

Гипертрофическая кардиомиопатия: анализ связи генотипа и фенотипа у пациентов с высоким риском внезапной смерти

Комиссарова С.М.^{1*}, Чакова Н.Н.², Ниязова С.С.²

¹ — Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь, *Kom_svet@mail.ru

² — ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

Актуальность. Оценка риска внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) основана исключительно на клинических и инструментальных параметрах. Однако по-прежнему существует несовершенство в прогнозировании риска ВСС, требующее дальнейшего изучения и других факторов риска, в том числе генетических. *Целью данного исследования* являлась оценка ассоциаций генотипа-фенотипа в когорте пациентов с ГКМП, умерших ВСС или с высоким риском ВСС, имеющих мутации в генах белков саркомера. **Материалы и методы.** В исследование были включены 29 пациентов с ГКМП: 10 человек, умерших вследствие ВСС, 4 человека с успешной реанимацией и имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (КД), и 15 пациентов с анамнезом, отягощенным наличием ВСС у ближайших родственников. У всех пациентов проведены анализ клинико-инструментальных данных и поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов белков саркомера (у 27 пациентов методом высокопроизводительного секвенирования, у 2 — методом автоматического секвенирования по Сэнгеру). **Результаты.** У 13 из 18 (72,2%) пациентов с ГКМП с высоким риском ВСС по шкале HCM-Risk SCD выявили ранее описанные в литературе мутации и замены с неустановленной клинической значимостью: Val186Leu, Arg403Trp, Lys450Glu, Val606Met, Arg663Cys и Glu924Lys в гене MYH7; Asp610Asn в комбинации с Pro1066Arg, Trp1214Arg, Gln1233*, Glu1265Val в комбинации с Cys1266Arg в гене MYBPC3 и две новые мутации Tyr1043* и Arg1138fs в гене MYBPC3. У 6 из 11 пациентов (54,5%) с низким и промежуточным риском ВСС по шкале HCM-Risk SCD обнаружены ранее описанные мутации и замены с неустановленной клинической значимостью: Arg1712Trp в гене MYH7 в комбинации с мутацией Arg502Gln в гене MYBPC3; Ser217Gly, Arg346His, Glu894Asp, в гене MYBPC3; Leu238Pro в гене ACTC1, а также неизвестная ранее замена Trp1007fs в гене MYBPC3. **Вывод.** Представляется разумным включать генетические данные в оценку риска ВСС, особенно у пациентов с низким и промежуточным риском, определенным по клинической системе оценки ESC-2014.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, мутации, гены белков саркомеров, клинические проявления, секвенирование следующего поколения.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках мероприятия 18 «Разработать технологию оценки риска внезапной сердечной смерти и других неблагоприятных исходов у пациентов с первичными кардиомиопатиями с использованием технологий нового поколения секвенирования» подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии — 2020» ГП «Наукоемкие технологии и техника», 2016–2020.

Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: phenotype-genotype correlations

Komissarova S.M.^{1*}, Chakova N.N.², Niyazova S.S.²

¹ — Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus, *Kom_svet@mail.ru

² — Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Relevance. Sudden cardiac death (SCD) risk assessment in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is based solely on clinical and instrumental parameters. Still, there is an issue of inadequate prognosis of SCD risk requiring further investigations of individual risk factors. Objective of the present study was to assess genotype-phenotype associations in cohort of subjects with HCM who died from SCD, or had high risk of SCD with mutations in sarcomere protein genes. **Materials and methods.** The study comprised 29 individuals with HCM: 10 subjects died from SCD, 4 were successfully resuscitated and ICD implanted, and 15 individuals had a history complicated by SCD in first-line relatives. All patients were analyzed using clinical and instrumental data, and the search of mutations in protein-encoding sequences of sarcomere protein genes (using high throughput sequencing in 27 subjects, and Sanger automated sequencing in 2 subjects) was made. **Results.** Thirteen out of 18 (72,2%) HCM individuals with high risk of SCD by HCM-Risk SCD showed mutations and substitutions of unknown significance previously reported in literature including Val186Leu, Arg403Trp, Lys450Glu, Val606Met, Arg663Cys & Glu924Lys in MYH7; Asp610Asn combined with Pro1066Arg, Trp1214Arg, Gln1233*, Glu1265Val combined with Cys1266Arg in MYBPC3 and two new Tyr1043* & Arg1138fs in MYBPC3 gene. Six out of 11 subjects (54,5%) with low-to moderate SCD risk by HCM-Risk SCD showed mutations and substitutions of unknown significance previously reported including Arg1712Trp in MYH7 combined with the mutation of Arg502Gln in MYBPC3; Ser217Gly, Arg346His, Glu894Asp,

in MYBPC3; Leu238Pro in ACTC1, and previously unknown substitution Trp1007fs in MYBPC3 gene. **Conclusion.** It seems feasible to include genetic data in SCD risk assessment, particularly for patients with low-to-moderate risk established using ESC-2014 HCM Risk-SCD score.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, sudden cardiac death, mutations, sarcomere protein genes, clinical manifestations, sequencing of the next generation.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и распространенностью в популяции 1:500, является основной причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых людей [1]. Частота ВСС при ГКМП составляет 1% в год и может быть первым и единственным проявлением данной патологии [2]. В рекомендациях американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца (ACCF/АНА) от 2011 года выделено 6 доказанных предикторов ВСС при ГКМП: фибрилляция желудочков или эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) в анамнезе, ВСС близких родственников, рецидивирующая неустойчивая тахикардия (НЖТ) при холтеровском мониторировании ЭКГ, экстремальная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) ≥ 30 мм, синкопальные состояния и неадекватное изменение артериального давления при физической нагрузке. Определены также потенциальные факторы риска ВСС: обструкция выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), отсроченное накопление гадолиния при МРТ, аневризмы ЛЖ, «злокачественные мутации» в генах белков саркомера [2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2014 г. представлен качественно новый подход к прогнозированию ВСС, позволяющий в зависимости от наличия клинических факторов риска (возраст, максимальная толщина стенок ЛЖ, диаметр левого предсердия (ЛП), максимальный градиент давления в ВТЛЖ, семейный анамнез ВСС, наличие синкопальных состояний, неустойчивая ЖТ), рассчитывать 5-летний риск ВСС и установить наличие показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КД) [3]. Таким образом, оценка риска ВСС у пациентов с ГКМП в последних рекомендациях ESC-2014 основана исключительно на клинико-функциональных характеристиках. Хотя эта модель была проверена на больших когортах, прогнозирование риска ВСС по-прежнему несовершенно и требует дальнейшего изучения и уточнения отдельных факторов риска.

На данный момент ESC-2014 не рекомендуется оценивать риск неблагоприятных исходов с использованием генотипирования, поскольку отсутствуют данные о больших когортах пациентов с ГКМП. Однако анализ данных многочисленных исследований, включающих 51 исследование и 7675 пациентов с ГКМП, указывает на существование ассоциаций генотипа и фенотипа и связи клинических исходов с различными генотипами [4].

К настоящему времени у пациентов с ГКМП выявлено как минимум 11 генов с более 1500 различных генных мутаций [1], являющихся причиной возникновения данного заболевания. Примерно у 50% пациентов ГКМП возникает в результате мутаций генов, контролирующих синтез саркомерных белков кардиомиоцитов. При этом около 80% мутаций локализованы в двух генах, кодирующих тяжелую цепь β -миозина (*MYH7*) и миозин-связывающий протеин *C* (*MYBPC3*) [5]. Реже задействованы белки тонких миофиламентов, кодируемых генами *TNNI2* и *TNNI3*, *ACTC1* [5].

Технология секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing (NGS)) позволяет генотипировать пациента с диагнозом ГКМП с высокой точностью и минимальными затратами [6] и при обнаружении патогенной мутации проводить каскадный семейный генетический скрининг, который, согласно последним рекомендациям, необходимо проводить всем родственникам первой степени родства [3]. Главной проблемой остается правильная интерпретация генетической информации, которая во многом определяется накопленными данными в отношении связи генотипов с фенотипическими проявлениями заболевания и его исходами.

Целью данного исследования являлась оценка ассоциаций «генотип-фенотип» в когорте пациентов с ГКМП, умерших вследствие ВСС или с высоким риском ВСС, имеющих мутации в генах белков саркомера.

Материал и методы

За период наблюдения (медиана наблюдения 5,5 лет) за 380 пациентами с ГКМП, подписавших информированное согласие на использование соответствующих биоматериалов для научных исследований, умерли 18 (4,7%) человек. ВСС установлена в 10 случаях, 4 пациентов удалось спасти в ходе реанимационных мероприятий, у 8 человек летальный исход связан с прогрессированием хронической сердечной недостаточности до конечной стадии.

В исследование были включены 29 пациентов с ГКМП (10 женщин и 19 мужчин; средний возраст — $31,7 \pm 6,5$ лет): 10 человек умерших вследствие ВСС, 4 человека с успешной реанимацией и имплантацией КД и 15 пациентов с анамнезом, отягощенным наличием ВСС у ближайших родственников. Диагноз ГКМП устанавливался в соответствии с рекомендациями Международного комитета экспертов по ГКМП (ESC-2014) [3]. Всем пациентам проведено определение факторов риска ВСС по рекомендациям ACCF/АНА от 2011 г. и по рекомендациям ESC-2014.

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом ЭхоКГ на аппарате IE-33 фирмы PHILIPS и определяли показатели, стандартно используемые при оценке структурных изменений при ГКМП: толщину миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда (ИММ), конечный систолический и диастолический размер ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП), наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), величину фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Состояние диастолической функции ЛЖ определяли посредством импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока, кровотока в легочных венах и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ.

При суточном мониторингировании ЭКГ (СМ ЭКГ) оценивали среднюю ЧСС за сутки, количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ), наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (НЖТ), а также маркеры электрической нестабильности миокарда: продолжительность скорректированного интервала QT (QTc), дисперсию скорректированного интервала QT (QTd) и величину микроволновой альтернации зубца Т (mTWA).

Для 25 пациентов проведен поиск мутаций в кодирующих последовательностях 174 генов методом высокопроизводительного секвенирования на приборе Illumina Miseq с использованием панели «TruSight™ Cardiomyopathy Sequencing Panel». Обработка результатов секвенирования проводилась с помощью специального программного обеспечения ANNOVAR [7]. У 2 пациентов высокопроизводительное секвенирование кодирующих последовательностей генов *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNI2*, *TPM1* осуществлялось сотрудниками лаборатории пренатальной диагностики Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН (г. Санкт-Петербург) на приборе Personal Genome Machine Ion Torrent [8]. У 2 пациентов мутации были выявлены методом автоматического секвенирования по Сэнгеру [9].

Результаты и обсуждение

Возраст 14 пациентов, умерших вследствие ВСС или с успешно проведенными реанимационными мероприятиями, варьировал от 10 до 60 лет (медиана 30 лет), из них 11 (78,6%) были мужчины. Важно отметить, что возраст манифестации первых симптомов заболевания варьировал от 8 до 39 лет (медиана 17,5 лет), включая двух пациентов подросткового возраста (10 и 16 лет). У всех пациентов при первом визите были выявлены основные факторы риска ВСС: семейный анамнез, отягощенный ВСС — у 5 пациентов, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии при СМ ЭКГ — у 9 пациентов, синкопальные состояния — у 5 пациентов, более двух факто-

ров риска ВСС — у 6 пациентов. Лишь у одного пациента (44-летнего мужчины) не было выявлено факторов риска ВСС.

В результате генетического исследования выявлены мутации в генах, кодирующих саркомерные белки. Практически все они локализованы в генах *MYH7* и *MYBPC3*. У 8 (27,6%) пациентов не установлено значимых генетических изменений. Клиническая характеристика пациентов, у которых были обнаружены варианты нуклеотидной последовательности с различным уровнем значимости, представлена в табл. 1 и 2.

У 8 неродственных пробандов с ГКМП были обнаружены семь ранее описанных миссенс-мутаций в гене *MYH7*. Двое из этих пациентов (код 266 и код 92), умершие в результате ВСС, имели мутации Lys450Glu и Glu924Lys, соответственно.

Мутация c.1348A>G (p.Lys450Glu) обнаружена у 16-летнего подростка (код 266) с семейным анамнезом ВСС у отца в молодом возрасте (33 года) и ранней манифестацией симптомов в 12 лет. У пациента выявлена неструктурная форма ГКМП с гипертрофией МЖП 16 мм в базальном отделе. Значимых нарушений ритма при СМ ЭКГ выявлено не было. В возрасте 17 лет произошла ВСС. На данный момент мутация Lys450Glu была обнаружена только в одной итальянской семье с ГКМП [11]. Этот генетический дефект был выявлен в сочетании с мутацией в 9957T>C в гене *COX3*, кодирующем цитохром С оксидазу III и расположенному в митохондриальной ДНК. Носители этих двух мутаций имели тяжелое течение ГКМП, осложненное застойной сердечной недостаточностью (СН) и трансформацией в конечную стадию, из-за чего пациентам была выполнена трансплантация сердца. В родословной данной семьи также имелись случаи внезапной смерти и летальных исходов от прогрессирования СН среди близких родственников в молодом возрасте (32 и 18 лет).

Мутация c.2770G>A (p.Glu924Lys, rs121913628) обнаружена методом автоматического секвенирования по Сэнгеру у пациента (код 92) с ранней манифестацией заболевания в 16-летнем возрасте, когда появились нарушения ритма [9]. В 23 года у него диагностирована асимметричная гипертрофия ЛЖ с максимальной толщиной МЖП 27 мм в базальном отделе, обструкцией ВТЛЖ 40 мм рт.ст., наличие эпизодов НЖТ и пароксизмальной формой ФП. В возрасте 23 года пациенту была выполнена миосептэктомия. В 27 лет произошла ВСС на фоне физической нагрузки. Данная мутация была обнаружена в 2 неродственных китайских семьях, в родословных которых имелись случаи ВСС во время занятий спортом [12].

В группе пациентов с семейным анамнезом ВСС было обнаружено четыре мутации в гене *MYH7* — p.Val186Leu, p.Arg403Trp (у двух неродственных пробандов), p.Val606Met, p.Arg663Cys. Еще одна мутация p.Arg1712Trp в гене *MYH7* была выявлена в сочетании с мутацией p.Arg502Gln в гене *MYBPC3*.

Замена с.556G>C (p.Val186Leu, rs786205906) обнаружена у 50-летней женщины (код 173) с ГКМП и семейным анамнезом ВСС у дочери в возрасте 13 лет. Симптомы заболевания манифестировали в возрасте 21 года, диагностирована необструктивная форма ГКМП с максимальной толщиной МЖП 17 мм в базальном отделе. При СМ ЭКГ регистрировали перманентную форму ФП, частые ЖЭ и эпизоды НЖТ. В ходе наблюдения

у пациентки появились на фоне перманентной ФП эпизоды выраженной брадиаритмии, синкопальные состояния и был имплантирован двухкамерный ЭКС. Замена Val186Leu впервые описана Ingles J. с соавт. (2005) у 1 из 200 пациентов с ГКМП [13]. Этот вариант отсутствует как в проекте 1000 геномов [14], так и в данных консорциума Exome Aggregation [15]. Для установления роли Val186Leu в развитие ГКМП необходимо большее коли-

Таблица 1

**Клинические проявления, спектр мутаций
у пациентов с ГКМП, умерших вследствие ВСС и с высоким риском ВСС**

№ п/п	Код пациента	Пол, возраст на момент включения в исследование	Возраст манифестации	Семейный анамнез	Возраст ВСС	Синкопе	Эпизоды НЖТ	Риск ВСС по шкале ESC-2014	ЭхоКГ-параметры			Ген: изменения в аминокислотной последовательности	Клинический фенотип
									ЛП, мм	МТС, мм	ГД ВТЛЖ, мм рт.ст.		
1.	36	м, 45	20	Не известен	48	+	—	5,01	36	21	80	MYBPC3: p.Val896Met	ОГКМП
2.	59	ж, 60	35	Не известен	61	—	—	1,93	44	22	30	MYBPC3: p.Glu894Asp	ОГКМП
3.	266	м, 16	12	ВСС (отец)	17	+	—	8,65	37	16	13	MYH7: p.Lys450Glu	ГКМП
4.	92	м, 23	16	Семейная	27	+	+	22,35	53	27	40	MYH7: p.Glu924Lys	ОГКМП, ФП
5.	237	м, 53	39	Семейная	57	—	+	5,86	53	18	55	MYBPC3: p.Ser217Gly	ОГКМП
6.	348	м, 44	28	Семейная	46	—	—	2,49	43	23	23	MyBPC3: p.Trp1007fs + p.Val896Met	ГКМП
7.	425	м, 28	16	Семейная	32	—	+	9,07	48	29	33	MyBPC3: p.Glu1265Val + p.Cys1266Arg	ОГКМП
8.	22	м, 42	30	Не известен	46	—	+	4,15	43	17	2	—	ГКМП
9.	51	м, 27	16	Семейная	28	—	+	8,24	48	19	47	—	ОГКМП
10	195	м, 10	8	ВСС (отец)	11	—	—	3,64	26	19	13	—	ГКМП
Пациенты с успешной реанимацией и имплантацией КД:													
11	50	ж, 51	22	Семейная	54	+	+	7,32	38	18	25	MyBPC3: p.Gln1233*	ОГКМП среднежелудочковая
12	20	ж, 20	8	ВСС (брат)	26	—	+	15,92	46	24	48	MyBPC3: p.Asp610Asn + p.Pro1066Arg	ОГКМП
13	108	м, 23	16	ВСС (отец)	28	+	+	23,29	44	32	16	MyBPC3: p.Trp1214Arg	ГКМП
14	71	м, 32	19	ВСС (мать, брат)	19	—	+	14,21	48	23	62	MYBPC3: p.Val896Met	ОГКМП
Примечание. * ВСС — внезапная сердечная смерть; ЛП — левое предсердие; МТС — максимальная толщина стенки; ГДВТЛЖ — градиент давления в выносящем тракте ЛЖ; НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия; ФП — фибрилляция предсердий; КД — кардиовертер-дефибриллятор													

чество данных сегрегационного анализа и/или другие функциональные доказательства. Таким образом, в настоящее время замена Val186Leu в гене *MYH7* классифицируется как вариант нуклеотидной последовательности неопределенного значения.

Мутация с.1207С>Т (p.Arg403Trp, rs3218714) обнаружена у пробанда (код 2) в семье с анамнезом ВСС у двух ее членов. Симптомы заболевания манифестировали в 12 лет и была диагностирована выраженная гипертрофия базальных отделов МЖП и обструкция ВТЛЖ.

В ходе наблюдения у пробанда участились эпизоды НЖТ, синкопальные состояния и в возрасте 28 лет ему имплантировали КД с целью первичной профилактики ВСС. Ранее данная мутация была выявлена нами у пробанда (код 31) из неродственной семьи с семейным анамнезом ВСС [8,10]. У женщины диагностирована средне-желудочковая форма заболевания с внутрижелудочковой обструкцией с градиентом 48 мм рт.ст. и наличие эпизодов НЖТ при СМ ЭКГ. Наши результаты и данные других исследователей [16] указывают на связь му-

Таблица 2

Клинические проявления, спектр мутаций у пациентов ГКМП с ВСС в семейном анамнезе

№ п/п	Код пациента	Пол, возраст на момент включения в исследование	Возраст манифестации	Семейный анамнез	Синкопе	Эпизоды НЖТ	Риск ВСС по шкале ESC-2014	ЭхоКГ-параметры			Ген: изменения в аминокислотной последовательности	Клинический фенотип
								ЛП, мм	МТС, мм	ГД ВТЛЖ, мм рт.ст.		
1.	101	м, 29	18	ВСС (брат)	—	+	12,25	45	19	40	MYH7: p.Val606Met	ОГКМП
2.	173	ж, 50	21	ВСС (дочь)	+	+	11,2	43	17	2	MYH7: p.Val186Leu	ГКМП, ФП
3.	271	м, 21	16	ВСС (отец)	—	—	4,07	30	27	4	MYBPC3: p.Arg346His	ГКМП
4.	198	м, 28	19	ВСС (отец)	—	+	16,81	54	20	74	MYBPC3: p.Tyr1043*	ОГКМП, ФП
5.	2	м, 24	12	ВСС (мать, брат)	+	—	18,34	53	27	40	MYH7: p.Arg403Trp	ОГКМП, ИКД
6.	31	ж, 33	15	ВСС (мать)	+	+	11,88	46	21	48		ОГКМП, среднежелудочковая
7.	137	ж, 33	18	ВСС (отец)	+	+	3,15	34	18	25	MYBPC3: p.Arg502Gln; MYH7: p.Arg1712Trp	ГКМП, НМ верх.
8.	347	м, 29	16	ВСС (отец)	—	—	5,3	44	28	16	ACTC1: p.Leu238Pro	ГКМП
9.	458	м, 34	19	ВСС (дядя)	+	+	18,6	41	24	12	MYH7: p.Arg663Cys	ГКМП
10.	14	м, 47	21	ВСС (отец)	—	+	12,9	55	27	49	MYBPC3: p.Arg1138fs	ОГКМП, ФП
11.	30	ж, 27	18	ВСС (отец)	—	+	9,7	37	30	9	—	ГКМП
12.	40	ж, 50	35	ВСС (сын)	+	+	10,32	36	16	37	—	ОГКМП, среднежелудочковая
13.	236	ж, 24	19	ВСС (отец)	—	—	4,02	34	18	44	—	ОГКМП
14.	253	ж, 31	22	ВСС (отец)	—	—	2,03	29	14	5	—	ГКМП
15.	280	м, 49	18	ВСС (отец)	+	—	14,8	54	21	119	—	ОГКМП

Примечание. * ВСС — внезапная сердечная смерть; ЛП — левое предсердие; МТС — максимальная толщина стенки; ГДВТЛЖ — градиент давления в выносящем тракте ЛЖ; НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия; ФП — фибрилляция предсердий; КД — кардиовертер-дефибриллятор

тации p.Arg403Trp с ранней манифестацией симптомов заболевания, ВСС у близких родственников, с наличием выраженной гипертрофии ЛЖ и обструктивной формы заболевания.

Мутация с.1816G>A (p.Val606Met, rs121913627) обнаружена у 29-летнего пробанда (код 101) с наличием в семейном анамнезе ВСС, имеющего обструктивную форму заболевания. Симптомы заболевания манифестировали в 18 лет, была диагностирована гипертрофия базальных отделов МЖП (до 19 мм) и обструкция ВТЛЖ до 40 мм рт.ст. При СМ ЭКГ регистрировали частые ЖЭ и до 8 эпизодов НЖТ за сутки. У 53-летней матери пробанда, которая также является носителем данной мутации, симптомы заболевания проявились в более позднем возрасте (45 лет) и характеризовались желудочковыми нарушениями ритма. Диагностирована необструктивная форма заболевания с ГДВТЛЖ 14 мм рт.ст, с умеренной гипертрофией ЛЖ (ТМЖП 17 мм), частыми эпизодами НЖТ и пароксизмами ФП, которые корректировались медикаментозным лечением.

Сегрегация мутации Val606Met в гене *MYH7* с ГКМП ранее была продемонстрирована во многих неродственных семьях [17, 18]. Проявление болезни, связанное с этим вариантом, заметно варьирует у пациентов как между, так и внутри семей [13, 17, 18, 19]. Несмотря на высказанные предположения, что мутация Val606Met может быть ассоциирована с более мягким фенотипом кардиомиопатии, последующие исследователи отметили, что этот вариант связан с вариабельными клиническими фенотипами, включая раннюю СН и ВСС [18, 19].

Мутация с.1987C>T (p.Arg663Cys, rs397516127) была установлена у 34-летнего мужчины (код 458) с диагнозом ГКМП и ВСС у близкого родственника. Первые симптомы в виде одышки, болей в сердце, слабости и синкопальных состояний манифестировали в 19-летнем возрасте. В 34 года диагностирована необструктивная форма ГКМП (ГДВТЛЖ 12 мм рт.ст) с максимальной толщиной МЖП в базальном отделе 24 мм и наличием частых эпизодов НЖТ при СМ ЭКГ, которые корректировались медикаментозно.

Данная мутация была ранее описана у 45-летнего мужчины с ГКМП с максимальной толщиной стенки ЛЖ 27 мм [20] и у 17-летнего пациента с прогрессирующим течением ГКМП с максимальной толщиной стенки ЛЖ 27 мм [21].

Патогенные варианты нуклеотидной последовательности и замены с неопределенным значением в гене *MYBPC3* были обнаружены у 13 неродственных пробандов. У 9 пациентов, умерших вследствие ВСС или имеющих успешную реанимацию, были обнаружены следующие генетически обусловленные варианты: p.Ser217Gly, p.Asp610Asn в комбинации с p.Pro1066Arg, p.Glu894Asp, p.Val896Met, p.Trp1007fs в комбинации с p.Val896Met, p.Trp1214Arg, p.Gln1233* в комбинации с p.Arg326Gln, p.Glu1265Val в комбинации с p.Cys1266Arg в гене *MYBPC3*.

Замена с.649A>G (p.Ser217Gly, rs138753870) обнаружена у 53-летнего мужчины (код 237) с манифестацией заболевания в возрасте 39 лет, наличием обструктивной формы ГКМП (ГДВТЛЖ 55 мм рт.ст.), максимальной толщиной МЖП до 18 мм, дилатацией ЛП до 53 мм и частыми эпизодами НЖТ. В возрасте 57 лет произошла ВСС во сне. Данная замена была описана, как у пациентов с ГКМП, так и в группе пациентов с дилатационной КМП [22].

Две мутации с.1828G>C (p.Asp610His, rs371564200) и с.3197C>G (p.Pro1066Arg) гена *MYBPC3* обнаружены у 20-летней женщины (код 20) с ранней манифестацией заболевания в возрасте 8 лет. Диагностирована обструктивная форма ГКМП (ГДВТЛЖ 48 мм рт.ст.), асимметричная гипертрофия ЛЖ (ТМЖП 24 мм). В возрасте 26 лет у пациентки произошла ВСС с успешной реанимацией и имплантацией КД. При каскадном скрининге было установлено, что замену в кодоне 610 она унаследовала от матери, а мутацию Pro1066Arg — от отца (рис. 1). У отца пациентки, 52-летнего мужчины, диагностирована необструктивная ГКМП (ГДВТЛЖ 27 мм рт.ст.), асимметричная гипертрофия ЛЖ (ТМЖП 18 мм, ТЗСЛЖ 11 мм) без значимых нарушений ритма. У 56-летней матери при ЭхоКГ признаки ГКМП отсутствовали, выявлена зона некомпактного миокарда в верхушечной области ЛЖ. При СМ ЭКГ значимых нарушений ритма не регистрировали. Сын (7 лет) унасле-

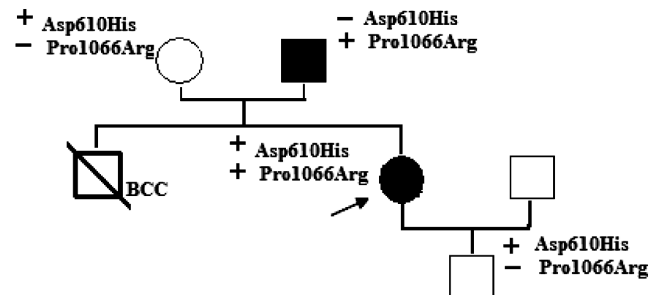


Рис. 1. Родословная семьи пациентки с мутациями Asp610His и Pro1066Arg в гене *MYBPC3* (○ — нет признаков ГКМП, ● — диагностирована ГКМП, +/- — наличие/отсутствие мутации Asp610His или Pro1066Arg, ВСС — внезапная сердечная смерть).

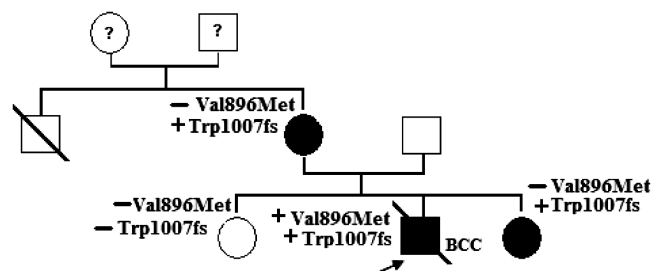


Рис. 2. Родословная семьи пациента с мутациями Trp1007fs и Val896Met в гене *MYBPC3* (○ — нет признаков ГКМП, ● — диагностирована ГКМП, +/- — наличие/отсутствие мутации Trp1007fs или Val896Met, ВСС — внезапная сердечная смерть).

довал только мутацию p.Asp610Asn, на данный момент симптомов заболевания нет.

В бразильской семье у 17-летнего пробанда с тяжелым течением ГКМП, имплантированным КД для первичной профилактики и высоким риском ВСС, составляющим 7,69%, мутация Asp610His была также обнаружена в транс-положении с другой мутацией в этом же гене — Glu542Gln [23]. Максимальная толщина стенки ЛЖ составила 39 мм. Следует отметить, что пробанд являлся единственным членом семьи, у которого была диагностирована болезнь. При семейном скрининге было установлено, что он унаследовал мутацию в кодоне 610 от матери, а в кодоне 542 — от отца, у которых не было выявлено признаков ГКМП. Другие носители мутации Asp610His — бабушка, тетя и дядя — также не имели признаков ГКМП. О родственниках отца ничего не известно.

Результаты исследований указывают на то, что обе замены Asp610His и Pro1066Arg имеют клиническое проявление, но являются недостаточным условием для возникновения выраженного фенотипа ГКМП. Однако наличие этих вариантов в транс-положении может быть причиной раннего начала заболевания, более тяжелого клинического фенотипа и повышенного риска злокачественных событий, наблюдаемых у пробанда (код 20).

Мутация c.3019delT (p.Trp1007fs) гена *MYBPC3*, приводящая к сдвигу рамки считывания, обнаружена у членов одной семьи (рис. 2) и ранее не описана в литературе. У пробанда (код 348), 44-летнего мужчины, была диагностирована необструктивная форма ГКМП (ГДВТЛЖ 23 мм рт.ст.) с асимметричной гипертрофией МЖП (ТМЖП 23 мм) без значимых нарушений ритма. В возрасте 46 лет у него произошла ВСС при физической нагрузке. У сестры пробанда, 47-летней женщины, с такой же мутацией выявлена ГКМП с умеренной гипертрофией ЛЖ (ТМЖП 17 мм) с отсутствием обструкции ВТЛЖ (ГДВТЛЖ 6 мм рт.ст.). У матери пробанда, 71-летней женщины, диагностирована конечная стадия ГКМП с симптомами ХСН III–IV ФК NYHA. При ЭхоКГ определена выраженная дилатация ЛП (54 мм) с тромбозом ушка ЛП, увеличение КДО 149 мл, КСО 84 мл, сниженная ФВ ЛЖ до 51%, митральная и трикуспидальная регургитация IV степени; умеренно выраженная гипертрофия ЛЖ (ТМЖП 16 мм) и рестриктивный тип диастолической дисфункции. При СМ ЭКГ регистрировали перманентную форму ФП и эпизоды НЖТ.

Все носители данной мутации страдали ГКМП, что является прямым доказательством патогенности выявленной делеции, при этом наблюдались внутрисемейные различия фенотипических проявлений заболевания. Мутация Trp1007fs со сдвигом рамки считывания, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона в 29 экзоне гена *MYBPC3*, обнаружена нами впервые. Недавно испанскими исследователями найдена нонсенс-мутация p.Trp1007* у 2 из 387 пациен-

тов с ГКМП и определена как диагностически значимая замена [24].

В дополнение к мутации p.Trp1007fs гена *MYBPC3* у пациента (код 348) была также обнаружена в транс-положении замена c.2686G>A (Val896Met, rs35078470).

Эта же замена выявлена еще у двух неродственных пробандов (коды 36, 71). У 45-летнего мужчины (код 36) с манифестацией симптомов заболевания в возрасте 20 лет диагностирована обструктивная форма заболевания (ГДВТЛЖ 80 мм рт.ст.) с максимальной толщиной МЖП 21 мм, сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВЛЖ 67%). При СМ ЭКГ значимых нарушений ритма не выявлено. Пациенту было предложено оперативное вмешательство (миосептэктомия), от которого он отказался. В возрасте 48 лет после физической нагрузки произошла ВСС.

У второго пробанда (код 71) с этой заменой, 32-летнего мужчины, в семейном анамнезе отмечена ВСС у матери и брата в молодом возрасте. При исходном ЭхоКГ обследовании выявлена обструктивная ГКМП (ГДВТЛЖ 62 мм рт.ст.), САМ-феномен 3 степени, митральная регургитация 3 степени и асимметричная гипертрофия ЛЖ с максимальной толщиной МЖП 23 мм в базальном отделе. В возрасте 32 года пациенту была выполнена миосептэктомия и пластика митрального клапана. В послеоперационном периоде на 14 сутки у пациента зарегистрировали фибрилляцию желудочков, проведены успешные реанимационные мероприятия и пациенту был имплантирован КД.

Исследование Richard P. с соавт. [25] показало, что присутствие гетерозиготного варианта *MYBPC3* Val896Met способствовало тяжести фенотипа и ассоциировалось с ранней гипертрофией, когда они присутствовали вместе с гетерозиготной мутацией Ala355Thr *MYH7*. Авторы предположили, что вариант Val896Met действует как модификатор экспрессии фенотипа. Косвенным подтверждением тому является и обнаруженная у пациентки (код 59) замена 2682G>T (Glu894Asp, rs369289966), находящаяся в непосредственной близости от замены Val896Met.

Мутация c.3640T>C (Trp1214Arg) обнаружена у пробанда 23 лет (код 108) с семейным анамнезом ВСС, наличием выраженной гипертрофии ЛЖ, внутрижелудочковой обструкцией и желудочковыми нарушениями ритма и описана нами ранее [8, 10].

В гене *MYBPC3* выявлена еще нонсенс-мутация c.3697C>T (Gln1233*, rs397516037) у 51-летней пациентки (код 50) с развитием устойчивой ЖТ и успешной реанимацией с имплантацией КД, средне-желудочковой формой ГКМП с толщиной МЖП 18 мм и внутрижелудочковой обструкцией до 25 мм рт.ст. У нее была также диагностирована зона некомпактного миокарда в боковой области ЛЖ. В возрасте 54 года произошла ВСС с успешной реанимацией и имплантацией КД. У трех дочерей пациентки (34, 38 и 39 лет) тоже выявлена мутация, но фенотипические проявления заболевания (сред-

не-желудочковая форма ГКМП, зона некомпактного миокарда в боковой области ЛЖ) были диагностированы лишь у старшей из дочерей, у остальных фенотип заболевания на данный момент не проявился. Данная мутация была обнаружена нами ранее у одного из пациентов [8, 10]. Семейный анамнез двух семей турецкого происхождения с мутацией Gln1233Term в гене *MYBPC3* был отягощён ВСС [26], у 53-летнего австралийского пациента наблюдалась выраженная гипертрофия ЛЖ (толщина стенки ЛЖ — 28 мм) [27]. Во всех исследованиях мутация p.Gln1233* в гене *MYBPC3* была обнаружена в цис-положении с гетерозиготной мутацией Arg326Gln (экзон 12) в этом же гене.

Две мутации c.3794A>T (p.Glu1265Val, rs730880607) и c.3796T>C (p.Cys1266Arg, rs730880608) в 33 экзоне гена *MYBPC3* обнаружены у членов одной семьи. У пробанда (код 425), 28-летнего мужчины, диагностирована обструктивная форма ГКМП (ГДВТЛЖ 33 мм рт.ст.) с асимметричной гипертрофией ЛЖ (ТМЖП 29 мм, ТЗСЛ 16 мм), с эпизодами НЖТ при СМ ЭКГ. В возрасте 32 лет у пробанда произошло ВСС во сне. У брата пробанда (26-летнего мужчины) с такой же мутацией выявлена ГКМП с умеренной гипертрофией ЛЖ (ТМЖП 18 мм, ТЗС 10 мм) с отсутствием обструкции ВТЛЖ (ГДВТЛЖ 5 мм рт.ст.). У второго брата пробанда (24-летнего мужчины) с такими же мутациями максимальная ТМЖП составляла 14 мм без признаков обструкции ВТЛЖ (ГДВТЛЖ 5 мм рт.ст.). Отец сыновей умер в 48-летнем возрасте от прогрессирования ХСН до конечной стадии заболевания. Сочетание этих же мутаций впервые описаны в статье Maron B.J. с соавт. в 2012 г. у американского пациента, нуждающегося в пересадке сердца [28], что подтверждает злокачественный характер этих мутаций.

В группе пациентов с семейным анамнезом ВСС были обнаружены следующие мутации с различным уровнем патогенной значимости: p.Arg346His, p.Tyr1043*, p.Arg1138fs в гене *MYBPC3* и сочетание мутаций Arg502Gln в гене *MYBPC3* и p.Arg1712Trp в гене *MYH7*.

Мутация c.1037G>A (p.Arg346His) в экзоне 12 ранее не описана в литературе и обнаружена у 21-летнего пациента (код 271) с ранней манифестацией симптомов заболевания (16 лет) и наличием необструктивной формы ГКМП (ГДВТЛЖ 4 мм рт.ст.) с гипертрофией МЖП до 27 мм без значимых нарушений ритма.

Впервые нами также обнаружена мутация c.3129C>A (Tyr1043*) в экзоне 29 гена *MYBPC3* у 28-летнего мужчины (код 198) с ранней манифестацией симптомов заболевания в 19 лет и с ВСС отца в молодом возрасте. Эта мутация ведет к преждевременной остановке синтеза белка в кодоне 1043, и в результате к его усеченному варианту или деградации. У пациента диагностирована обструктивная форма ГКМП (ГДВТЛЖ 74 мм рт.ст.), асимметричная гипертрофия ЛЖ (ТМЖП 20 мм, ТЗСЛЖ 12 мм) и дилатация ЛП до 54 мм. По данным

СМ ЭКГ регистрировали персистирующую форму ФП, частые ЖЭ. В возрасте 29 лет пробанду выполнена мио-септэктомия и пластика МК. Через 6 месяцев с целью восстановления синусового ритма выполнена РЧА АВ-узла.

Еще одна новая мутация c.3412delC (p.Arg1138fs), приводящая к сдвигу рамки считывания в 31 экзоне гена *MYBPC3*, обнаружена у пробанда (код 14), 47-летнего мужчины, с анамнезом, отягощенным ВСС отца в возрасте до 40 лет. Первые симптомы заболевания появились в 21 год в виде одышки при умеренной физической нагрузке, сердцебиений и перебоев в работе сердца. В возрасте 47 лет диагностирована обструктивная ГКМП с обструкцией 49 мм рт.ст в ВТЛЖ, дилатацией ЛП до 55 мм, сохраненной ФВ ЛЖ до 58%, выраженной асимметричной гипертрофией ЛЖ (ТМЖП 27 мм, ТЗСЛ 18 мм). При СМ ЭКГ регистрировали пароксизмальную форму ФП и эпизоды НЖТ. При последнем наблюдении в возрасте 56 лет отмечалось прогрессирование симптомов СН, соответствующих III ФК NYHA. При СМ ЭКГ регистрировали перманентную форму ФП.

Две гетерозиготных мутации c.1505G>A (p.Arg502Gln, rs397515907) гена *MYBPC3* и c.5134C>T (p.Arg1712Trp, rs121913650) гена *MYH7* обнаружены у пациентки (код 137) с ВСС отца в семейном анамнезе, комбинацией ГКМП с зоной некомпактного миокарда в верхушечной области и представлены нами в более ранней работе [8]. Несмотря на наличие мутаций в 2 генах и на раннюю манифестацию заболевания (18 лет), у пациентки диагностирована необструктивная форма ГКМП (ГДВТЛЖ 25 мм рт.ст.) с умеренной степенью гипертрофии ЛЖ (ИММ 119 г/м², ТМЖП 18 мм) без значимых нарушений ритма. [10]. Обе мутации, по литературным данным, характеризуются широким диапазоном фенотипических проявлений, но в большинстве случаев ассоциированы со стабильным течением ГКМП. У сестры пациентки в возрасте 42 лет при ЭхоКГ-обследовании признаков ГКМП не выявлено (рис. 3).

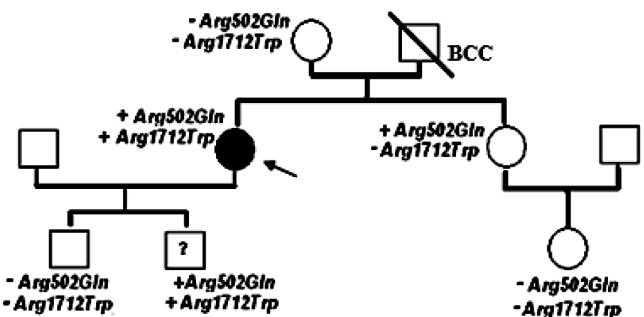


Рис. 3. Родословная семьи с ГКМП (○ — нет признаков ГКМП, ● — диагностирована ГКМП, +/- — наличие мутаций Arg502Gln в гене *MYBPC3* или Arg1712Trp в гене *MYH7*, ВСС — внезапная сердечная смерть).

Мутация с. 713T>C (p.Leu238Pro) гена *ACTC1* обнаружена у пробанда 29 лет (код 347) и ассоциировалась с семейным анамнезом ВСС. У пациента отмечена ранняя манифестация ГКМП в возрасте 16 лет. Выявлена гипертрофия базальным отделом МЖП (ТМЖП 28 мм) без обструкции (ГДВТЛЖ 16 мм рт.ст.). На СМ ЭКГ регистрировали синусовую брадикардию с ЧСС 58 уд/мин и эпизоды миграции водителя ритма. В ходе наблюдения значимых изменений выявлено не было.

Выводы

Таким образом, генетические особенности наряду с клиническими факторами являются маркерами высокого риска развития ВСС и могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ГКМП, а также для ранней диагностики заболевания у их ближайших родственников. Представляется разумным включать генетические данные в оценку риска ВСС, особенно у пациентов с низким и промежуточным риском, определенным с использованием клинической системы оценки ESC-2014.

Список литературы

1. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-1254.
2. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;11:1-49.
3. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of Hypertrophic Cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-2779.
4. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(1):30-41.
5. Erdman J, Daehmlow S, Wischke S et al. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated consecutive patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2003;64(4):339-349.
6. Lopes LR, Syrris P, Guttman OP et al. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2015;101(4):294-301.
7. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Research*. 2010;38:164.
8. Glotov AS, Kazakov SV, Zhukova EA et al. Targeted next-generation sequencing (NGS) of nine candidate genes with custom AmpliSeq in patients and a cardiomyopathy risk group. *Clin Chim Acta*. 2015;446:132-140.
9. Ниязова СС, Чакова НН, Комиссарова СМ и др. Мутации в генах MYH7, MYBPC3 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, проживающих в Республике Беларусь. *Молекулярная медицина*. 2014;3:45-50.
10. Комиссарова СМ, Чакова НН, Ниязова СС и др. Особенности клинических проявлений гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с различными мутациями в генах саркомеров. *Российский кардиологический журнал*. 2016;1(129):20-25.
11. Arbustini E, Fasani R, Morbini P et al. Coexistence of mitochondrial DNA and beta myosin heavy chain mutations in hypertrophic cardiomyopathy with late congestive heart failure. *Heart*. 1998;80(6):548-58.
12. Liu WL, Xie WL, Hu DY et al. Analysis of MYH7, MYBPC3 and TNNT2 gene mutations in 10 Chinese pedigrees with familial hypertrophic cardiomyopathy and the correlation between genotype and phenotype. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2006;34(3):202-7.
13. Ingles J, Doolan A, Chiu C et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counseling. *J Med Genet*. 2005;42(10):e59.
14. Auton A, Brooks LD, Durbin RM et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74.
15. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285-91.
16. Witjas-Paalberends ER, Pirodi N, Stam K et al. Mutations in MYH7 reduce the force generating capacity of sarcomeres in human familial hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2014;99(3):432-441.
17. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1992;326(17):1108-1114.
18. Havndrup O, Bundgaard H, Andersen PS et al. The Val606Met mutation in the cardiac beta-myosin heavy chain gene in patients with familial hypertrophic cardiomyopathy is associated with a high risk of sudden death at young age. *Am J Cardiol*. 2001;87(11):1315-1317.
19. Marian AJ, Roberts R Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92(5):1336-1347.
20. Olivetto I, Girolami F, Scialoja R et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):839-48.
21. Valente AM, Lakdawala NK, Powell AJ et al. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(3):230-7.
22. Waldmüller S1, Erdmann J, Binner P et al. Novel correlations between the genotype and the phenotype of hypertrophic and dilated cardiomyopathy: results from the German Competence Network Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(11):1185-92.
23. Rafael JF, Carvalho ACC, Gottlieb I et al. Myosin-binding Protein C Compound Heterozygous Variant Effect on the Phenotypic Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(4):354-360.
24. Mademont-Soler I, Mates J, Yotti R et al. Additional value of screening for minor genes and copy number variants in hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181465.
25. Richard P, Charron P, Carrier L et al. EUROGENE Heart Failure Project. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107(17):2227-32.
26. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):322-30.
27. Ingles J, Doolan A, Chiu C et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet*. 2005;42(10):e59.
28. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. *Heart Rhythm*. 2012;9(1):57-63.