



Редкие варианты гена филамин С среди пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, направленных на септальную миоэктомию

Андреева С. Е., Гурщенков А. В., Зайцев В. В., Козырева А. А., Михалева А. И., Муравьев А. С., Гребенник В. К., Митрофанова Л. Б., Гордеев М. Л., Моисеева О. М., Костарева А. А.

Цель. Определить частоту и спектр редких вариантов гена филамин С (*FLNC*) среди пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), направленных на септальную миоэктомию, а также дать клиническую характеристику ГКМП, протекающей на фоне данных вариантов.

Материал и методы. 98 взрослым пациентам с ГКМП, которым была проведена процедура септальной миоэктомии, было выполнено генетическое тестирование методом секвенирования нового поколения с использованием целевой кардио панели (панель на 39 генов применена у 58 пациентов, и панель на 17 генов — у 40 пациентов). У пациентов с редкими вариантами *FLNC* (с частотой минорного аллеля <0,01%) были проанализированы данные анамнеза, эхокардиографии (ЭхоКГ), электрокардиографии, холтеровского мониторинга, а также гистологического исследования миокарда, полученного интраоперационно.

Результаты. Выявлено 4 пациента с редкими вариантами *FLNC* (2 мужчины и 2 женщины), что составило 4% (Pro1774Ser, Thr1317Pro и His1834Tyr, последний выявлен дважды). Указанные варианты являлись точечными однонуклеотидными заменами и классифицировались как варианты неопределенной клинической значимости. Вариант *FLNC* p.Thr1317Pro у одного пациента сочетался с патогенным вариантом в гене *MYH7* p.Val606Leu. Дебют заболевания у всех пациентов произошел после 40 лет. Клиническая картина была представлена умеренными проявлениями сердечной недостаточности и стенокардии на уровне II функционального класса, не было зарегистрировано пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий, клинически значимых блокад проводимости. При ЭхоКГ у одной пациентки с вариантом p.His1834Tyr наблюдалась двояковыпуклая межжелудочковая перегородка с преобладающей гипертрофией срединных отделов, в то время как у остальных пациентов была преимущественно гипертрофия базальных отделов. Диастолическая дисфункция не превышала 1-2 степени у всех четырех пациентов.

Заключение. Клинические характеристики носителей редких вариантов *FLNC* в нашем исследовании не отличались от большинства пациентов с ГКМП, подвергшихся операции септальной миоэктомии. Редкие варианты гена *FLNC* могут выступать в качестве причинных или модификаторов течения ГКМП. Для уточнения характера патогенности редких вариантов *FLNC* необходимы функциональные и популяционные исследования с применением сегрегационного анализа.

Ключевые слова: обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, филамин С, септальная миоэктомия.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 15-20-00271 П.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Андреева С. Е. — врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии, лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0001-7306-9525, Гурщенков А. В. — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач сердечно-сосудистой хирург, ORCID: 0000-0001-8494-0646, Зайцев В. В. — врач-кардиолог, ассистент кафедры кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-1905-2575, Козырева А. А. — к.б.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0656-7967, Михалева А. И. — аспирант кафедры клеточной биологии, гистологии и цитологии, ORCID: 0009-0002-7652-2254, Муравьев А. С. — врач детский кардиолог, ORCID: 0000-0003-0171-2475, Гребенник В. К. — зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии № 3, ORCID: 0000-0003-4353-4160, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, профессор кафедры патологической анатомии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Гордеев М. Л. — профессор, д.м.н., г.н.с. НИО кардиоторакальной хирургии, ORCID: 0000-0001-5362-3226, Моисеева О. М. — д.м.н., г.н.с., руководитель научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Костарева А. А.* — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anna.kostareva@ki.se

ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, МЖП — межжелудочковая перегородка, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, *FLNC* — филамин С, MAF — частота минорного аллеля, *truncFLNC* — укорачивающие варианты филамин С.

Рукопись получена 07.05.2024

Рецензия получена 03.06.2024

Принята к публикации 10.06.2024



Для цитирования: Андреева С. Е., Гурщенков А. В., Зайцев В. В., Козырева А. А., Михалева А. И., Муравьев А. С., Гребенник В. К., Митрофанова Л. Б., Гордеев М. Л., Моисеева О. М., Костарева А. А. Редкие варианты гена филамин С среди пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, направленных на септальную миоэктомию. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5942. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5942. EDN AIUPFZ

Rare filamin C variants among patients with hypertrophic cardiomyopathy referred for septal myectomy

Andreeva S. E., Gurshchenkov A. V., Zaitsev V. V., Kozyreva A. A., Mikhaleva A. I., Muravyov A. S., Grebennik V. K., Mitrofanova L. B., Gordeev M. L., Moiseeva O. M., Kostareva A. A.

Aim. To determine the prevalence and profile of rare variants of the filamin C gene (*FLNC*) among patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HCM) referred for septal myectomy, and to provide a clinical description of HCM occurring with these variants.

Material and methods. Ninety-eight adult patients with HCM who underwent septal myectomy underwent genetic testing by next-generation sequencing

using a targeted cardiac panel (39-gene panel in 58 patients and 17-gene panel in 40 patients). In patients with rare *FLNC* variants (with a minor allele frequency <0,01%), the data of anamnesis, echocardiography, electrocardiography, Holter monitoring, and myocardial histological examination were analyzed.

Results. Four patients with rare *FLNC* variants (two men and two women) were identified, which amounted to 4% (Pro1774Ser, Thr1317Pro and His1834Tyr,

the latter was detected twice). These variants were missenses and classified as variants of uncertain clinical significance. The *FLNC* p.Thr1317Pro variant in one patient was combined with a pathogenic variant p.Val606Leu in *MYH7* gene. All patients received diagnosis of HCM after age of 40 years. Clinical course was represented by mild symptoms of heart failure and class II stable angina. Episodes of non-sustained ventricular tachycardia, atrial fibrillation or clinically significant conduction block were not registered. One patient with p.His1834Tyr *FLNC* variant had reverse curve interventricular septum morphology, whereas other patients had predominant hypertrophy of basal segment of interventricular septum. Diastolic dysfunction did not exceed grade 1-2 in all four patients.

Conclusion. The clinical characteristics of carriers of rare *FLNC* variants in our study did not differ from the majority of patients with HCM who underwent septal myectomy. Rare *FLNC* variants can act as causative or modifying factors of HCM course. Functional and population-based studies using segregation analysis should clarify the pathogenicity of rare *FLNC* variants.

Keywords: hypertrophic obstructive cardiomyopathy, filamin C, septal myectomy.

Relationships and Activities. The work was financially supported by the Russian Science Foundation grant 15-20-00271 P.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Andreeva S.E. ORCID: 0000-0001-7306-9525, Gurshchenkov A.V. ORCID: 0000-0001-8494-0646, Zaitsev V.V. ORCID: 0000-0003-1905-2575, Kozyreva A.A. ORCID: 0000-0003-0656-7967, Mikhaleva A.I. ORCID: 0009-0002-7652-2254, Muravyov A.S. ORCID: 0000-0003-0171-2475, Grebennik V.K. ORCID: 0000-0003-4353-4160, Mitrofanova L.B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Gordeev M.L. ORCID: 0000-0001-5362-3226, Moiseeva O.M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Kostareva A.A.* ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Corresponding author:
anna.kostareva@ki.se

Received: 07.05.2024 **Revision Received:** 03.06.2024 **Accepted:** 10.06.2024

For citation: Andreeva S.E., Gurshchenkov A.V., Zaitsev V.V., Kozyreva A.A., Mikhaleva A.I., Muravyov A.S., Grebennik V.K., Mitrofanova L.B., Gordeev M.L., Moiseeva O.M., Kostareva A.A. Rare filamin C variants among patients with hypertrophic cardiomyopathy referred for septal myectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5942. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5942. EDN AIUPFZ

Ключевые моменты

- Пациенты с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) на фоне редких миссенс-вариантов гена *FLNC* в нашем исследовании не отличались по основным клиническим характеристикам от большинства пациентов с ГКМП, направленных для выполнения септальной миоэктомии.
- Редкие миссенс-варианты гена *FLNC* могут выступать в качестве причинных или модификаторов течения ГКМП.
- Для уточнения характера патогенности редких миссенс-вариантов *FLNC* необходимы функциональные и сегрегационные исследования.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является самым распространенным генетически обусловленным заболеванием сердца и характеризуется гипертрофией миокарда, неадекватной гемодинамической нагрузке [1, 2]. Она ассоциирована с неблагоприятными исходами — фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью (СН) и внезапной сердечной смертью [1, 2]. В последние годы появляются новые данные, расширяющие представление об этиологии ГКМП, выводя ее за пределы "болезни саркомера": наряду с подтверждением полигенного вклада несаркомерных генов в развитие ГКМП, в спектре моногенных причин также появляются новые несаркомерные гены-кандидаты [3-5].

Примером является ген филамина C (*FLNC*), экспрессируемый в поперечно-полосатой мускулатуре [6, 7]. В кардиомиоцитах *FLNC* локализован

Key messages

- Patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HCM) against the background of rare missense *FLNC* variants in our study did not differ in the main clinical characteristics from the majority of patients with HCM referred for septal myectomy.
- Rare missense *FLNC* variants can act as causative or modifying factors of HCM course.
- Functional and segregation studies are needed to clarify the nature of the pathogenicity of rare missense *FLNC* variants.

в области Z-диска, где он, соединяясь с тонкими филаментами, обеспечивает механическую стабильность саркомера [6, 7]. Расположение в Z-диске и его взаимодействие с другими протеинами данной зоны позволяет ему выполнять функцию узла, обеспечивающего механосенсинг и трансдукцию сигнала [6]. *FLNC* — динамичный протеин, преобладающая локализация которого может меняться на различных этапах онтогенеза, а также в условиях стресса [6]. В субсаркомере *FLNC* является частью аппарата костамера, поддерживающего тонкие взаимодействия между саркомером и внеклеточным матриксом [6]. Также *FLNC* представлен в области вставочных дисков, где его количество повышается в условиях механического стресса [6].

Первые сообщения о выявлении патогенных вариантов *FLNC* относились к миопатиям, симптомы которых также могли включать гипертрофию левого желудочка [3, 8]. К настоящему моменту большин-

ство сообщений о выявлении вариантов гена *FLNC* при заболеваниях относятся именно к кардиомиопатиям [3]. Укорачивающие варианты *FLNC* приводят к развитию дилатационной (ДКМП) и аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка по механизму гаплонедостаточности, в то время как миссенс-варианты выявляются при ГКМП и рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) и, как предполагается, формируют фенотип заболевания за счет неправильного фолдинга и агрегации протеинов [6, 7, 9, 10]. Согласно исследованию Ader F, et al., варианты *FLNC*, которые можно идентифицировать как причинные, выявляются в 1,3% случаев ГКМП [10].

На настоящий момент остается актуальным вопрос о патогенности выявляемых у пациентов с ГКМП вариантов в гене *FLNC*, поскольку подавляющее их большинство являются миссенс и классифицируются как варианты неопределенной клинической значимости [3, 7]. Изучение корреляции генотип-фенотип у пациентов с вариантами *FLNC* и ГКМП с более тяжелым клиническим течением может представлять актуальную научную задачу в рамках интерпретации вариантов *FLNC* при данной кардиомиопатии.

Наличие обструкции выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ) является одним из ключевых эхокардиографических признаков, позволяющим идентифицировать подгруппу повышенного риска развития неблагоприятных событий [11, 12]. Так, подавляющее большинство случаев СН при ГКМП формируется у пациентов с обструктивной формой, также наличие обструкции ВТЛЖ является фактором, повышающим риск развития внезапной сердечной смерти [11, 12]. Пациенты с обструкцией ВТЛЖ имеют более выраженную диастолическую дисфункцию, выявляемую при эхокардиографии (ЭхоКГ), и более распространенный фиброз по данным магнитно-резонансной томографии, который локализован не только фокально в области гипертрофированного миокарда, но и носит диффузный характер, что, как предполагается, обусловлено хронической перегрузкой давлением [13]. Симптомным пациентам, рефрактерным к медикаментозной терапии, с тяжелой обструкцией ВТЛЖ, определяемой по пиковому градиенту в ВТЛЖ ≥ 50 мм рт.ст., экспертными сообществами рекомендовано проведение процедуры септальной миоэктомии [1, 2].

На настоящий момент в литературе отсутствуют данные о спектре вариантов гена *FLNC* в когорте пациентов с обструктивной ГКМП и клинических характеристиках пациентов из данной генетической группы.

С помощью технологии секвенирования нового поколения, цель исследования — определить частоту и спектр редких вариантов *FLNC* среди взрослых пациентов с обструктивной ГКМП, направленных на септальную миоэктомию, дать клиническую и пато-

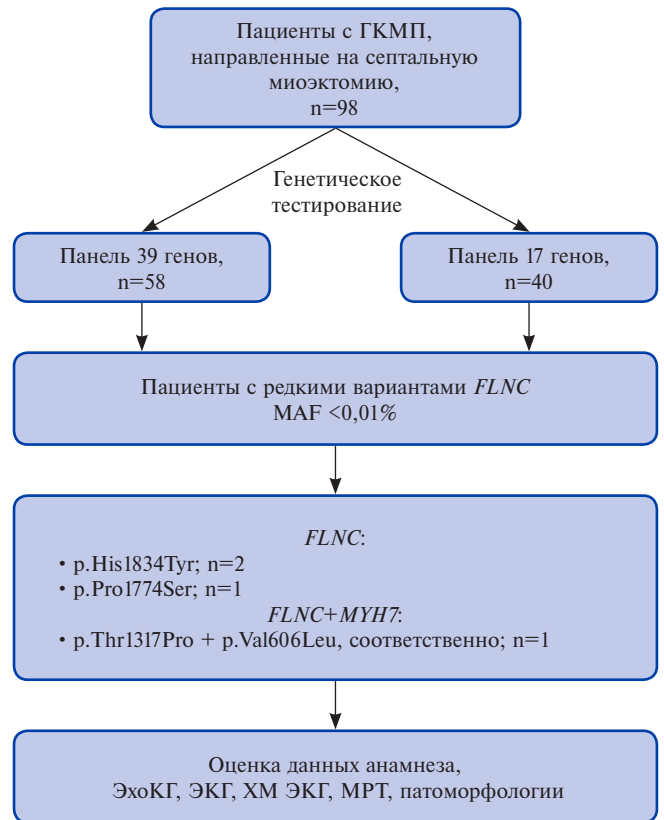


Рис. 1. Схема исследования.

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, n — количество пациентов, MAF — частота минорного аллеля.

морфологическую характеристику ГКМП, протекающей на фоне данных вариантов.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова, перед включением у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включено 98 неродственных пациентов с ГКМП, госпитализированных в НМИЦ им. В.А. Алмазова с целью проведения процедуры септальной миоэктомии (рис. 1). Для 58 пациентов было выполнено генетическое исследование методом секвенирования нового поколения с использованием целевой кардиопанели для проверки 39 генов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий (список генов в Приложении). Еще 40 пациентам генетическое исследование методом массового параллельного секвенирования было выполнено с применением целевой панели на 17 генов (список генов в Приложении). Секвенирование библиотек было проведено с использованием набора целевого обогащения SureSelect

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов с вариантами *FLNC*

	Пациент А	Пациент Б	Пациент В	Пациент Г
Панель	39 генов	39 генов	17 генов	39 генов
Пол	М	Ж	Ж	М
Ген	<i>FLNC</i>	<i>FLNC</i>	<i>FLNC</i>	<i>MYH7</i> <i>FLNC</i>
Вариант	p.Pro1774Ser	p.His1834Tyr	p.His1834Tyr	p.Val606Leu p.Thr1317Pro
Возраст дебюта заболевания	45	41	64	43
Возраст миоэктомии, лет	49	42	66	45
Жалобы	одышка при ФН, пресинкопы	одышка, боли в грудной клетке	одышка при ФН, боли в грудной клетке	одышка при ФН, синкопальные состояния
ХСН, ФК	II	II	II	II
Артериальная гипертензия	есть, контролируемая	нет	есть, контролируемая	нет
Сахарный диабет, тип 2	нет	нет	нет	нет
Фибрилляция предсердий	нет	нет	нет	нет
Нарушения проводимости	не выявлено	блокада передне-верхнего разветвления ЛНПГ	не выявлено	блокада передне-верхнего разветвления ЛНПГ
Неустойчивая желудочковая тахикардия	нет	нет	нет	нет
Гемодинамически значимые стенозы КА	нет	интрамиокардиальное прохождение ПМЖА, стеноз в систолу 75%	нет	интрамиокардиальное прохождение ПМЖА, стеноз в систолу 70%
Максимальный градиент в покое, мм рт.ст.	56	72	12	104
Максимальный градиент провоцируемый, мм рт.ст. (метод провокации)	132 (проба Вальсальвы)	142 (проба Вальсальвы)	65 (стресс-ЭхоКГ)	126 (проба Вальсальвы)
Толщина МЖП, мм	22 (базально)	20 (базально) 29 (срединные отделы)	19 (базально)	20 (базально)
ЗС ЛЖ, мм	13	12	14	10
ФВ ЛЖ Симпсон, %	66	60	57	77
иОЛП, мл/м ²	47	45	39	41
иКДО, мл/м ²	48	46	28	56
иКСО, мл/м ²	—	19	12	13
Митральная регургитация	умеренная	умеренная	легкая	умеренная
РСДЛА, мм рт.ст.	не лоцируется	38	35	40
Диастолическая дисфункция, степень	2	2	1	2

Сокращения: Ж — женский пол, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, иКДО — индексированный конечный диастолический объем, иКСО — индексированный конечный систолический объем, иОЛП — индекс объема левого предсердия, КА — коронарные артерии, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, М — мужской пол, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Human All Exon V6 r2 (60Mbp) (Agilent Technologies, США) при помощи секвенатора Illumina HiSeq и SBSv4 реактивов (Illumina, США). Выравнивание, обработка данных и аннотации были выполнены с использованием референса генома человека hg19.

По результатам проведенного генетического тестирования были отобраны пациенты с редкими вариантами *FLNC* (MAF <0,01%), последние были классифицированы согласно рекомендациям Американской коллегии медицинской генетики (ACMG) [14]. Для отобранных пациентов были проанализированы дан-

ные анамнеза, ЭхоКГ, электрокардиограммы, выполненные до миоэктомии, холтеровского мониторингирования. Дана патоморфологическая характеристика миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП), полученного интраоперационно в ходе процедуры миоэктомии. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 15-20-00271 П.

Результаты

Генетическая характеристика. Среди 98 проанализированных пациентов выявлено 4 пациента с ред-

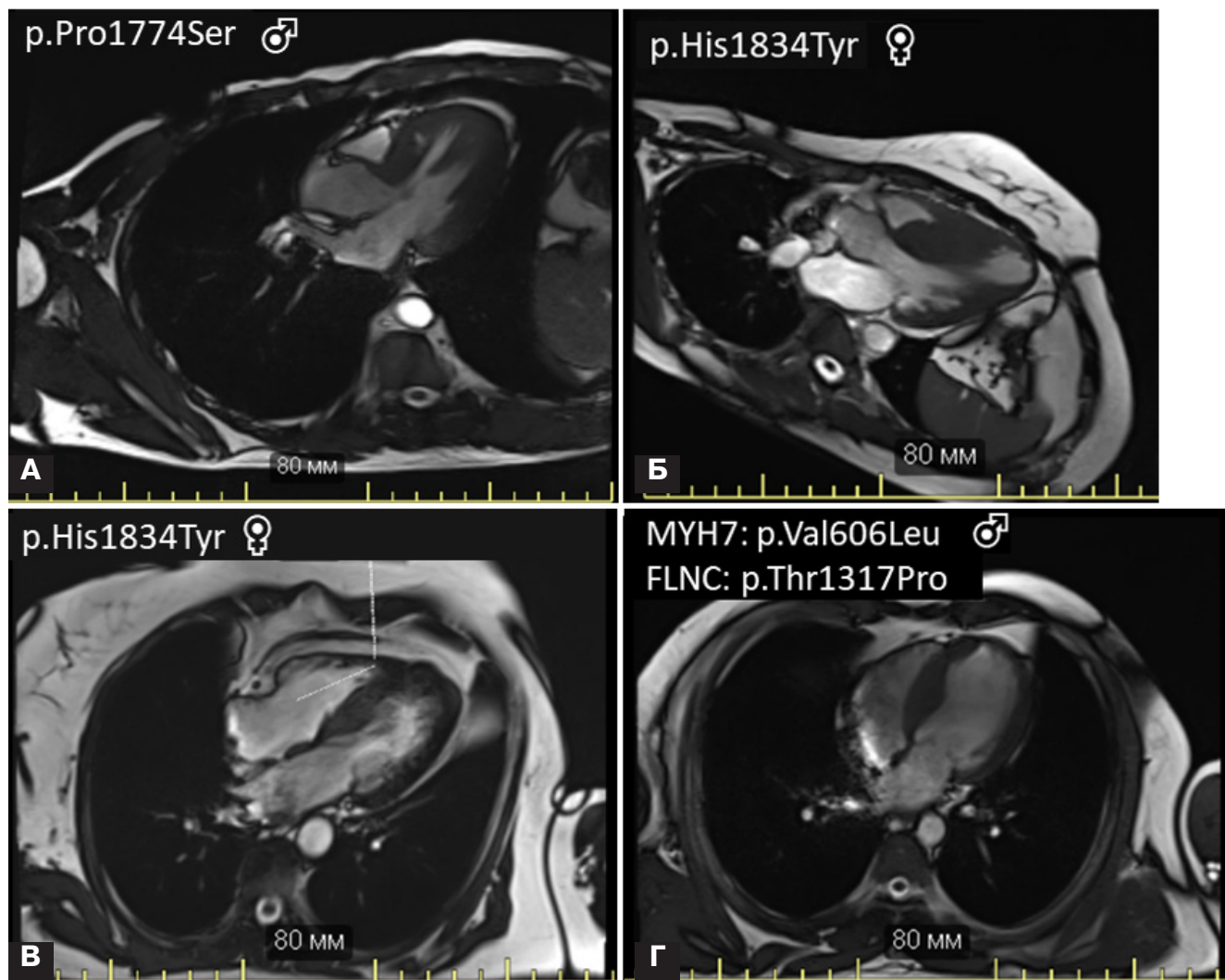


Рис. 2. Результаты магнитно-резонансной томографии носителей миссенс-вариантов *FLNC*. У пациентки Б с вариантом *p.His1834Tyr* наблюдалась двояковыпуклая МЖП с преобладающей гипертрофией на уровне срединных отделов, в то время как у остальных пациентов наблюдался вариант с гипертрофией преимущественно базальных отделов МЖП.

кими вариантами *FLNC* — 2 мужчины и 2 женщины (рис. 1, табл. 1). Данные варианты определены как миссенс и находились в гетерозиготном состоянии: *p.Pro1774Ser*, *p.His1834Tyr* и *p.Thr1317Pro*, при этом вариант *p.His1834Tyr* был обнаружен дважды, у двух неродственных пациентов (пациенты А-Г, соответственно). Все указанные варианты согласно ACMG/AMP классифицированы как варианты неопределенной клинической значимости. Ни один из указанных вариантов *FLNC* не был описан ранее в литературе. Вариант *FLNC p.Thr1317Pro* выявлен в сочетании с патогенным вариантом в гене *MYH7 p.Val606Leu* (табл. 1). Вариант *FLNC p.Thr1317Pro* был локализован в домене *ROD1*, остальные — в *ROD2*. Анализ предсказания патогенности *in silico* на основе вычислительных моделей продемонстрировал доказательства в пользу патогенного характера вариантов

p.His1834Tyr и *p.Thr1317Pro* и доброкачественного характера для варианта *p.Pro1774Ser* (табл. 2).

Клиническая характеристика. У всех четырех пациентов заболевание дебютировало после 40 лет — в 41, 43, 45 и 64 года, — что потребовало проведения септальной миоэктомии спустя 1-4 года (табл. 1). Клиническая картина была представлена умеренными проявлениями СН и стенокардии на уровне II функционального класса; у пациента с вариантами *FLNC+MYH7* наблюдались также синкопальные состояния. Не было зарегистрировано пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий. По данным проанализированных историй болезней не было указаний на наследственный характер заболевания.

Анализ ЭхоКГ и данных магнитно-резонансной томографии показал, что все пациенты с вариантами

Таблица 2

Редкие варианты гена *FLNC*, выявленные среди пациентов в данном исследовании, и их оценка по шкалам предсказания патогенности *in silico*

Пациенты	A	Б, В	Г
Тип варианта	Миссенс	Миссенс	Миссенс
Домен	ROD2	ROD2	ROD1
Экзон	32	33	33
Позиция g.	g.128490459C>T	g.128490958C>T	g.128486202A>G
Позиция с.	c.5320C>T	c.5500C>T	c.3949A>G
Позиция p.	p.Pro1774Ser	p.His1834Tyr	p.Thr1317Pro
Номер rs	rs370823820	rs377141822	rs377555574
MAF	0.000007	0.00006083	0.00008034
ACMG/AMP	VUS	VUS	VUS
<i>In-silico</i> predictors	Benign Supporting - BP4	Pathogenic Supporting - PP3	Pathogenic Supporting - PP3
MetaSVM	ND	Benign Moderate	Pathogenic Moderate
FATHMM	Uncertain	Benign Supporting	Uncertain
FATHMM-XF	Benign Supporting	Pathogenic Supporting	Pathogenic Moderate
PROVEAN	Benign Supporting	Pathogenic Supporting	Pathogenic Supporting
MutationTaster	Benign Supporting	Uncertain	Uncertain
CADD	23.1	26.7	25.4

Таблица 3

Результаты патоморфологического исследования миокарда пациентов с вариантами *FLNC* среди миоэктомированных

Пациент	A	Б	В	Г
Дискомплексация мышечных волокон	<15%	>15%	<15%	>15%
Гипертрофия КМЦ	+	+	+	+
Утолщение эндокарда	+	+	+	+
Утолщение интрамуральных сосудов	+	+	—	—
Реакция Шифф-йодной кислотой+включения	нет	есть (единичные КМЦ)	нет	нет

Сокращение: КМЦ — кардиомиоциты.

FLNC характеризовались промежуточной степенью выраженности гипертрофии левого желудочка без экстремальных значений: максимальная толщина стенок составила от 19 до 29 мм. У пациентки Б с вариантом p.His1834Tyr наблюдалась двояковыпуклая МЖП, что приводило к формированию обструкции на уровне базальных и срединных отделов, в то время как у остальных пациентов преобладал вариант с гипертрофией преимущественно базальных отделов МЖП (рис. 2). Ни один из пациентов на момент исследования не достиг гипокINETической фазы ГКМП, определяемой при фракции выброса по Симпсон <50%. У всех пациентов диастолическая дисфункция соответствовала 1 или 2 степени, дилатация левого предсердия также не превышала умеренных значений (индекс объема левого предсердия от 37 до 45 мл/м²), а показатели расчетного систолического давления в легочной артерии соответствовали легочной гипертензии 1 степени. Клинические характеристики пациентов с редкими вариантами *FLNC* суммированы в таблице 1.

Во фрагментах миокарда МЖП, полученного интраоперационно, у всех пациентов наблюдались признаки ГКМП, такие как гипертрофия кардиомиоцитов, феномен "disarray" (дискомплексация) различной степени выраженности и мелкоочаговый фиброз (табл. 3). Дискомплексация кардиомиоцитов >15% выявлена у пациента с вариантом *FLNC* p.Pro1774Ser, а также у пациента с вариантами *MYH7+FLNC* p.Val606Leu и p.Thr1317Pro, соответственно, тогда как у оставшихся пациентов disarray составил <15%. Кроме того, у всех пациентов наблюдалось утолщение и фиброз эндокарда. Не было выявлено признаков амилоидоза и гликогеноза.

Обсуждение

В данной работе мы сфокусировались на вариантах гена *FLNC*, претендующего на роль причинного в развитии несаркомерных форм ГКМП. Особенность этого исследования заключается в том, что оно выполнено в когорте пациентов с обструктивной ГКМП, отобранных для проведения проце-

дуры септальной миоэктомии, а значит, представляющих собой подгруппу повышенного риска развития неблагоприятных клинических исходов [11, 12].

Изучение генетических основ и патогенетических механизмов формирования несаркомерной ГКМП имеет особый смысл на современном этапе лечения данной патологии: появление терапии обструктивной ГКМП ингибиторами сердечного миозина, основные механизмы работы которого изучены на клетках с мутациями генов саркомера, поднимает вопросы о потенциальной эффективности данной терапии в когорте пациентов без патогенных вариантов в генах саркомера, которая составляет 40-60% всех пациентов с ГКМП [4, 5, 15, 16].

Среди 98 проанализированных пациентов редкие варианты *FLNC* были выявлены у 4 пациентов, что составляет 4%, согласуется с частотой редких вариантов *FLNC* в общей популяции пациентов с ГКМП, варьирующей по данным литературы от 1,3 до 5,0% [10, 17-19]. Два из трех выявленных вариантов (p.Pro1774Ser и p.His1834Tyr) расположены в домене ROD2, являющемся мутационной горячей точкой [6, 7]. Он является важным доменом для внутриклеточного сигналинга, димеризации филамина и взаимодействия с Z-дисксом, в связи с чем, как предполагается, миссенс-варианты, локализованные в домене ROD2, имеют высокую вероятность быть патогенными для ГКМП [7]. Замена p.Thr1317Pro обнаружена в домене ROD1, являющемся еще одной распространенной локализацией вариантов для *FLNC*-ГКМП [6, 7]. Ни один из указанных вариантов не был описан ранее в литературе.

Клиническое течение у носителей редких вариантов *FLNC* в нашем исследовании характеризовалось умеренной тяжестью: дебют заболевания произошел после 40 лет, СН не достигала продвинутых стадий, не было зафиксировано прогностически неблагоприятных желудочковых нарушений ритма и фибрилляции предсердий. Данные ЭхоКГ продемонстрировали легкую или умеренную степень дилатации левого предсердия, диастолическую дисфункцию первой или второй стадии, отсутствие снижения контрактильности и рестриктивного кровотока. Эти результаты также согласуются с данными литературы, где по основным клиническим характеристикам большинство носителей вариантов *FLNC* не отличались значимо от остальных пациентов с ГКМП [17, 18].

К настоящему моменту выявлены определенные закономерности в реализации фенотипа *FLNC*-кардиомиопатий, в зависимости от функциональных характеристик причинного генетического варианта. Так, известно, что укорачивающие варианты *FLNC* (*truncFLNC*) преобладают у пациентов с ДКМП и аритмогенной дисплазией правого желудочка. Такие варианты несут в себе стоп-кодон и, как предполагается, запускают высококонсервативный механизм

нонсенс-опосредованного распада РНК, в результате которого мутантный *FLNC* не синтезируется, количество *FLNC* в клетке снижается и возникает его гаплонедостаточность [6]. Данный механизм был заподозрен на основании того, что в цитоплазме кардиомиоцитов пациентов с *truncFLNC*-ДКМП не было выявлено агрегатов *FLNC*, в животных моделях *truncFLNC* с применением рыб данио-рерио и крысиных миобластов также не было выявлено агрегатов *FLNC* [6, 9]. На гистологическом уровне у пациентов с *truncFLNC*-ДКМП наблюдаются участки выраженного циркулярного фиброза, что приводит к электрофизиологической нестабильности и прогностически неблагоприятным желудочковым аритмиям [9]. В связи с чем наличие *truncFLNC* у пациентов с ДКМП выделено отдельным пунктом в клинических рекомендациях при принятии решения об имплантации кардиовертера-дефибриллятора [1].

В свою очередь, у пациентов с ГКМП *truncFLNC* варианты никогда не были выявлены [20]. Вместо этого у пациентов с ГКМП и РКМП преобладают неукорачивающие варианты *FLNC*, из которых ~95% составляют миссенс-варианты [6]. Для миссенс-вариантов *FLNC* основным предполагаемым механизмом формирования фенотипа кардиомиопатии является неправильный фолдинг и агрегация протеинов, которые склонны локализовываться вокруг ядра [20-22]. С точки зрения клинических проявлений, большинство сообщений о РКМП на фоне миссенс-вариантов *FLNC* составляют случаи неблагоприятного течения с дебютом в детском возрасте, нередко в сочетании с нейромышечным фенотипом [21-26], в то время как ГКМП на фоне миссенс-вариантов *FLNC* не отличалась по своим клиническим характеристикам от общей когорты пациентов с ГКМП [17, 18], с чем согласуются результаты нашего исследования. Исключения представляют собой единичные описания *FLNC*-ГКМП с яркой клинической картиной, неблагоприятным прогнозом и высокой семейной агрегацией [20, 27].

По настоящий момент однозначная клиническая интерпретация редких вариантов *FLNC*, выявляемых среди пациентов с ГКМП, затруднена. Во-первых, для большинства выявляемых при ГКМП миссенс-вариантов *FLNC* отсутствуют функциональные исследования, в связи с чем они сохраняют за собой статус вариантов неопределенной клинической значимости. Во-вторых, имеются данные, ставящее под сомнение само положение о том, что варианты *FLNC* вызывают ГКМП: так, в работе Cui H, et al. 2018г частота вариантов *FLNC* в когорте 540 пациентов ГКМП не отличалась статистически значимо от таковой в группе 307 здоровых добровольцев [17], и, таким образом, могла отражать распространенность редких, но доброкачественных вариантов. Мы полагаем, что влияние миссенс-вариантов *FLNC* на реализацию фенотипа

кардиомиопатий может представлять собой спектр: от модифицирующего влияния к вариантам с большего размера генетическим эффектом, что, вероятно, зависит от функциональных последствий конкретного генетического варианта.

Роль гистологических находок в диагностике и ведении ГКМП на современном этапе ее изучения остается неуточненной [28]. Характерными гистопатологическими признаками ГКМП являются гипертрофия и дискомплексация (феномен disarray) кардиомиоцитов, аномалии малых интрамуральных сосудов, интерстициальный и заместительный фиброз [28]. Известно, что феномен disarray более выражен у молодых пациентов с ГКМП, погибших от внезапной сердечной смерти, однако для установления четкой взаимосвязи между степенью дискомплексации и выживаемостью существующих данных недостаточно [28–30]. **Заместительный** фиброз связывают с ишемией, возникающей на фоне поражения малых сосудов, и он в большей степени, по-видимому, участвует в формировании осложнений при ГКМП, в то время как **интерстициальный** фиброз способствует диастолической дисфункции и дилатации предсердий [28, 30]. В нашем исследовании у пациентов с вариантами *FLNC* при гистологическом исследовании фрагментов МЖП не было выявлено участков заместительного фиброза, но у всех был описан интерстициальный его вариант, что на клиническом уровне соответствовало умеренной или легкой диастолической дисфункции и отсутствию желудочковых нарушений ритма и, таким образом, согласуется с описанными выше литературными данными [28, 30]. У всех пациентов с *FLNC*-ГКМП было выявлено утолщение эндокарда, характерное для пациентов старшей возрастной группы [30].

Отдельно мы бы хотели обсудить случай пациента Г, у которого было выявлено сочетание несаркомерного варианта *FLNC* p.Thr1317Pro неопределенной клинической значимости и патогенного варианта в ге-

не саркомера *MYH7* p.Val606Leu. Несмотря на то, что выявление патогенного саркомерного варианта само по себе достаточно для объяснения формирования фенотипа ГКМП, нам представляется важным сообщать о подобных клинических случаях в связи с доказанной неполной пенетрантностью саркомерных генетических вариантов и растущими свидетельствами полигенной природы ГКМП [3–5, 31, 32]. Сочетание вариантов *FLNC* с саркомерными описано в когорте пациентов с ГКМП: так, в исследовании Cui H, et al. у каждого третьего пациента с вариантом *FLNC* были также выявлены патогенные и вероятно патогенные варианты в генах саркомера [17]. Мы полагаем, что вариант *FLNC* p.Thr1317Pro также мог участвовать в формировании фенотипа заболевания, в роли модификатора или как самостоятельный причинный вариант.

К недостаткам нашего исследования следует отнести отсутствие сегрегационного анализа, а также отсутствие функциональных исследований для выявленных вариантов, в связи с чем их клиническая интерпретация затруднена, что требует дальнейшего экспериментального подтверждения и популяционных исследований.

Заключение

В приведенных случаях клинические характеристики носителей редких миссенс-вариантов *FLNC* среди пациентов с обструктивной ГКМП, направленных на септальную миоэктомию, не отличались от большинства пациентов в общей когорте ГКМП и характеризовались дебютом заболевания после четвертой декады жизни, отсутствием гипокинетических форм, рестриктивного кровотока и жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Дальнейшие функциональные и популяционные исследования должны пролить свет на корреляцию генотип-фенотип у пациентов с миссенс-вариантами *FLNC* и ГКМП.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 15-20-00271 П.

Литература/References

- Arbore E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023;44:3503–626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
- Gabrusenko SA, Gudkova AY, Kozioleva NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козилова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Walsh R, Offerhaus JA, Tadros R, et al. Minor hypertrophic cardiomyopathy genes, major insights into the genetics of cardiomyopathies. Nat Rev Cardiol. 2022;19:151–67. doi:10.1038/S41569-021-00608-2.
- Harper AR, Goel A, Grace C, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. Nat Genet. 2021;53:135–42. doi:10.1038/s41588-020-00764-0.
- Tadros R, Francis C, Xu X, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. Nat Genet. 2021;53:128–34. doi:10.1038/s41588-020-00762-2.
- Song S, Shi A, Lian H, et al. Filamin C in cardiomyopathy: from physiological roles to DNA variants. Heart Fail Rev. 2022;27:1373–85. doi:10.1007/S10741-021-10172-Z.
- Verdonschot JAJ, Vanhoutte EK, Claes GRF, et al. A mutation update for the *FLNC* gene in myopathies and cardiomyopathies. Hum Mutat. 2020;41:1091–111. doi:10.1002/humu.24004.
- Kley RA, Hellenbroich Y, Van Der Ven PFM, et al. Clinical and morphological phenotype of the filamin myopathy: a study of 31 German patients. Brain. 2007;130 Pt 12:3250–64. doi:10.1093/BRAIN/AWM271.
- Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating *FLNC* Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2440–51. doi:10.1016/J.JACC.2016.09.927.
- Ader F, De Groote P, Réant P, et al. *FLNC* pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations. Clin Genet. 2019;96:317–29. doi:10.1111/CGE.13594.
- Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21:553–76. doi:10.1002/EJHF.1461.
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). Eur Heart J. 2014;35:2010–20. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHT439.
- Avegliano G, Politi MT, Costabel JP, et al. Differences in the extent of fibrosis in obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Med. 2019;20:389–96. doi:10.2459/JCM.0000000000000800.

14. 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;17:405-24. doi:10.1038/GIM.2015.30.
15. Kawana M, Spudich JA, Ruppel KM. Hypertrophic cardiomyopathy: Mutations to mechanisms to therapies. *Front Physiol*. 2022;13:975076.
16. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138:1387-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
17. Cui H, Wang J, Zhang C, et al. Mutation profile of FLNC gene and its prognostic relevance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Genet genomic Med*. 2018;6:1104-13. doi:10.1002/MGG3.488.
18. 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:e001584. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001584.
19. Thomson KL, Ormondroyd E, Harper AR, et al. Analysis of 51 proposed hypertrophic cardiomyopathy genes from genome sequencing data in sarcomere negative cases has negligible diagnostic yield. *Genet Med*. 2019;21:1576-84. doi:10.1038/S41436-018-0375-Z.
20. Valdés-Mas R, Gutiérrez-Fernández A, Gómez J, et al. Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2014;5:article number 5326. doi:10.1038/NCOMMS6326.
21. 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;39:1161-72. doi:10.1002/HUMU.23559.
22. Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ, et al. Mutations in FLNC are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2016;37:269-79. doi:10.1002/HUMU.22942.
23. Muravyev A, Vershinina T, Tesner P, et al. Rare clinical phenotype of filaminopathy presenting as restrictive cardiomyopathy and myopathy in childhood. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17. doi:10.1186/S13023-022-02477-5.
24. Schubert J, Tariq M, Geddes G, et al. Novel pathogenic variants in filamin C identified in pediatric restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2018;39:2083-96. doi:10.1002/HUMU.23661.
25. Baban A, Alesi V, Magliozzi M, et al. Cardiovascular Involvement in Pediatric FLNC Variants: A Case Series of Fourteen Patients. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9. doi:10.3390/JCDD9100332.
26. Savostyanov KV, Basargina EN, Ryabova EE, et al. Molecular genetic features of the development of restrictive cardiomyopathy in Russian children. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4590. (In Russ.) Савостьянов К.В., Басаргина Е.Н., Рябова Е.Е. и др. Молекулярно-генетические особенности формирования рестриктивной кардиомиопатии у российских детей. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4590. doi:10.15829/1560-4071-2021-4590.
27. Gaudreault N, Ruel LJ, Henry C, et al. Novel filamin C (FLNC) variant causes a severe form of familial mixed hypertrophic-restrictive cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. 2023;191:1508-17. doi:10.1002/AJMG.A.63169.
28. Rowin EJ, Fifer MA. Evaluating Histopathology to Improve Our Understanding of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2171-3. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.292.
29. Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, et al. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;88:275-9. doi:10.1016/S0002-9149(01)01640-X.
30. Cui H, Schaff HV, Lentz Carvalho J, et al. Myocardial Histopathology in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2159-70. doi:10.1016/J.JACC.2021.03.008.
31. Lorenzini M, Norrish G, Field E, et al. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:550-9. doi:10.1016/J.JACC.2020.06.011.
32. Baulina NM, Kiselev IS, Chumakova OS, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy as an Oligogenic Disease: Transcriptomic Arguments. *Mol Biol (Mosk)*. 2020;54:955-67. doi:10.1134/S0026893320060023.

Приложение

Список исследованных генов

Панель 1 (39 генов): *ACTC1, ACTN2, ALPK3, BAG3, BRAF, CBL, CSRP3, FHL2, FHOD3, FLNC, FXN, GLA, HRAS, KRAS, LAMP2, LDB3, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOM1, MYPN, NF1, NRAS, PRKAG2, PTPN11, RAF1, SHOC2, SOS1, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRIM63, TTR.*

Панель 2 (17 генов): *ACTC1, DES, FLNC, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PLN, PRKAG2, PTPN11, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR.*