

УДК 616.12-007.61:575.21

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-205-216>

Фенотипическая вариабельность гипертрофической кардиомиопатии у носителей патогенного варианта p.Arg870His гена *MYH7*

Кучер А.Н.¹, Валиахметов Н.Р.¹, Салахов Р.Р.^{1,3}, Голубенко М.В.¹, Павлюкова Е.Н.², Назаренко М.С.^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

² Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен анализу вариабельности клинических проявлений неоднократно зарегистрированного у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) патогенного варианта p.Arg870His гена *MYH7*. К анализу привлечены данные научных публикаций, полученных в результате поиска в базах данных PubMed, ClinVar, eLibrary.ru, а также собственные результаты. Выявлен широкий спектр фенотипических проявлений у носителей патогенного варианта p.Arg870His: от бессимптомного носительства до тяжелого течения, быстрого прогрессирования и ранней смерти. Обсуждаются возможные факторы, модифицирующие эффект патогенного варианта (доза патогенного варианта, наличие других неблагоприятных генетических вариантов и др.). Подчеркивается важность накопления информации о клинических особенностях течения ГКМП у носителей конкретных вариантов генов с целью уточнения их патогенности, выявления модифицирующих клиническую картину факторов, что имеет значение для определения тактики ведения пациентов с ГКМП, уточнения прогноза, определения стратегии обследования членов их семей.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), ген тяжелой цепи миозина (*MYH7*)

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта (№ 20-315-90059) и гранта Президента Российской Федерации (МК-1093.2020.7).

Для цитирования: Кучер А.Н., Валиахметов Н.Р., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н., Назаренко М.С. Фенотипическая вариабельность гипертрофической кардиомиопатии у носителей патогенного варианта p.Arg870His гена *MYH7*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):205–216. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-205-216>.

✉ Кучер Аксана Николаевна, aksana-kucher@medgenetics.ru

Phenotype variation of hypertrophic cardiomyopathy in carriers of the p.Arg870His pathogenic variant in the *MYH7* gene

Kucher A.N.¹, Valiakhmetov N.R.¹, Salakhov R.R.^{1,3}, Golubenko M.V.¹, Pavlyukova E.N.², Nazarenko M.S.^{1,3}

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences
10, Ushaika Embankment Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The review analyzes variability of clinical manifestations of p.Arg870His in the *MYH7* gene, which is repeatedly registered in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The analysis involves the data from scientific publications obtained as a search result in the PubMed, ClinVar, and eLibrary.ru databases, as well as authors' own results. A wide range of phenotypic manifestations have been revealed in carriers of p.Arg870His, from the asymptomatic to severe course, rapid progression, and early death. The review considers possible factors that modify the effect of the pathogenic variant (i.e. dosage of the pathogenic variant, the presence of other unfavorable genetic variants, etc.). The importance of accumulating information on the clinical features of HCM in the carriers of specific gene variants is emphasized in order to clarify their pathogenicity and to identify factors modifying the clinical outcome, which is important for the choice of the treatment strategy for HCM.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy (HCM), myosin heavy chain 7 (*MYH7*) gene

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the RFBR grant within the research project No. 20-315-90059 and the grant awarded by the President of the Russian Federation (MK-1093.2020.7).

For citation: Kucher A.N., Valiakhmetov N.R., Salakhov R.R., Golubenko M.V., Pavlyukova E.N., Nazarenko M.S. Phenotype variation of hypertrophic cardiomyopathy in carriers of the p.Arg870His pathogenic variant in the *MYH7* gene. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):205–216. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-205-216>.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – заболевание миокарда, при котором развивается гипертрофия миокарда левого и (или) правого желудочка, чаще асимметричного характера, вследствие утолщения межжелудочковой перегородки, и ее возникновение не может быть объяснено повышением нагрузки давлением, наличием у пациента иной патологии сердца, системного заболевания и других болезней, связанных с гипертрофией левого желудочка [1]. Симптомами заболевания являются одышка, боль в области сердца, обмороки, головокружение, тахикардия и внезапная сердечная смерть. ГКМП выявляется с частотой 1 : 500 [2], но эта оценка может быть занижена в связи с бессимптомным течением патологии у некоторых пациен-

тов. Оценки частоты данной патологии различаются в разных популяциях. Так, распространенность ГКМП в Испании была оценена как 0,19% [3], а в Корее – 0,031% [4].

Согласно современным представлениям, ГКМП является наследственным заболеванием, для которого характерна высокая генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм [5–7]. В курируемой базе данных ClinGen [8] гены ГКМП классифицированы по силе связи с заболеванием: доказанная, или сильная (гены *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2* и *MYL3*), умеренная (гены *CSRP3*, *TNNC1*, *JPH2*) и слабая (16 генов). Гены с доказанной, сильной и умеренной связью с заболеванием кодируют белковые продукты толстых и тонких филаментов саркомера, Z-диска и мембранно-саркоплазматического комплекса [9].

В онлайн-ресурсе ClinVar приведены 40 генов [10], редкие варианты в которых рассматриваются в качестве причины развития данного заболевания, в том числе 427 патогенных вариантов в 29 генах и 408 вероятно патогенных – в 31 гене. Наибольший вклад в генетический компонент ГКМП вносят патогенные/вероятно патогенные варианты, локализованные в двух генах саркомерных белков – *MYBPC3* и *MYH7* [10–14]. Кроме того, описаны около 6 тыс. вариантов с неопределенной значимостью в 110 генах, данные по которым в отношении ГКМП противоречивы [10]. При этом критерии классификации вариантов в отношении степени их патогенности подвергаются периодическому пересмотру по мере накопления новых клинических данных для их носителей и членов семей. Такой пересмотр, в частности, в отношении вариантов гена *MYH7* привел к снижению доли вариантов с неопределенной значимостью с 42 до 30% [15]. В ряде случаев варианты, которые на начальных этапах исследования относились к категории «доброкачественных», т. е. непатогенных, в дальнейшем выявлялись у пациентов с ГКМП с тяжелой формой ее течения [16, 17].

Оценке гено-фенотипических корреляций при ГКМП посвящен целый ряд исследований [11–13, 18–27]. Например, в результате наблюдения за пациентами с ГКМП и носителями патогенных мутаций в генах *MYH7* и *MYBPC3* были установлены: большее количество хирургических вмешательств, более высокий риск внезапной смерти и более короткая продолжительность жизни у пациентов с патогенными вариантами в гене *MYH7* по сравнению с пациентами с вариантами в гене *MYBPC3*; в течение 6 лет наблюдения у 26% носителей патогенных вариантов в гене *MYH7* были зарегистрированы клинические проявления ГКМП, в то время как носители вариантов в гене *MYBPC3* оставались бессимптомными [28]. В другом исследовании показано, что пациенты с патогенными вариантами в гене *MYH7* имели больший размер левого предсердия, высокий риск фибрилляции предсердий и худший прогноз по сравнению с больными с патогенными вариантами в гене *MYBPC3* [24]. Кроме того, у лиц с патогенными вариантами в гене *MYH7* чаще выполнялась миоэктомия или чрескожная спиртовая септальная абляция [29]. По данным мета-анализа (который включал 51 исследование с 7 675 пациентами с ГКМП) патогенные варианты в гене *MYH7* в среднем приводят к более раннему развитию ГКМП и более тяжелому ее течению в сравнении с больными ГКМП, связанной с другими генами, а частота нарушений сердечной проводимости, желудочковой аритмии и трансплантации сердца выше у пациентов с патоген-

ными вариантами в гене *MYH7*, чем с вариантами в гене *MYBPC3* [13]. Начало заболевания у носителей патогенных вариантов в генах саркомерных белков (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *ACTC1*, *TNNC1*) – более раннее, чем у тех, у кого не было выявлено мутаций в этих генах [26].

Однако с учетом высокой генетической гетерогенности ГКМП и, соответственно, небольшого числа пациентов, обладающих одной и той же мутацией, по-прежнему остается нерешенным ряд вопросов не только о патогенности некоторых вариантов в отношении развития ГКМП, но и условий, способствующих развитию патологического фенотипа и определяющих клиническое течение болезни. Проблема фенотипического описания и вариабельности ГКМП, а также установления патогенности генетических вариантов у их носителей активно обсуждается представителями научного и клинического сообщества [30].

ГКМП является аутосомно-доминантным заболеванием, и подавляющее большинство пациентов имеют только один патогенный вариант. В то же время описаны случаи компаунд-гетерозигот и даже гомозигот по отдельным мутациям. Такие пациенты обычно имеют более ранний возраст начала и более тяжелое течение заболевания.

Одной из мутаций, неоднократно выявленных у пациентов с ГКМП, является замена аминокислоты р.Arg870His в тяжелой цепи бета-миозина, кодируемой геном *MYH7*. Известны случаи как заболевания, так и бессимптомного носительства этого варианта, а также описана родословная, у двух членов которой, являющихся потомками близкородственных браков, выявлены гомозиготы по патогенному варианту [18]. В нашей практике генетической диагностики ГКМП эта мутация также была зарегистрирована и характеризовалась неполной пенетрантностью [31]. Таким образом, данный вариант представляет интерес для подробного анализа особенностей клинических проявлений у пациентов в различных родословных.

Цель настоящего исследования заключалась в систематическом обзоре публикаций, посвященных описанию фенотипических особенностей гипертрофической кардиомиопатии у носителей патогенного варианта р.Arg870His гена *MYH7*, с привлечением данных собственного клинического наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск статей проведен в базах PubMed, ClinVar и eLibrary, используя следующие ключевые слова и их сочетания: hypertrophic cardiomyopathy (HCM), myosin heavy chain 7 (*MYH7*) «р.Arg870His», «гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП)» без ка-

ких-либо ограничений по дизайну исследования и языковой принадлежности авторов. Оценка отношения публикаций к теме исследования проведена по их названиям и тексту аннотаций. Все клинические данные, которые были в статьях, внесены в таблицу: тип патологии, пол, возраст,отягощенный семейный анамнез, описание основных симптомов, классификация сердечной недостаточности по NYHA, показатели инструментальных методов обследования сердца (данные эхокардиографии (ЭхоКГ), межжелудочковая перегородка (МЖП), задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ), фракция выброса (ФВ), пиковый градиент в выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) и электрокардиограммы (ЭКГ)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности было обнаружено 66 публикаций, в которых упоминается патогенный вариант р.Arg870His гена *MYH7* у больных ГКМП, но только в шести работах [18–20, 32–34] описана клиническая картина течения болезни у пациентов. За исключением описанного нами случая [31], не было обнаружено отечественных публикаций, в которых приводилась информация о клинических особенностях пациентов с данной патогенной мутацией (на основании информации, приведенной в научной электронной библиотеке eLibrary). В ряде исследований отсутствовали некоторые из данных инструментальных методов оценки состояния сердца (ЭхоКГ и ЭКГ).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У НОСИТЕЛЕЙ ПАТОГЕННОГО ВАРИАНТА P.ARG870HIS ГЕНА *MYH7*

Однонуклеотидный вариант 2609:G>A в экзоне 22 гена *MYH7* приводит к замене аргинина на гистидин в кодоне 870 (р. Arg870His, R870H, rs36211715) в альфа-спиральном домене S-2 белка тяжелой цепи бета-миозина. Замена р. Arg870His – один из часто регистрируемых патогенных вариантов, выявляемых у пациентов с ГКМП. Несмотря на то что аминокислоты аргинин и гистидин имеют один и тот же заряд, они отличаются по ряду свойств (гидрофильности, размеру, донорно-акцепторным свойствам) [35], которые могут определять структурно-функциональные особенности содержащих их белковых молекул. Аминокислотные замены в этом регионе могут влиять на сборку миофиламента, стабильность белка, на потерю прочности, на разрыв или жесткость [34, 36]. Показано, что р.Arg870His приводит к резкому снижению (более чем на порядок) аффинности связывания с C1–C2 доменами

МУВРС3 (МуВР-С) [37], скорости скольжения актиновых и миозиновых филаментов относительно друг друга [38], дестабилизирует связи (и соответственно структуру) между MYH7 и MYL3, а также между MYH7 и MYL2 [34].

Замена р. Arg870His крайне редко регистрируется в популяциях (с частотой, соответствующей мутационным событиям, – 4×10^{-6} – $1,6 \times 10^{-5}$ [39]), но выявляется у пациентов с ГКМП различных национальностей (как при спорадических, так и при семейных случаях) [18–21, 32, 33, 40–44]. Несмотря на то, что данный патогенный вариант большинством исследователей рассматривается как относительно благоприятный, при р. Arg870His регистрируется широкий спектр фенотипических проявлений: от бессимптомного носительства [20, 32] до тяжелой клинической картины ГКМП [33] и случаев внезапной сердечной смерти в семьях с данным патогенным вариантом [19, 21] (таблица).

Клинические симптомы у носителей данного варианта варьируют как между членами одной семьи, так и между представителями разных семей. Обширная информация получена, в частности, при изучении большой индийской семьи, отягощенной ГКМП, причиной которой является замена р.Arg870His [18, 32] (см. таблицу). Авторами установлена высокая клиническая гетерогенность ГКМП у носителей данного патогенного варианта (от бессимптомного носительства, как правило у лиц более молодого возраста, до ранней смерти). Широко варьирует и возрастной диапазон манифестации болезни, но, как отмечают авторы [32], этот показатель точен только для пробандов, так как состояние здоровья других носителей данного патогенного варианта оценивается только при скрининге (т. е. возраст начала болезни должен быть более ранним). Среди членов этой индийской родословной 75% мужчин и 44% женщин с вариантом р.Arg870His имели клинические симптомы ГКМП, а пенетрантность варианта в среднем составила 59% [32].

В целом возраст бессимптомного носительства данного варианта характерен для молодых индивидов, а у пожилых, если и не выявлялись признаки ГКМП при ЭхоКГ, регистрировались клинические симптомы данной патологии. Возраст регистрации болезни варьировал от 16 до 47 лет у мужчин и от 20 до 69 у женщин (см. таблицу). У некоторых женщин – носительниц патогенного варианта при нормальных ЭхоКГ параметрах сердца регистрировали симптомы, характерные для ГКМП (одышка, сердцебиение), причем в разном возрасте (в 19, 48 и 55 лет), а у одной женщины в возрасте 25 лет был поставлен диагноз ГКМП при ЭхоКГ обследовании, но не было никаких симптомов заболевания.

Фенотипическая вариабельность кардиомиопатии у носителей патогенного варианта р.Arg870His гена MUNE7

Таблица

Популяция	Патология (тип)	Случай	Пол	Возраст на дату обследования	Генотип	Клинич. симптомы	NYHA	ЭхоКГ				ЭКГ	Источники
								МЖП, мм	ЗСЛЖ, мм	ВОЛЖ, мм рп.ст.	ФВ, %		
Россия	ГКМП (O)	Р-мать	ж	45	het	Обмороки, одышка, слабость	III	20	9	105	63	Депрессия ST в I, II aVL, aVF, V5-V6	Собственные данные
				53		Ухудшение состояния	-	24	16	70,8	91		
				53 ^a		Операция	-	15	11	12	55	-	
				54		-	-	19	13	8,43	62	-	
				57		-	-	18	12	8,8	65	-	
	Норма	Р-дочь	ж	27	het	Нет	-	7,8	7,6	-	72	-	
	ГКМП	P1	м	69	het	Сердцебиение, обморок	II	15	10	-	69	Увеличение ЛП	
	Норма	P1	ж	55	het	Сердцебиение, стенокардия, одышка	II	10	9	-	73	Норма	
	Норма	P1	ж	48	het	Сердцебиение, одышка	II	12	10	-	65	Норма	
	ГКМП	P1	ж	58	het	Одышка	II	17	11	-	65	Аномальный зубец Q	
ГКМП (O)	P1	м	52	het	Одышка, обморок	III	21	11	40	75	-		
ГКМП	P1	м	47	het	Одышка, сердцебиение, стенокардия	II	16	10	-	65	Инверсия зубца T		
ГКМП (HO), ASH	P1 ^b	м!	37 (30)	homo	Сердцебиение, обмороки	III	20	11	-	55	Инверсия зубца T, аномальный Q		
ГКМП	P1	ж	34	het	Сердцебиение	II	13	8	-	73	Инверсия зубца T		
ГКМП (O)	P1	м!	32 (31)	het	Сердцебиение, одышка	III	23	13	64	76	Увеличение ЛП, отклонение оси влево		
ГКМП	P1	ж	25	het	Нет	I	14	11	-	78	Короткий PR интервал		
ГКМП (HO), ASH	P1	м!	23 (19)	homo	Одышка, обморок	III	19	10	-	76	Инверсия зубца T, аномальный зубец Q, ишемия нижнего отдела		
Норма	P1	ж	20	het	Нет	I	11	9	-	80	Норма		
Норма	P1	м	16	het	Нет	I	12	10	-	82	Норма		
ГКМП	P1	ж	20	het	Одышка	I	13	10	-	78	Норма		
Норма	P1	м	17	het	Нет	I	8	7	-	81	Норма		
Норма	P1	ж	19	het	Одышка	I	10	9	-	72	Норма		
Норма	P1	ж	16	het	Нет	I	7	7	-	75	Норма		
ГКМП (O)	S ^c	м!	36 (34)	het	Нет	II	32	21	-	70	-		

[32]

Окончание табл.

Получившая	Патология (тип)	Случай	Пол	Возраст на дату обследования	Генотип	Клинич. симптомы	NYHA	ЭхоКГ				ЭКГ	Источник
								МЖП, мм	ЗСЛЖ, мм	ВОЛЖ, мм рт.ст.	ФВ, %		
Винош	ГКМП, ASH	Р2/отец	м	40	het	–	–	20	11	–	78	Полная блокада правой ножки пучка Гиса	[20]
	ГКМП, ASH	Р2/сын	м	16 19	het R870H+ Arg54Ter	–	–	20	11	–	83	Аномальные зубцы Q в II, III, aVF, V5 и V6, инверсия Т зубца в I и aVL	
Испанья	ГКМП (НО), ASH	Р7/сестра	ж	65 (59)	het	–	II	–	20	–	–	–	[19]
	ГКМП, ASH	Р7/брат ^d	м	50 (38)	–	–	–	–	22	–	–	–	
Чехия	Тяжелая форма ГКМП	S	–	36	het	Хроническая фибрилляция предсердий, боль в груди, утомляемость, одышка	–	–	28	60	–	–	[33]
	Аритмогенная КМП	Р8/отец	м	43 45 59 (2005) (2007) (2021)	het (de novo)	Обморок, устойчивая желудочковая тахикардия Обморок, имплантирован кардиодефибриллятор Желудочковые аритмии не регистрируются 13 лет	–	–	–	–	–	Тахикардия, широкий комплекс QRS Мономорфная желудочковая тахикардия после обморока	
Италия	Норма	Р8/дочь	ж	18	het	Обмороки, сердцебиение	I	В пределах нормальных значений (не приводятся)	–	–	60	Эпизоды синусовой тахикардии при сердцебиении и обмороках	[34]

Примечание. Р – семейный случай; S – спорадический случай; (O) – обструктивная форма ГКМП; (НО) – необструктивная форма ГКМП; ASH – асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки; het – гетерозиготное носительство патогенного варианта; homo – гомозиготное носительство патогенного варианта; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ВОЛЖ – градиент выводящего отдела левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие NYHA – класс сердечной недостаточности; а – данные обследования после септальной микротомии с пластикой митрального клапана; b – пациент умер из-за сердечной недостаточности через несколько месяцев после имплантации кардиостимулятора; с – пациента более 10 лет служил в вооруженных силах (длительные физические нагрузки); d – после 12 лет наблюдения развивалась тяжелая систолическая дисфункция и внезапная смерть; ! – пробанд.

У носителей патогенного варианта *p.Arg870His* регистрировались изменения на ЭКГ (в виде аномальных зубцов Q, депрессии сегмента ST, инверсии зубцов T (см. таблицу), что является типичными изменениями ЭКГ при ГКМП [45]. Иногда изменения ЭКГ предшествуют клиническим симптомам заболевания [19, 20, 46–48], а измененная ЭКГ уже при развившейся ГКМП говорит о высоком риске желудочковой тахикардии и внезапной смерти [49]. В целом лишь у 6% индивидов с очевидными ЭхоКГ доказательствами ГКМП не регистрировали изменений ЭКГ на момент постановки диагноза, а у пациентов с аномальной ЭКГ наблюдались более тяжелые симптомы, более высокие значения пикового градиента давления в ВОЛЖ, большая степень толщины стенки межжелудочковой перегородки, чаще выявлялись тяжелые синкопальные симптомы, требующие хирургической миоэктоми и (или) имплантации кардиовертера-дефибриллятора [45]. Кроме того, особенности ЭКГ могут изменяться в течение наблюдения за пациентами с ГКМП (см. таблицу).

Интересно, что в недавнем исследовании [34] патогенный вариант *p.Arg870His* гена *MYH7* рассматривается как причина аритмогенной кардиомиопатии (см. таблицу): у мужчины в 43 года был синкопальный эпизод с широким комплексом QRS и сложной тахикардией на ЭКГ при лечении амиодароном, через 2 года ему был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор по причине мономорфной желудочковой тахикардии после обморока (задокументирована при ЭКГ). Патогенный вариант *p.Arg870His* гена *MYH7* у данного мужчины возник *de novo* и был унаследован одной из его дочерей. У последней в возрасте 18 лет не выявлено никаких отклонений при мониторинговании ЭКГ по Холтеру, а также при проведении ЭхоКГ и компьютерной томографии сердца, но регистрировались одышка, сердцебиение, а также эпизоды синусовой тахикардии при сердцебиении и обмороках [34].

Несмотря на то, что в большинстве работ для *p.Arg870His* гена *MYH7* описано относительно мягкое клиническое течение заболевания, в отдельных семьях с ГКМП при данной мутации регистрируются случаи ранней и (или) внезапной смерти, в том числе у пациентов с гомозиготным генотипом [18, 19, 44].

Следует также заметить, что характер течения ГКМП может отличаться в зависимости от того, на какую аминокислоту произошла замена в структуре белка, даже если она произошла в одном и том же кодоне. Так, замена в кодоне 870 аргинина на цистеин (*p.Arg870Cys*) приводит к тяжелому течению ГКМП с началом в раннем возрасте и высоким риском внезапной смерти [44].

Интерес представляют также данные динамического наблюдения за носителями патогенных генетических вариантов, вызывающих ГКМП. Такие исследования немногочисленны, и крайне редко публикуются результаты динамического наблюдения за пациентами с отдельными патогенными мутациями [20, 50]. В то же время клиническая картина ГКМП может меняться при медикаментозном и (или) хирургическом лечении, причем не всегда однонаправленно (см. таблицу).

Таким образом, спектр фенотипических проявлений мутации *p.Arg870His* показывает, что у носителей одного и того же патогенного варианта может регистрироваться широкий диапазон клинических симптомов ГКМП и даже другие формы кардиомиопатий. В связи с этим важно устанавливать те факторы, которые могут выступать в качестве модификаторов клинической картины у носителей патогенных вариантов, характерных для кардиомиопатий.

ФАКТОРЫ, МОДИФИЦИРУЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ ГКМП

Причины клинической вариабельности в проявлении патологических признаков у носителей патогенных мутаций (в том числе и замены *p.Arg870His* гена *MYH7*) могут включать как генетические, эпигенетические факторы, так и особенности образа жизни.

В качестве генетических факторов, влияющих на характер течения заболевания, могут выступать доза гена (гомозиготный и (или) гетерозиготный генотип по патогенному варианту), наличие других патогенных и вероятно патогенных вариантов в том же или в другом гене ГКМП [12, 17, 19, 20, 51–54], а также совокупность генетических вариантов в других генах [55, 56]. Для мутации *p.Arg870His* описан редкий случай: два пациента, гомозиготных по этой мутации, родившиеся в двух разных инбредных браках в одной родословной [18, 32]. У одного из них зарегистрирована ранняя смерть (в 36 лет), которая наступила через несколько месяцев после имплантации кардиостимулятора вследствие развившейся сердечной недостаточности, у другого уже в 19 лет был поставлен диагноз ГКМП (асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки сердца без обструкции) и на ЭКГ регистрировались аномальные зубцы T и Q (см. таблицу).

Один из первых опубликованных случаев сочетания двух мутаций в гене *MYH7*, т. е. компаунд-гетерозиготный генотип, также был связан с мутацией *p.Arg870His*. Кроме этого варианта, пациент имел нонсенс-мутацию в экзоне 3, которая приводила к формированию стоп-кодона в кодоне 54 – *p.Arg54Ter*. Такое сочетание вариантов обу-

словило раннее развитие ГКМП (в 16 лет) и быстрое прогрессирование заболевания (ухудшение по ЭКГ-параметрам и ЭхоКГ) [20]. Патогенный вариант p.Arg870His был унаследован от отца (болезнь у которого развилась в 40 лет), а второй, p.Arg54Ter, – от бабушки по материнской линии (и бабушка, и мать были здоровы). Таким образом, сочетание двух мутаций, унаследованных от родителей, привело к развитию ГКМП в раннем возрасте и более тяжелому ее течению. Кроме того, авторы заметили, что, по-видимому, нонсенс-мутации в гене *MYH7* в гетерозиготном состоянии фенотипически не проявляются. Вариант p.Arg870His был выявлен в этом исследовании в трех родословных, и 9 из 10 носителей этого варианта имели гипертрофию миокарда на момент обследования [20].

В последнее время по мере накопления данных секвенирования генов ГКМП становится понятно, что пациенты с более чем одним патогенным вариантом не так уж редки [12, 53, 57]. Например, сочетание патогенных вариантов p.Arg787His и p.Le736Thr в гене *MYH7* также приводило к тяжелой форме ГКМП [19]. Интересно, что у пробандов со сложными компаунд-гетерозиготами в гене *MYH7* регистрировали более высокую массу миокарда левого желудочка и более высокие амплитуды QRS, SV1 и RV5 + SV1 на ЭКГ, чем у тех, у кого были моноаллельные двойные мутации [58].

Y. Zou и соавт. [12] на основании изучения мутаций в генах *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2* и *TNNI3* заключили, что ни конкретный ген, ни конкретная мутация не коррелировали с клиническим фенотипом ГКМП, тогда как количество мутаций было связано с максимальной толщиной стенки левого желудочка; множественные патогенные варианты (как в одном и том же, так и в разных генах саркомерных белков) зарегистрированы у 9,5% пациентов с ГКМП. В другом исследовании показано, что среди 2 912 пробандов с ГКМП 8% имели более одного патогенного (P) или вероятно патогенного варианта (LP) или варианта с неопределенной значимостью (VUS): 0,6% – два и более P/LP варианта (включая гомозиготные варианты и один пробанд имел три P/VP варианта, возраст таких пациентов был на 10 лет моложе); 5% имели один P/LP и по крайней мере один VUS, 2,4 % имели два и более VUS [53].

Кроме сочетанного эффекта патогенных и условно-патогенных вариантов на фенотип могут оказывать влияние редкие полиморфные варианты в саркомерных генах. Например, у 60 пациентов с ГКМП, но без патогенных вариантов в генах саркомерных белков, были выявлены функционально значимые варианты, локализованные в регионе промотора в сайтах связывания транскрипционных факторов, в

интроне и 3'UTR гена *MYH7* [59]. В связи с тем, что клиническая картина ГКМП определяется не только отдельными мутациями в генах саркомерных белков, но и сочетанием мутаций и (или) вариантов в нескольких генах (не только саркомерных белков, но и других), о ГКМП все чаще говорят как не о моногенном, а об олиогенном заболевании [7]. Детальное обследование и генотипирование пациентов с тяжелым течением ГКМП (как и других кардиомиопатий) на предмет носительства других патогенных или вероятно патогенных генетических вариантов имеет важное значение для прогноза течения болезни как у пробандов, так и у их родственников, унаследовавших данные варианты и (или) их сочетания.

О потенциальной значимости общего генетического фона для клинической картины болезни могут свидетельствовать данные широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS) для ГКМП [55, 56]. Так, в исследовании A.R. Haeghe и соавт. [55] при проведении GWAS были установлены 12 локусов, ассоциированных с гипертрофической кардиомиопатией. При этом такие однонуклеотидные полиморфизмы оказывают влияние на тяжесть течения ГКМП у носителей мутаций в генах саркомерных белков [55, 60].

Спектр генов-модификаторов клинической картины ГКМП постоянно расширяется [61, 62]. Так, наличие мутаций в генах ионных каналов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *CACNA1C*, *SCN5A* и *ANK2*) у пациентов с ГКМП увеличивает риск развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти и влияет на их прогноз и лечение [63]. При этом гены-модификаторы клинической картины ГКМП могут различаться у мужчин и женщин, как это было показано в отношении развития фиброза сердца при данной патологии [61].

О влиянии средовых и эпигенетических факторов на пенетрантность патогенных вариантов и характер течения ГКМП свидетельствуют данные близнецовых исследований. При наблюдении за прогрессированием ГКМП у 11 пар монозиготных близнецов (у 9 из них выявлены патогенные варианты в генах саркомерных белков) в течение 5–14 лет выявлена несогласованность морфологических изменений сердца (толщина стенки левого желудочка, диаметр левого предсердия и фракция выброса левого желудочка), на основании чего было сделано заключение о важной роли эпигенетики и факторов окружающей среды в прогрессировании данной болезни [64]. Особенности поведения (такие как занятие спортом, физические нагрузки и др.) также могут выступать в качестве модифицирующих клиническую картину ГКМП факторов [32].

К сожалению, модифицирующие факторы (включая число патогенных вариантов, эффекты регуля-

торных элементов и полиморфных вариантов генов, продукты которых задействованы в обеспечении функционирования сердечно-сосудистой системы, общий генетический фон, эпигенетические модификации и др.) все еще недостаточно изучены, несмотря на клиническую значимость таких результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность описания генетической компоненты ГКМП и оценки патогенетической значимости отдельных вариантов обусловлена тем, что для данного заболевания характерна неполная возраст-зависимая пенетрантность и вариабельность клинического течения даже у обладателей одного и того же патологического варианта [14, 27, 32, 64–66], как это продемонстрировано, в частности, на примере патогенного варианта p.Arg870His гена *MYH7*. Иногда развитие ГКМП протекает без выраженной клинической картины, и первым симптомом может выступать внезапная сердечная смерть. Причем внезапная смерть у лиц даже с незначительными признаками ГКМП, как свидетельствуют эпидемиологические данные, чаще возникает при малоподвижном образе жизни или легкой активности (66%), часто в постели или во сне (32%), реже – во время физической активности (22%), в том числе во время участия в организованных соревнованиях [67].

Точная классификация вариантов в генах ГКМП с точки зрения их патогенности имеет важное клиническое значение. Так, известно, что пациенты с патогенными или вероятно патогенными вариантами в генах ГКМП имели более низкую выживаемость по сравнению с пациентами, не являющимися носителями данных вариантов [28]. Вместе с тем генетическое тестирование при ГКМП позволяет не только подтверждать клинический диагноз, но и идентифицировать членов семей, обладающих патогенными вариантами и, соответственно, подверженных риску развития заболевания, что открывает возможность проведения профилактики данных заболеваний [68, 69]. Более того, обследование родственников пациентов с ГКМП с генетически установленной причиной иногда позволяет выявить среди них носителей патогенных мутаций, которые уже имеют признаки ГКМП [70]. Поэтому при выявлении у индивида патогенных вариантов генов кардиомиопатий (даже при отсутствии жалоб) рекомендуется проведение обследования родственников, а в случае выявления патологических фенотипов – каскадный генетический скрининг [69].

Накопление, а затем обобщение данных по фенотипической вариабельности клинической картины у носителей отдельных патологических мутаций позволит в дальнейшем более точно определять ус-

ловия пенетрантности таких вариантов и прогнозировать особенности течения болезни. В связи с этим группа экспертов ClinVar предложила расширить и унифицировать критерии, используемые для фенотипического описания пациентов с целью уточнения патогенности вариантов [30], что, в свою очередь, будет способствовать улучшению помощи, оказываемой пациентам с данной патологией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козилова Н.А., Александрова С.А., Берсенева М.И., Гордеев М.Л. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4541. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4541.
2. McKenna W.J., Judge D.P. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(1):22–36. DOI: 10.1038/s41569-020-0428-2.
3. Rodríguez-Capitán J., Fernández-Meseguer A., Márquez-Camas P., García-Pinilla J.M., Calvo-Bonacho E., García-Margallo T. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a large sample of the Spanish working population. *Rev. Clin. Esp. (Barc.)*. 2021;221(6):315–322. DOI: 10.1016/j.rceng.2020.01.008.
4. Moon I., Lee S.Y., Kim H.K., Han K.D., Kwak S., Kim M. et al. Trends of the prevalence and incidence of hypertrophic cardiomyopathy in Korea: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227012. DOI: 10.1371/journal.pone.0227012.
5. Li L., Bainbridge M.N., Tan Y., Willerson J.T., Marian A.J. A Potential oligogenic etiology of hypertrophic cardiomyopathy: A classic single-gene disorder. *Circ. Res.* 2017;120(7):1084–1090. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310559.
6. Cerrone M., Remme C.A., Tadros R., Bezzina C.R., Delmar M. Beyond the one gene-one disease paradigm: Complex genetics and pleiotropy in inheritable cardiac disorders. *Circulation*. 2019;140(7):595–610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035954.
7. Баулина Н.М., Киселёв И.С., Чумакова О.С., Фаворова О.О. Гипертрофическая кардиомиопатия как олиогенное заболевание: аргументы транскриптомики. *Молекулярная биология*. 2020;54(6):955–967. DOI: 10.31857/S0026898420060026.
8. Clinical Genome Resource. URL: <https://clinicalgenome.org/>
9. Ingles J., Goldstein J., Thaxton C., Caleshu C., Corty E.W., Crowley S.B. et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ. Genom. Precis Med.* 2019;12(2):e002460. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
10. ClinVar. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
11. Нязова С.С., Чакова Н.Н., Комиссарова С.М., Сасинович М.А. Спектр мутаций в генах саркомерных белков и их фенотипическое проявление у белорусских пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Медицинская генетика*. 2019;18(6):21–33. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.06.21-33.
12. Zou Y., Wang J., Liu X., Wang Y., Chen Y., Sun K. et al. Multiple gene mutations, not the type of mutation, are the modifier of left ventricle hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mol. Biol. Rep.* 2013;40(6):3969–3976. DOI: 10.1007/s11033-012-2474-2.

13. Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Tugrul O.F., Lai A., Amr A., Haas J. 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. DOI: 10.1007/s00392-017-1155-5.
14. Curila K., Benesova L., Penicka M., Minarik M., Zemanek D., Veselka J. et al. Spectrum and clinical manifestations of mutations in genes responsible for hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 2012;67(1):23–29. DOI: 10.1080/ac.67.1.2146562.
15. Richmond C.M., James P.A., Pantaleo S.J., Chong B., Lunke S., Tan T.Y. et al. Clinical and laboratory reporting impact of ACMG-AMP and modified ClinGen variant classification frameworks in MYH7-related cardiomyopathy. *Genet. Med.* 2021;23(6):1108–1115. DOI: 10.1038/s41436-021-01107-y.
16. Van Driest S.L., Ackerman M.J., Ommen S.R., Shakur R., Will M.L., Nishimura R.A. et al. Prevalence and severity of “benign” mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002;106(24):3085–3090. DOI: 10.1161/01.cir.0000042675.59901.14.
17. Mori A.A., Castro L.R., Bortolin R.H., Bastos G.M., Oliveira V.F., Ferreira G.M. et al. Association of variants in MYH7, MYBPC3 and TNNT2 with sudden cardiac death-related risk factors in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Forensic. Sci. Int. Genet.* 2021;52:102478. DOI: 10.1016/j.fsigen.2021.102478.
18. Bashyam M.D., Savithri G.R., Gopikrishna M., Narasimhan C. A p.R870H mutation in the beta-cardiac myosin heavy chain 7 gene causes familial hypertrophic cardiomyopathy in several members of an Indian family. *Can. J. Cardiol.* 2007;23(10):788–790. DOI: 10.1016/s0828-282x(07)70828-0.
19. Laredo R., Monserrat L., Hermida-Prieto M., Fernández X., Rodríguez I., Cazón L. et al. Beta-myosin heavy-chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006;59(10):1008–1018. DOI: 10.1157/13093977.
20. Nishi H., Kimura A., Harada H., Koga Y., Adachi K., Matsuyama K. et al. A myosin missense mutation, not a null allele, causes familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1995;91(12):2911–2915. DOI: 10.1161/01.cir.91.12.2911.
21. Hershkovitz T., Kurolap A., Ruhrman-Shahar N., Monakier D., DeChene E.T., Peretz-Amit G. et al. Clinical diversity of MYH7-related cardiomyopathies: Insights into genotype-phenotype correlations. *Am. J. Med. Genet. A.* 2019;179(3):365–372. DOI: 10.1002/ajmg.a.61017.
22. Chung H., Kim Y., Cho S.M., Lee H.J., Park C.H., Kim J.Y. et al. Differential contributions of sarcomere and mitochondria-related multigene variants to the endophenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Mitochondrion.* 2020;53:48–56. DOI: 10.1016/j.mito.2020.04.010.
23. Waldmüller S., Erdmann J., Binner P., Gelbrich G., Pankuweit S., Geier C. 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):1185–1192. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr074.
24. Marsiglia J.D., Credidio F.L., de Oliveira T.G., Reis R.F., Antunes Mde O., de Araujo A.Q. et al. Screening of MYH7, MYBPC3, and TNNT2 genes in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 2013;166(4):775–782. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.029.
25. Rai T.S., Ahmad S., Bahl A., Ahuja M., Ahluwalia T.S., Singh B. et al. Genotype phenotype correlations of cardiac beta-myosin heavy chain mutations in Indian patients with hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Mol. Cell Biochem.* 2009;321(1–2):189–196. DOI: 10.1007/s11010-008-9932-0.
26. De Fera A.E., Kott A.E., Becker J.R. Sarcomere mutation negative hypertrophic cardiomyopathy is associated with ageing and obesity. *Open Heart.* 2021;8(1):e001560. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001560.
27. Ниязова С.С., Чакова Н.Н., Михаленко Е.П., Чеботарева Н.В., Комиссарова С.М., Крупнова Э.В. Мутации в генах MYH7, MYBPC у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в Республике Беларусь. *Молекулярная медицина.* 2014;3:45–50.
28. Wang S., Zou Y., Fu C., Xu X., Wang J., Song L. et al. Worse prognosis with gene mutations of beta-myosin heavy chain than myosin-binding protein C in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.* 2008;31(3):114–118. DOI: 10.1002/clc.20151.
29. Havndrup O., Bundgaard H., Andersen P.S., Allan Larsen L., Vuust J., Kjeldsen K. et al. Outcome of clinical versus genetic family screening in hypertrophic cardiomyopathy with focus on cardiac beta-myosin gene mutations. *Cardiovasc. Res.* 2003;57(2):347–357. DOI: 10.1016/s0008-6363(02)00711-3.
30. Morales A., Ing A., Antolik C., Austin-Tse C., Baudhuin L.M., Bronicki L. et al. Harmonizing the Collection of Clinical Data on Genetic Testing Requisition Forms to Enhance Variant Interpretation in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM): A Study from the ClinGen Cardiomyopathy Variant Curation Expert Panel. *J. Mol. Diagn.* 2021;23(5):589–598. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2021.01.014.
31. Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н., Кучер А.Н., Валиахметов Н.Р., Марков А.В. и др. Опыт молекулярно-генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии с использованием нанопорового секвенирования ДНК. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(10):4673. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4673.
32. Tanjore R.R., Sikindlapuram A.D., Calambur N., Thakkar B., Kerkar P.G., Nallari P. Genotype-phenotype correlation of R870H mutation in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin. Genet.* 2006;69(5):434–436. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00599.x.
33. Capek P., Vondrasek J., Skvor J., Brdicka R. Hypertrophic cardiomyopathy: from mutation to functional analysis of defective protein. *Croat. Med. J.* 2011;52(3):384–391. DOI: 10.3325/cmj.2011.52.384.
34. Ferradini V., Parca L., Martino A., Lanzillo C., Silvetti E., Calò L. et al. Variants in MYH7 gene cause arrhythmogenic cardiomyopathy. *Genes. (Basel).* 2021;12(6):793. DOI: 10.3390/genes12060793.
35. Pommie C., Levadoux S., Sabatier R., Lefranc G., Lefranc M.P. IMGT standardized criteria for statistical analysis of immunoglobulin V-REGION amino acid properties. *J. Mol. Recognit.* 2004;17(1):17–32. DOI: 10.1002/jmr.647.
36. Rayment I., Holden H.M., Sellers J.R., Fananapazir L., Epstein N.D. Structural interpretation of the mutations in the beta-cardiac myosin that have been implicated in familial

- hypertrophic cardiomyopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1995;92(9):3864–3868. DOI: 10.1073/pnas.92.9.3864.
37. Gruen M., Gautel M. Mutations in beta-myosin S2 that cause familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC) abolish the interaction with the regulatory domain of myosin-binding protein-C. *J. Mol. Biol.* 1999;286(3):933–949. DOI: 10.1006/jmbi.1998.2522.
 38. Cuda G., Fananapazir L., Epstein N.D., Sellers J.R. The in vitro motility activity of beta-cardiac myosin depends on the nature of the beta-myosin heavy chain gene mutation in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Muscl. Res. Cell Motil.* 1997;18(3):275–283. DOI: 10.1023/a:1018613907574.
 39. GnomAD. URL: <https://gnomad.broadinstitute.org/>
 40. Anan R., Shono H., Tei C. Novel cardiac beta-myosin heavy chain gene missense mutations (R869C and R870C) that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Hum. Mutat.* 2000;15(6):584. DOI: 10.1002/1098-1004(200006)15:6<584::AID-HUMU25>3.0.CO;2-R.
 41. Otsuka H., Arimura T., Abe T., Kawai H., Aizawa Y., Kubo T. et al. Prevalence and distribution of sarcomeric gene mutations in Japanese patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. J.* 2012;76(2):453–461. DOI: 10.1253/circj.11-0876.
 42. Kaski J.P., Syrris P., Esteban M.T., Jenkins S., Pantazis A., Deanfield J.E. et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009;2(5):436–441. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.821314.
 43. Santos S., Marques V., Pires M., Silveira L., Oliveira H., Lança V. et al. High resolution melting: improvements in the genetic diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in a Portuguese cohort. *BMC Med. Genet.* 2012;13:17. DOI: 10.1186/1471-2350-13-17.
 44. Woo A., Rakowski H., Liew J.C., Zhao M.S., Liew C.C., Parker T.G. et al. Mutations of the beta myosin heavy chain gene in hypertrophic cardiomyopathy: critical functional sites determine prognosis. *Heart.* 2003;89(10):1179–1185. DOI: 10.1136/heart.89.10.1179.
 45. McLeod C.J., Ackerman M.J., Nishimura R.A., Tajik A.J., Gersh B.J., Ommen S.R. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(3):229–233. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.071.
 46. Uchiyama K., Hayashi K., Fujino N., Konno T., Sakamoto Y., Sakata K. et al. Impact of QT variables on clinical outcome of genotyped hypertrophic cardiomyopathy. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2009;14(1):65–71. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2008.00275.x.
 47. Österberg A.W., Östman-Smith I., Jablonowski R., Carlsson M., Green H., Gunnarsson C. et al. High ECG risk-scores predict late gadolinium enhancement on magnetic resonance imaging in HCM in the young. *Pediatr. Cardiol.* 2021;42(3):492–500. DOI: 10.1007/s00246-020-02506-9.
 48. Shimizu M., Ino H., Yamaguchi M., Terai H., Hayashi K., Kiyama M. et al. Chronologic electrocardiographic changes in patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with cardiac troponin 1 mutation. *Am. Heart J.* 2002;143(2):289–293. DOI: 10.1067/mhj.2002.119760.
 49. Buja G., Miorelli M., Turrini P., Melacini P., Nava A. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am. J. Cardiol.* 1993;72(12):973–976. DOI: 10.1016/0002-9149(93)91118-2.
 50. Enjuto M., Francino A., Navarro-López F., Viles D., Paré J.C., Ballesta A.M. Malignant hypertrophic cardiomyopathy caused by the Arg723Gly mutation in beta-myosin heavy chain gene. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2000;32(12):2307–2313. DOI: 10.1006/jmcc.2000.1260.
 51. Erdmann J., Daehmlow S., Wischke S., Senyuva M., Werner U., Raible J. et al. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated consecutive patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin. Genet.* 2003;64(4):339–349. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00151.x.
 52. Van Driest S.L., Vasile V.C., Ommen S.R., Will M.L., Tajik A.J., Gersh B.J. et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(9):1903–1910. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.045.
 53. Alfares A.A., Kelly M.A., McDermott G., Funke B.H., Lebo M.S., Baxter S.B. et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet. Med.* 2015;17(11):880–888. DOI: 10.1038/gim.2014.205.
 54. Liu W., Liu W., Hu D., Zhu T., Ma Z., Yang J. et al. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2013;112(4):585–589. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.021.
 55. Harper A.R., Goel A., Grace C., Thomson K.L., Petersen S.E., Xu X. et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat. Genet.* 2021;53(2):135–142. DOI: 10.1038/s41588-020-00764-0.
 56. Cirino A.L., Lakdawala N.K., McDonough B., Conner L., Adler D., Weinfeld M. et al. A Comparison of whole genome sequencing to multigene panel testing in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2017;10(5):e001768. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001768.
 57. Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Калмыкова О.В., Мартынова Ю.Б., Сеницын В.Е., Мершина Е.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия у молодых: фенотип, генотип и варианты лечебной тактики. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2019;7(3):54–62. DOI: 10.24411/2308-1198-2019-13006.
 58. Wang B., Wang J., Wang L.F., Yang F., Xu L., Li W.X. et al. Genetic analysis of monoallelic double MYH7 mutations responsible for familial hypertrophic cardiomyopathy. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(6):5229–5238. DOI: 10.3892/mmr.2019.10754.
 59. Coto E., Reguero J.R., Palacín M., Gómez J., Alonso B., Iglesias S. et al. Resequencing the whole MYH7 gene (including the intronic, promoter, and 3' UTR sequences) in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Mol. Diagn.* 2012;14(5):518–524. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.04.001.
 60. Puckelwartz M.J., Pesce L.L., Dellefave-Castillo L.M., Wheeler M.T., Pottinger T.D., Robinson A.C. et al. Genomic context differs between human dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(7):e019944. DOI: 10.1161/JAHA.120.019944.

61. Xu F., Chen Y., Tillman K.A., Cui Y., Williams R.W., Bhat-tacharya S.K. et al. Characterizing modifier genes of cardiac fibrosis phenotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2021;330:135–141. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.01.047.
62. Pieleas G.E., Alkon J., Manlhiot C., Fan C.S., Kinnear C., Benson L.N. et al. Association between genetic variants in the HIF1A-VEGF pathway and left ventricular regional myocardial deformation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr. Res.* 2021;89(3):628–635. DOI: 10.1038/s41390-020-0929-z.
63. Чакова Н.Н., Комиссарова С.М., Ниязова С.С. Мутации в генах ионных каналов при гипертрофической кардиомиопатии. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2019;7(3):63–69. DOI: 10.24411/2308-1198-2019-13007.
64. Repetti G.G., Kim Y., Pereira A.C., Ingles J., Russell M.W., Lakdawala N.K. et al. Discordant clinical features of identical hypertrophic cardiomyopathy twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2021;118(10):e2021717118. DOI: 10.1073/pnas.2021717118.
65. Niimura H., Bachinski L.L., Sangwatanaroj S., Watkins H., Chudley A.E., McKenna W. et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1998;338(18):1248–1257. DOI: 10.1056/NEJM199804303381802.
66. Fananapazir L., Epstein N.D. Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. Insights provided by comparisons of kindreds with distinct and identical beta-myosin heavy chain gene mutations. *Circulation.* 1994;89(1):22–32. DOI: 10.1161/01.cir.89.1.22.
67. Maron B.J., Mackey-Bojack S., Facile E., Duncan E., Rowin E.J., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death initially identified at autopsy. *Am. J. Cardiol.* 2020;127:139–141. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.04.021.
68. Yogasundaram H., Alhumaid W., Dzwiniel T., Christian S., Oudit G.Y. Cardiomyopathies and genetic testing in heart failure: Role in defining phenotype-targeted approaches and management. *Can. J. Cardiol.* 2021;37(4):547–559. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.01.016.
69. Musunuru K., Hershberger R.E., Day S.M., Klinedinst N.J., Landstrom A.P., Parikh V.N. et al. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2020;13(4):e000067. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000067.
70. Garcia-Pavia P., Vázquez M.E., Segovia J., Salas C., Avellana P., Gómez-Bueno M. et al. Genetic basis of end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(11):1193–1201. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr110.

Вклад авторов

Кучер А.Н. – разработка концепции и дизайна, написание текста рукописи, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Валиахметов Н.Р., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н. – анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Назаренко М.С. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Кучер Аксана Николаевна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, aksana-kucher@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3824-3641>

Валиахметов Наиль Раушанович – аспирант, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, valiakmetov.nail@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7969-7020>

Салахов Рамиль Ринатович – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ; доцент, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом КЛД, СибГМУ, г. Томск, ramil.salakhov@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9789-9555>

Голубенко Мария Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, maria-golubenko@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7692-9954>

Павлюкова Елена Николаевна – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Томский НИМЦ, г. Томск, pavluk@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3081-9477>

Назаренко Мария Сергеевна – д-р мед. наук, руководитель лаборатории популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ; профессор, кафедра медицинской генетики, СибГМУ, г. Томск, maria.nazarenko@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0673-4094>

✉ Кучер Аксана Николаевна, aksana-kucher@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 30.11.2021;
одобрена после рецензирования 10.02.2022;
принята к публикации 17.03.2022