Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, курс пренатальной диагностики, заведующий курсом

Доктор медицинских наук, профессор

Затейщиков Дмитрий Александрович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы", первичное сосудистое отделение, руководитель

Ведущая организация:

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии Наук

Защита диссертации состоится «___»_____20___ г. в 14.00 на заседании Диссертационного совета Д208.072.16 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___»_____20___ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Ларина Вера Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Синдром некомпактного миокарда левого желудочка (СНМЛЖ) – новое понятие в кардиологии, за последние несколько лет прошедшее путь от редких феноменологических описаний до выделения в отдельный тип кардиомиопатий. По данным отдельных эхокардиографических исследований, частота СНМЛЖ среди взрослых пациентов, направленных на эхокардиографическое обследование, колеблется в пределах 0,014-1,3%. Выявляемость СНМЛЖ у детей с кардиомиопатиями выше и составляет около 9%; природа сравнительно высокой частоты некомпактности миокарда у детей в настоящее время окончательно не установлена.

Этиология и патогенез НМЛЖ изучены недостаточно, однако доля наследственных форм оказывается стабильно высокой в разных исследованиях. Аутосомно-доминантный тип наследования описан как наиболее частый при СНМЛЖ. К настоящему времени известны не менее 20 генов, в которых были выявлены мутации у больных с СНМЛЖ. Частота и спектр патогенных генетических вариантов в этих генах требуют детального изучения. Наиболее часто обнаруживаются мутации в генах, ответственных за развитие различных типов кардиомиопатий – генах *MYH7*, *MYBPC3*, *ACTC1*, *LMNA*, *TRPM1* и др., что свидетельствует в пользу этиологической общности кардиомиопатий и некомпактности миокарда. Тем не менее, стратегия ДНК-диагностики и ее необходимый объем в настоящее время не определены. В 2018 году были опубликованы рекомендации Американского общества Сердечной Недостаточности, в которых, с одной стороны, оговариваются возможности ДНК-диагностики, с другой – подчеркивается, что эффективность ДНК-диагностики при НМЛЖ не определена.

Таким образом, актуальными задачами остаются изучение спектра генетических вариантов при НМЛЖ и оценка эффективности различных схем ДНК-диагностики.

Цель исследования

Изучение спектра генетических вариантов в генах, кодирующих основные саркомерные и структурные белки миокарда, и клинического полиморфизма НМЛЖ в выборке российских больных.

Задачи исследования

1. Провести клинико-генеалогический анализ феномена некомпактности миокарда левого желудочка, определить доли спорадических и семейных случаев, а также типы наследования семейных форм.
2. Изучить варианты структурного ремоделирования сердца, ассоциированные с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка.
3. Проанализировать спектр генетических вариантов в таргетной панели из 13 генов, ассоциированных с синдромом НМЛЖ.
4. Оценить диагностическую эффективность сформированной панели генов в разных группах пациентов и предложить дифференциальный алгоритм ДНК-диагностики для пациентов с СНМЛЖ.
5. Изучить корреляцию «генотип-фенотип» в группах пациентов с НМЛЖ и оценить прогностическое значение генетических вариантов различных классов патогенности.

Научная новизна исследования

1. Изучены различные варианты ремоделирования миокарда в группе пациентов с НМЛЖ.
2. Изучены типы наследования НМЛЖ как изолированного признака и спектр генетических вариантов в 13 генах у пациентов с НМЛЖ.
3. Обнаружены новые генетические варианты в хорошо изученных генах саркомерных и структурных белков.
4. Показано, что возраст манифестации заболевания у носителей патогенных/вероятно патогенных вариантов достоверно ниже, чем у пациентов-носителей.
5. Показано, что соотношение некомпактного и компактного слоев не может являться предиктором обнаружения патогенного/вероятно патогенного генетического варианта.

Практическая значимость исследования

1. Создан регистр больных с СНМЛЖ, который включает в себя клинические данные, данные семейного анамнеза и биологический материал; создан биобанк образцов, содержащий образцы биологического материала (венозной крови) и ДНК пациентов с НМЛЖ.
2. Оценена целесообразность включения в протокол ДНК-диагностики 13 генов, наиболее часто ассоциированных с НМЛЖ, предложен алгоритм ДНК-диагностики, в которой учитываются различные варианты ремоделирования миокарда у пациента.
3. Полученные результаты и алгоритмы могут быть использованы при медико-генетическом консультировании, в лабораториях ДНК-диагностики, при выборе тактики динамического наблюдения, а также в лекционном и практическом образовательном процессе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Анатомический феномен НМЛЖ может встречаться как в изолированной форме, так и сопровождаться различными вариантами ремоделирования миокарда. При наследовании НМЛЖ как независимого признака преобладает аутосомно-доминантное наследование.
2. Эффективность предложенной схемы ДНК-диагностики, включающей в себя секвенирование панели из 13 генов, различна для пациентов с разными вариантами ремоделирования. Предложенная схема наиболее эффективна для пациентов с сочетанием НМЛЖ и гипертрофии миокарда.
3. Предложен дифференциальный алгоритм ДНК-диагностики для пациентов с НМЛЖ, учитывающий вариант ремоделирования миокарда и наличие/отсутствие симптомов заболевания у пациентов.
4. Пациенты с СНМЛЖ и выявленными генетическими вариантами IV-V классов патогенности имели достоверно более ранний возраст манифестации заболевания и наибольшую частоту ВСС в семье, но не соотношение толщины некомпактного и компактного (NC/C) слоев миокарда.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация работы проведена 13 декабря 2018 года на заседании Ученого совета ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского».

Материалы диссертации доложены на Российских национальных конгрессах кардиологов (Екатеринбург, 2016 г.; Москва, 2018 г.), конференции Европейского общества генетики человека (ESHG, Копенгаген, 2017 г.), конгрессах Европейского кардиологического общества (ESC, Рим, 2016 г.; ESC, Барселона, 2017 г.).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, его проведении, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику медико-генетического консультирования, диагностический и лечебный процесс лаборатории медицинской генетики и отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», а также в лекционный курс для студентов и аспирантов ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 03.02.07 – «генетика». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пункту 17 паспорта генетики.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, включая 5 статей, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка (106 источника литературы: 5 отечественных и 101 иностранных). Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 25 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в соответствии с протоколом, утвержденным Локальным этическим комитетом ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского», и с нормами Хельсинской декларации. В исследование вошли

клинические, инструментальные, молекулярно-генетические данные 67 неродственных семей, в которых хотя бы одному больному был поставлен диагноз «синдром некомпактного миокарда левого желудочка» согласно общепринятым диагностическим критериям (критерии Jenni, 2001, или Peterson, 2005).

Всем пациентам было рекомендовано обследование по единой схеме, включавшей в себя клиническое обследование, медико-генетическое консультирование и молекулярно-генетическое исследование.

Эхокардиографическое обследование является более доступным методом, чем МРТ/МСКТ и позволяет диагностировать НМЛЖ у пациентов с имплантируемыми устройствами (ИКД, ЭКС). МРТ/МСКТ сердца позволяет с высокой точностью определить соотношение компактного и некомпактного слоев и, следовательно, соответствие соотношения диагностическим критериям. При применении методики контрастирования миокарда с помощью хелатных солей гадолиния (LGE) возможно выявить и оценить очаги нарушения целостности мембран кардиомиоцитов (очаги воспаления, некроза, фиброза).

Часть пробандов были обследованы в рамках госпитализации в РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского; для тех пробандов, которые в РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского обращались только амбулаторно, были проанализированы данные, полученные в других медицинских учреждениях, недостающие процедуры назначались в амбулаторном порядке.

Диагностика кардиомиопатий проводилась на основе соответствующих рекомендаций и диагностических критериев. В ходе диагностики у всех пациентов определялся тип ремоделирования миокарда (изолированный вариант НМЛЖ, НМЛЖ + дилатация, НМЛЖ + гипертрофия или другой тип ремоделирования).

Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование, включавшее поиск генетических вариантов в генах *MYH7*, *MYBPC3*, *TPM1*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TAZ*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*, *LDB3 (ZASP)*, *LMNA*, *DTNA*, *DES*. Секвенирование выполнялось на платформе Ion Torrent с использованием наборов готовых реагентов по протоколу фирмы-изготовителя (Life Technologies) с последующим подтверждением обнаруженных генетических вариантов методом прямого автоматического двунаправленного секвенирования методом Сенгера.

При наличии у пациента данных в пользу определенного генетического заболевания проводилось таргетное секвенирование соответствующего гена методом прямого двунаправленного секвенирования по Сенгеру. Для пробандов с подозрением на синдромальную патологию и пробандов с отягощенным по повторным детским смертям семейным анамнезом проводили секвенирование экзома на платформе Ion Torrent.

Оценку потенциальной патогенности выявленных генетических вариантов проводили в соответствии с Руководством по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) от 2017 года.

Для статистического анализа полученных данных использовали программные пакеты SciPy и StatsModels языка программирования Python. Все количественные показатели были представлены в виде среднего и разброса максимального и минимального значений. При оценке значимости различий между двумя группами количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента. Для сравнения групп с бинарными данными использовали точный тест Фишера. Оценку факторов, потенциально способных повлиять на результаты исследования, проводили методом линейной регрессии. Для всех тестов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Варианты ремоделирования миокарда в группе больных с НМЛЖ. Нами были обследованы 67 неродственных семей, где пробанду был поставлен диагноз «синдром некомпактного миокарда левого желудочка» («СНМЛЖ»). Выборка включала 67 пробандов и 29 родственников I степени родства (всего – 96 человек), обратившихся в РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского в период с 2011 по 2018 год.

Мы проанализировали анатомические варианты ремоделирования миокарда в обследованной группе пациентов, независимо от возраста. Изолированный НМЛЖ наблюдался у 15 пациентов (23%). У большей части пациентов наблюдалось сочетание НМЛЖ с другими вариантами ремоделирования миокарда (Рис. 1).

У большей части пациентов (35/67, 52,2%) наблюдалась, наряду с некомпактным слоем миокарда, дилатация камер сердца. Гипертрофия миокарда наблюдалась у 15 пациентов (22,4%), при этом у 10 из 15 пациентов наблюдалась,

кроме гипертрофии миокарда, дилатация камер сердца. У двоих пациентов (3%), помимо НМЛЖ, выполнялись диагностические критерии Marcus (2010) для аритмогенной дисплазии правого желудочка.

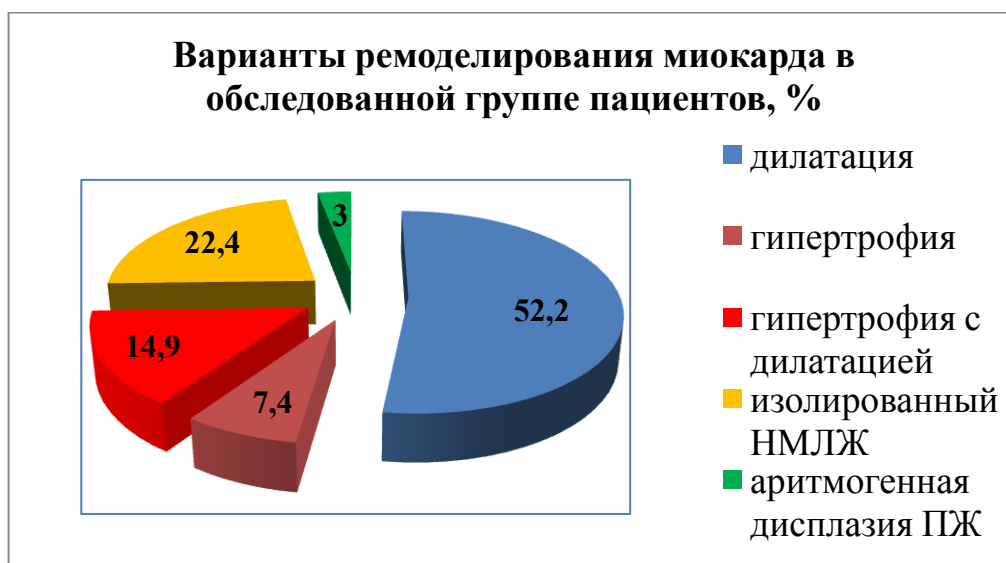


Рисунок 1 Варианты ремоделирования миокарда в обследованной группе пациентов, %

Возраст манифестации заболевания различался в зависимости от типа ремоделирования миокарда. Наиболее ранний возраст манифестации заболевания наблюдался в группе пациентов с гипертрофией миокарда (28 лет), наиболее поздний – в группе пациентов с дилатацией (36,2 лет), однако статистически значимой разницы между группами с различными типами ремоделирования миокарда обнаружено не было.

Результаты молекулярно-генетического исследования для больных с НМЛЖ. Секвенирование панели генов «Синдром некомпактного миокарда ЛЖ» было выполнено для 67 пробандов, которым был выставлен диагноз «синдром некомпактного миокарда ЛЖ».

Генетические варианты не рассматривали как потенциально патогенные, если они отвечали следующим критериям:

1. если генетический вариант ранее был описан в литературе как не имеющий клинического значения;
2. если генетический вариант внесен в базы данных и является частым – частота аллеля $> 5\%$, согласно базам данных ESP, 1KP или ExAC;

3. Частота генетического варианта превышает частоту заболевания (с учетом типа наследования). Поскольку частота НМЛЖ не определена, а большинство литературных источников сообщают преимущественно об аутосомно-доминантном типе наследования, нами был выбран порог отсечки частоты аллеля 0,01%.

Генетические варианты с неустановленным клиническим значением, а также патогенные/вероятно патогенные генетические варианты были выявлены в 30 семьях (45%). Всего было обнаружено 33 генетических варианта III-V классов патогенности (Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS), 2017). Из числа всех обнаруженных генетических вариантов 13 относились к IV-V классу патогенности, 20 – к III классу патогенности. Соотношение «сигнал-шум» составило 13:20 ~ 0,65:1. Доли пациентов с генетическими вариантами различных классов представлено на рисунке 2.

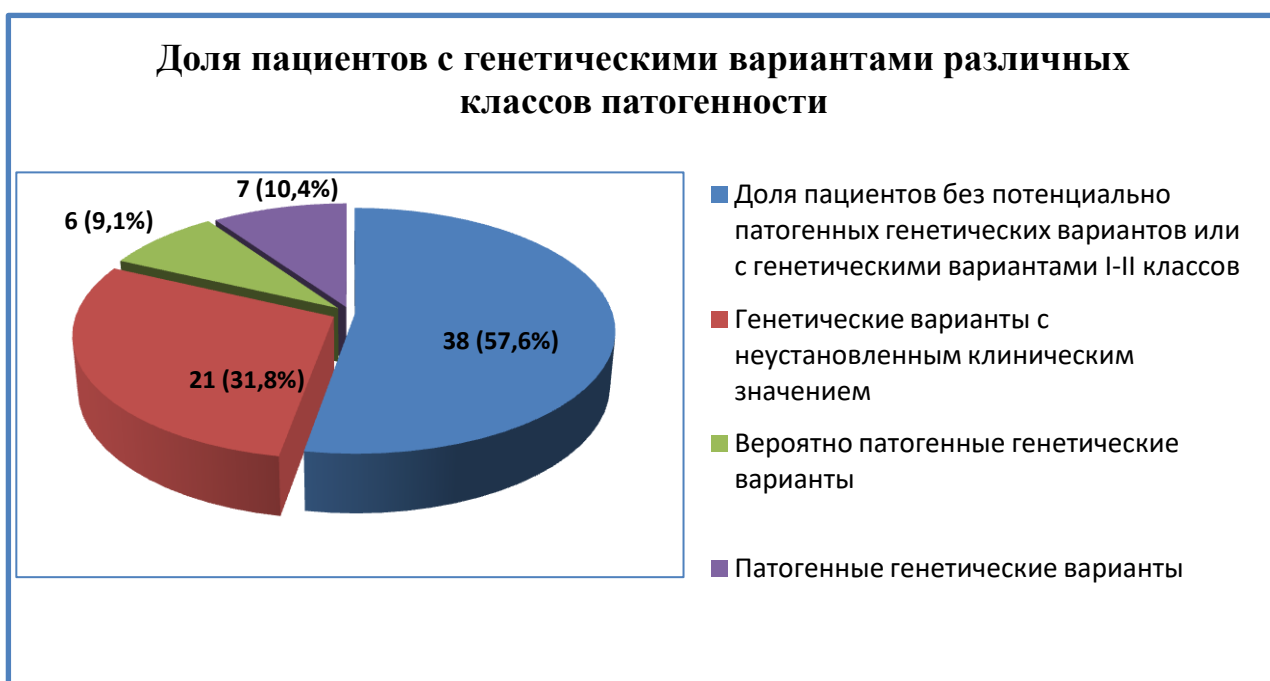


Рисунок 2 Доля пациентов с генетическими вариантами различных классов патогенности.

В нашей группе больных большая часть генетических вариантов была обнаружена в генах *МУН7* (15) и *МУВРС3* (8). У 6 (8,9%) пробандов было обнаружено по 2 генетических варианта.

Большая часть (73%) генетических вариантов III-V классов патогенности представляли собой миссенс-варианты, что согласуется с данными других авторов.

Эффективность ДНК-диагностики с использованием панели «СНМЛЖ и другие кардиомиопатии», таргетного секвенирования отдельных генов (по показаниям по результатам медико-генетического консультирования) и секвенирования экзома составила 22,4%, генетические варианты III-V классов патогенности были выявлены в 47% случаев.

Клинико-генеалогический анализ в группе больных с НМЛЖ. Данные семейного анамнеза были доступны в 44 семьях (~67% случаев). Недостаток информации о семейном анамнезе может объясняться относительно недавним внедрением диагноза «НМЛЖ» с клиническую практику, недостаточно информативными методами визуализации в недавнем прошлом, не позволяющими подробно определить тип кардиомиопатии и недостаточностью информирования о возможной семейной природе заболевания.

В ходе клинико-генеалогического анализа удалось проследить наследование НМЛЖ как независимого признака. В случае наследования НМЛЖ как независимого признака наблюдался аутосомно-доминантный тип наследования. Спорадические случаи НМЛЖ преобладают среди пациентов нашей выборки – у 26 из 44 пробандов (59%) семейный анамнез не был отягощен по НМЛЖ или другой КМП. У 18 пробандов (41%) семейный анамнез был отягощен по НМЛЖ или другой КМП.

Вероятность обнаружения патогенного генетического варианта не зависела от отягощенности семейного анамнеза по кардиомиопатиям. Таким образом, отсутствие семейного анамнеза кардиомиопатии у пробанда не является основанием для отказа в выполнении ДНК-диагностике.

Анализ эффективности ДНК-диагностики в группах пациентов с различными вариантами ремоделирования миокарда и корреляций «генотип-фенотип» в группе пациентов с НМЛЖ

Мы проанализировали число обнаруженных генетических вариантов у пациентов с различными типами ремоделирования миокарда. Результаты анализа и соотношение числа патогенных генетических вариантов (IV-V классы

патогенности) и вариантов с неустановленным клиническим значением представлены на рисунке 5.

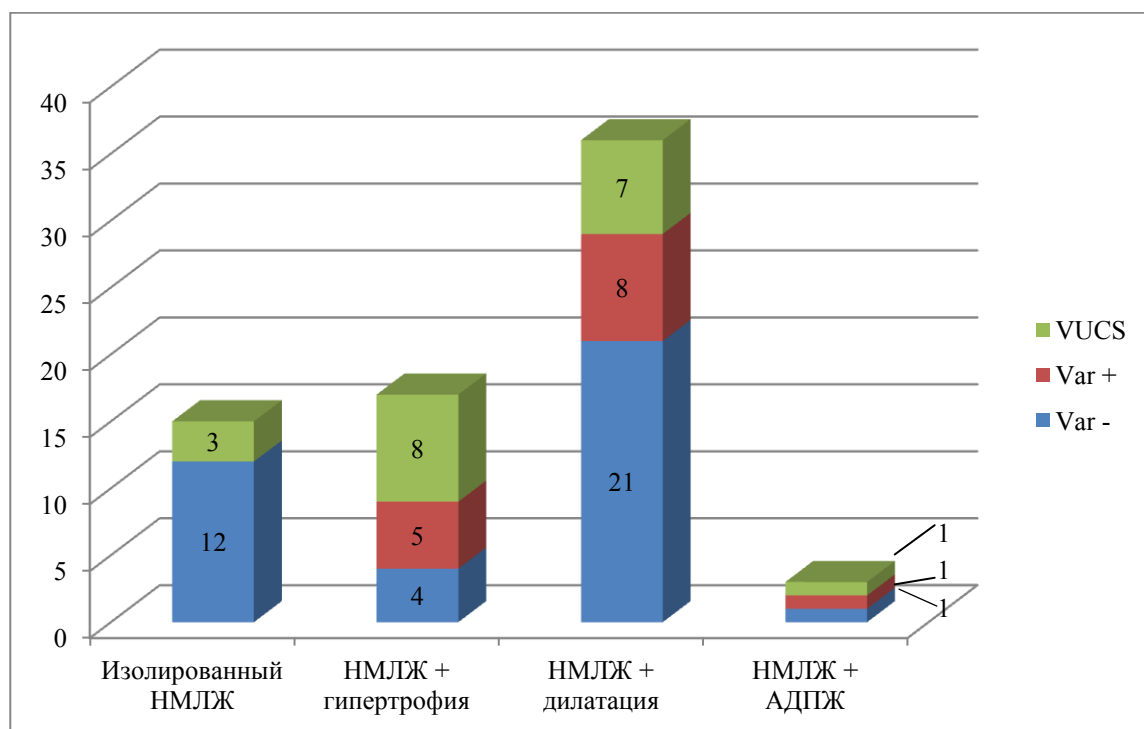


Рисунок 3. Распределение генетических вариантов в зависимости от типа ремоделирования миокарда.

Данный результат иллюстрирует различные генетические спектры гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, и, предположительно, изолированного некомпактного миокарда ЛЖ, что позволяет предложить различные стратегии ДНК-диагностики в зависимости от варианта ремоделирования миокарда.

Для пациентов с сочетанием НМЛЖ и гипертрофии миокарда наиболее оптимальной представляется ДНК-диагностика с помощью панели генов, включающей в себя гены саркомерных белков. Для пациентов с изолированной формой НМЛЖ или с сочетанием НМЛЖ с дилатацией камер сердца необходимо охватить как можно более широкий спектр генов и с этой целью ДНК-диагностика может проводиться либо с помощью больших диагностических панелей, либо методами секвенирования экзома.

Эффективность ДНК-диагностики для групп пациентов с различными типами ремоделирования миокарда представлена в таблице 1.

Таблица 1. Доля генетических вариантов IV-V классов патогенности в зависимости от типа ремоделирования.

Генетический вариант	Изолированный НМЛЖ	НМЛЖ + гипертрофия миокарда	НМЛЖ + дилатация камер сердца
Патогенный (IV-V классы патогенности) генетический вариант, доля случаев	0	5/15	7/35
Эффективность ДНК-диагностики, %	Очень низкая	33	20

На основании анализа эффективности ДНК-диагностики для пациентов с различными вариантами ремоделирования миокарда был предложен алгоритм молекулярно-генетического исследования (рис. 4).

Мы также проанализировали клинические проявления заболевания в группах пациентов с генетическими вариантами различных классов патогенности независимо от типа ремоделирования миокарда. Были проанализированы следующие параметры: возраст манифестации, фракция сердечного выброса (по Симпсону), частота миокардита, соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда (NC/C), семейный анамнез внезапной сердечной смерти.

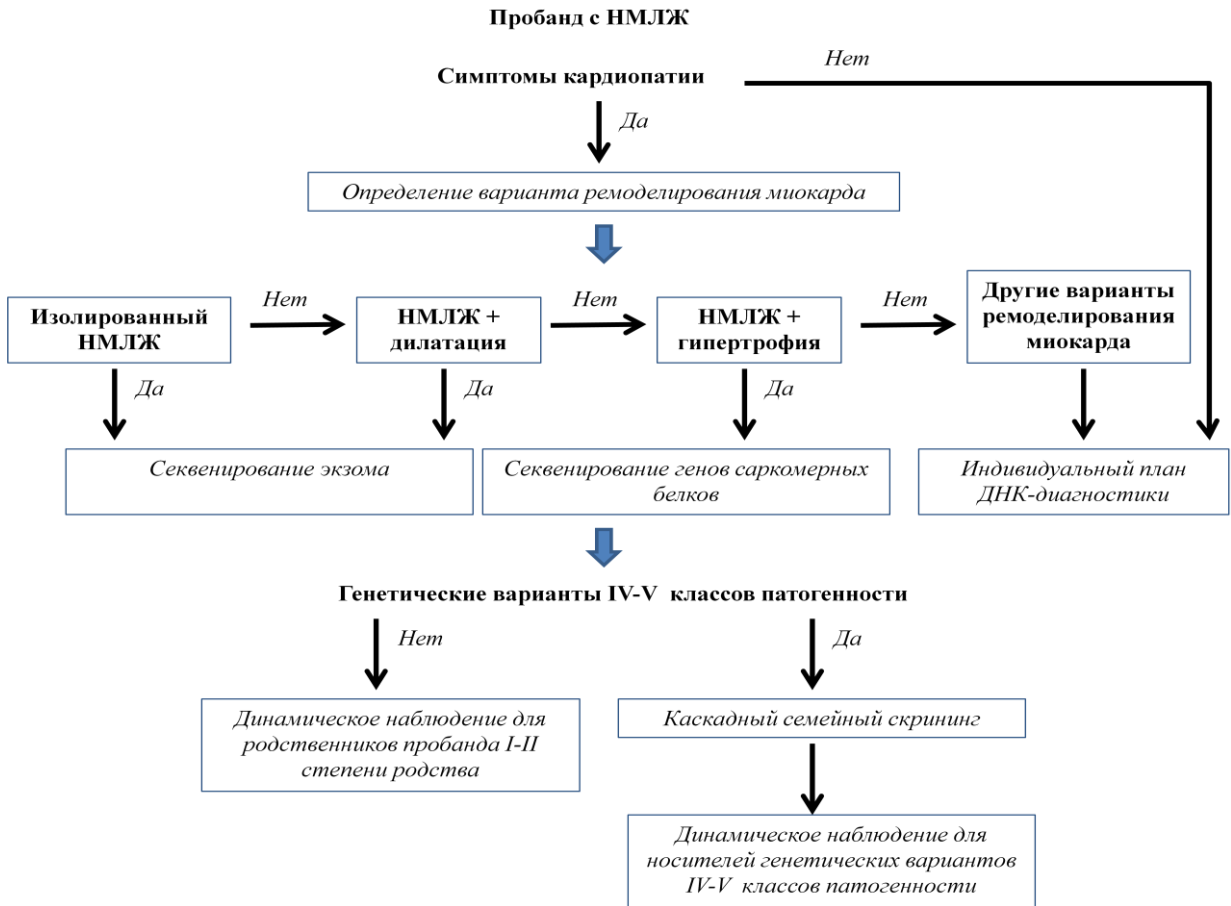


Рисунок 4. Предлагаемый алгоритм ДНК-диагностики для пациента с направляющим диагнозом "НМЛЖ"

Количество пациентов в каждой группе, средний возраст манифестации заболевания, соотношение по полу и результаты статистического анализа представлены в таблице 2. Статистически достоверные различия были обнаружены только между группами пациентов-носителей патогенных/потенциально патогенных генетических вариантов и пациентов, у которых генетических вариантов III-V классов патогенности обнаружено не было. Значимо различались возраст манифестации заболевания ($p=0,0017$), соотношение компактного и некомпактного слоев миокарда (соотношение было меньше в группе пациентов-носителей патогенных/потенциально патогенных генетических вариантов, $p=0,03$) и семейным анамнезом ВСС. Достоверных различий в значениях фракции выброса и частоте воспалительных заболеваний сердца обнаружено не было.

Таблица 2. Клинические и анамнестические особенности больных, в зависимости от наличия генетических вариантов IV/V классов патогенности.

	Var +	Var –	p-value	Статистическая значимость
Число пробандов	15	37		
Соотношение по полу, М:Ж	6:9	18:19	p>0,05	Недостоверно
Возраст манифестации заболевания, лет	19 (0-47)	35 (12-60)	p=0,0017	Достоверно
Семейный анамнез ВСС	8/15	6/37	p=0,03	Достоверно
ФВ на момент включения в исследование, %	42,4	38,8	p>0,05	Недостоверно
Соотношение NC/C	1,76	2,5	p=0,03	Достоверно
Воспалительное заболевание миокарда, чел	5/15	8/38	p>0,05	Недостоверно

Можно предположить взаимосвязь между наличием генетического варианта и тяжестью клинических проявлений и поставить под сомнение наличие взаимосвязи между клиническими проявлениями и выраженностью некомпактного слоя. В таком случае, тяжесть клинических проявлений будет скорее определяться не выраженностью некомпактного слоя, а генетическим контекстом заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Доля спорадических случаев некомпактности миокарда левого желудочка составила 32% пробандов. Таким образом, в трети случаев анатомический феномен НМЛЖ был спорадическим, в трети случаев – в рамках семейного анамнеза доминантно наследуемых разных кардиомиопатий; в трети случаев анализ родословной был недоступен.

2. Синдром некомпактного миокарда левого желудочка характерен для различных анатомических и генетических контекстов. Изолированный НМЖ наблюдался только у 23% больных. В остальных случаях (77%) наблюдались ассоциации со всеми известными типами ремоделирования сердца. Наиболее

частым является сочетание НМЛЖ с ДКМП (52% пробандов). Сочетание некомпактного миокарда с ГКМП выявлено у 22% больных. Сочетание с АКПЖ было казуистически редким (2 неродственных больных).

3. Было выявлено 13 генетических вариантов IV-V классов патогенности. Большая часть (76,9%) была выявлена в генах *MYH7* и *MYBPC3*. Соотношение «сигнал:шум» (mutation:VUCS) составило 13:20 (0,65:1). Миссенс-мутации составили 73% от числа всех обнаруженных генетических вариантов, что соответствует результатам исследований других групп авторов.

4. Средняя диагностическая эффективность разработанной панели генов «Синдром некомпактного миокарда левого желудочка» (13 генов, 30 kb) составила 22%. Частых мутаций, которые могли бы стать основой эффективной и экономичной тест-системы, в российской выборке больных не выявлено. Эффективность предложенного протокола ДНК-диагностики различна при различных вариантах ремоделирования миокарда. Наибольшая выявляемость мутаций наблюдалась при сочетании НМЛЖ с гипертрофией миокарда (33%), наименьшая - при изолированной некомпактности левого желудочка (0, вариантов IV-V классов патогенности не выявлено). Изолированный НМЛЖ является негативным прогностическим фактором для выявления патогенных генетических вариантов в сформированной таргетной группе пациентов. На основании различий в эффективности предложенного протокола ДНК-диагностики для разных групп пациентов был предложен дифференциальный алгоритм, учитывающий анатомический вариант ремоделирования миокарда и наличие симптомов сердечно-сосудистого заболевания.

5. Пациенты с СНМЛЖ и выявленными генетическими вариантами IV-V классов патогенности имели достоверно более ранний возраст манифестации заболевания и наибольшую частоту ВСС в семье. В то же время соотношение толщины некомпактного и компактного (NC/C) слоев миокарда у этих пациентов было достоверно ниже, чем у пациентов без выявленных генетических вариантов. Можно предположить, что ранняя манифестация заболевания не определяется выраженностью некомпактного слоя миокарда, а скорее – генетическим контекстом заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика показаны пробанду и членам семьи, у которых выполняются диагностические критерии некомпактного миокарда левого желудочка. Для диагностики некомпактного миокарда левого желудочка у родственников пробанда в качестве первого этапа семейного скрининга рекомендуется выполнять трансторакальное УЗИ сердца.

2. Пациентам с изолированной формой некомпактного миокарда левого желудочка и симптомами кардиопатии ДНК-диагностику оптимально проводить методом полноэкзомного секвенирования.

3. Пациентам с сочетанием СНМЛЖ и гипертрофии миокарда первым этапом ДНК-диагностики целесообразно первым этапом выполнять поиск мутаций в ограниченной панели генов: *MYH7, MYBPC3, TPM1, ACTC1, LMNA, DES, TNNT2, DTNA, LDB3, TNNI3, TAZ, MYL2, MYL3*.

4. Пациентам с сочетанием СНМЛЖ и дилатацией камер сердца ДНК-диагностику оптимально проводить методом полноэкзомного секвенирования.

5. Обнаружение генетического варианта III класса патогенности не может служить основанием для утяжеления прогноза заболевания и/или для проведения пренатальной ДНК-диагностики.

6. При обнаружении у пробанда генетического варианта IV-V классов патогенности показано проведение каскадного семейного скрининга родственникам I-II степени родства.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение и описание новых генетических вариантов наряду с детальным фенотипированием позволит уточнить типы наследования СНМЛЖ и проанализировать возможные корреляции между генотипом и фенотипом. Следовательно, это позволит повысить эффективность медико-генетического консультирования и, в случае обнаружения корреляций «генотип-фенотип», даст возможность оценивать риски жизнеугрожающих событий.

2. В ходе анализа спектра генетических вариантов у пациентов с изолированной формой СНМЛЖ и с сочетанием некомпактного миокарда левого желудочка и других типов ремоделирования миокарда могут быть получены новые данные о взаимосвязи различных типов кардиомиопатий.

3. Особый интерес представляет анализ генов, вовлеченных в процесс эмбриогенеза сердца, у пациентов с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка и различными формами ремоделирования миокарда.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Polyak, M. Mutation spectrum in Russian patients with left ventricular non-compaction / M. Polyak, L. Dashinemaeva, A. Bukaeva, L. Mitrofanova, S. Dzemeshkevich, O. Blagova, E. Zaklyazminskaya // **European Heart Journal** – 2016 Т.37. № Supp (S1) – P.124.
2. Поляк, М.Е. Сочетание двух мутаций у больной с аритмической формой синдрома некомпактного миокарда левого желудочка / Поляк М.Е., Букаева А.А., Шестак А.Г., Благова О.В., Свешников А.В., Лутохина Ю.А., Недоступ А.В., Заклязьминская Е.В. // **Российский кардиологический журнал**. – 2016. – №10 (138). – С. 98-104.
3. Zaklyazminskaya, E.V. Mutation spectrum and clinical polymorphism in Russian patients with left ventricular non-compaction / E.V. Zaklyazminskaya, M.E. Polyak, E.A. Merzhina, V.E. Sinitsin, A.A. Bukaeva, O.V. Blagova, L.B. Mitrofanova, N.P. Kotlukova, Ju. Lutokhina, A.G. Shestak, S.L. Dzemeshkevich // **66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics** 18 – 22 October, 2016. – P. 156
4. Поляк, М.Е. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? / Поляк М.Е., Мершина Е.А., Заклязьминская Е.В. // **Российский кардиологический журнал**. – 2017 – №2 – С. 106-113.
5. Дземешкевич, С.Л. Некомпактный миокард левого желудочка, обратное ремоделирование сердца и вспомогательная систолическая поддержка с PULSECATH / Дземешкевич С.Л., Бабаев М.А., Фролова Ю.В., Маликова М.С., Луговой А.Н., Домбровская А.В., Поляк М.Е., Дымова О.В., Еременко А.А., Заклязьминская Е.В. // **Клиническая и экспериментальная хирургия Журнал им. акад. Б.В. Петровского**. – 2017 – № 1 (15). – С. 15–21.
6. Zaklyazminskaya, E.V. Clinical polymorphism of the left ventricular non-compaction in the Russian cohort / E.V. Zaklyazminskaya, M.E. Polyak, A.A. Bukaeva, E.A. Merzhina, L.B. Mitrofanova, O.V. Blagova, S.L. Dzemeshkevich // **European Heart Journal**, – 2017 – Supp (S1), – P.1304
7. Polyak, M.E. Diagnostic yield of DNA-diagnostics and “signal to noise” ratio in Russian patients with left ventricular non-compaction / Polyak M.E., Khovalyg A.B., Shestak A.G., Bukaeva A.A., Blagova O.V., Mitrofanova L.B., Dzemeshkevich S.L.,

- Zaklyazminskaya E.V. // **European Journal of Human Genetics Abstracts from the 50th European Society of Human Genetics Conference: Posters** – Copenhagen, Denmark 27-30 May 2017. – P.163
8. Благова, О.В. Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка (ФТК им. В.Н.Виноградова): состояние на 2017 год / Благова О.В., Павленко Е.В., Вариончик Н.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Коган Е.А., Гагарина Н.В., Мершина Е.А., Сеницын В.Е., Поляк М.Е., Заклязьминская Е.В. // **Материалы Российского национального конгресса кардиологов** – Санкт-Петербург 24-27 сентября 2017 г. – с.629
 9. Zaklyazminskaya, E.V. De novo mutation rate in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular non-compaction / E. Zaklyazminskaya, M. Polyak, A. Bukaeva, G Radzhabova, S. Dzemeshevich // **Abstracts of the Heart Failure 2018 and the World Congress on Acute Heart Failure**, 26–29 May 2018, Vienna, Austria "European Journal of Heart Failure – 2018 – №20 (Suppl. S1) – P. 638
 10. Благова, О.В. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы / Благова О.В., Павленко Е.В., Вариончик Н.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Коган Е.А., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Донников А.Е., Кадочникова В.В., Гагарина Н.В., Мершина Е.А., Сеницын В.Е., Поляк М.Е., Заклязьминская Е.В. // **Российский кардиологический журнал**. – 2018 – №2 – С. 44-52.
 11. Благова, О.В. Стратификация риска внезапной смерти и критерии отбора на имплантацию дефибрилляторов у больных с кардиомиопатиями (дилатационной, аритмогенной правожелудочковой, некомпактным миокардом) / Благова О.В., Н.В. Вариончик, Е.А. Соловьева, А.А. Букаева, А.Г. Шестак, Поляк М.Е., А.В. Недоступ // **Клиническая и экспериментальная хирургия Журн. им. акад. Б.В. Петровского**. – 2018 – № 3. С. 34-49
 12. Surikova, Y. Common pathogenic mechanism in patients with dropped head syndrome caused by different mutations in the *MYH7* gene / Surikova Y., Filatova A., Polyak M., Skoblov M., Zaklyazminskaya E. // **Gene** – 2019 – 697: P.159-164

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ACMG – American College of Medical Genetics

ESP – Exome Sequencing Project

ExAC – Exome Aggregation Consortium

LGE – late gadolinium enhancement (отсроченное контрастное усиление препаратами гадолиния)

MPS – mass parallel sequencing

VUCS – variant of unknown clinical significance

BCC – внезапная сердечная смерть

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

КМП – кардиомиопатия

ЛЖ – левый желудочек

MPT – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка

СНМЛЖ – синдром некомпактного миокарда левого желудочка

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭКГ – Электрокардиограмма

ЭФИ – Электрофизиологическое исследование

ЭхоКГ – эхокардиография