

Клинические, морфологические и генетические характеристики пациентов молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией, имеющих показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора

Давыдова В. Г.¹, Гудкова А. Я.^{2,3}, Крутиков А. Н.³, Полякова А. А.², Костарева А. А.³

Цель. Изучить клинические, морфологические и генетические характеристики пациентов молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), имеющих показания к первичной и вторичной профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС).

Материал и методы. В исследование включено 44 пациента молодого возраста с ГКМП, которые обследованы в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по ГКМП (2020). Для расчета риска ВСС использовался калькулятор АНА HCM SCD Calculator. Генетическое исследование выполнено с применением целевой панели, включающей 108 генов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий.

Результаты. В исследуемой когорте пациенты молодого возраста в 72,7% случаев (n=32) имели от 1 до 3 факторов кардиометаболического риска (в среднем 1,53±0,8).

Возраст 18 пациентов, имеющих показания к установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), варьировался от 18 до 44 лет (28,8±2,2). Возраст на момент установления диагноза составил 18,5±7,4 лет, длительность бессимптомного периода — 6,4±0,9 лет. Расчетный риск ВСС варьировался от 3,11 до 20,71% (6,15 [4,67; 7,32]). В 83,3% случаев (n=15) диагностирована семейная форма ГКМП, при этом в 50% (n=9) имел место семейный анамнез ВСС.

В подгруппе пациентов с показаниями к ИКД генетические варианты с патогенной значимостью (IV и V класс), кодирующие выработку белков саркомера, обнаружены у 6 из 9 пробандов (66,7%).

Пациентам, которым показан ИКД (n=18), по сравнению с пациентами без таких показаний (n=26) диагноз ГКМП был чаще установлен в детском и подростковом возрасте (61,1% vs 23%, p=0,01). У пациентов, имеющих показания к ИКД, значимо чаще диагностировали паттерн морфологии межжелудочковой перегородки по типу двояковыпуклой (72,2% vs 38,5%, p=0,028). Среди пациентов, имеющих показания к ИКД, доля лиц с низким уровнем физической активности составила 50% (n=9), из них в 55,6% случаев (n=5) была диагностирована избыточная масса тела/ожирение 1 степени.

Заключение. Детский и подростковый возраст постановки диагноза ГКМП и паттерн морфологии межжелудочковой перегородки по типу двояковыпуклой значимо чаще встречаются у пациентов молодого возраста, имеющих показания к ИКД.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, паттерн морфологии межжелудочковой перегородки, патогенные и вероятно патогенные генетические варианты, саркомер.

Отношения и деятельность: нет.

¹СПбГБУЗ Городская больница № 40, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Давыдова В. Г.* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-0233-5555, Гудкова А. Я. — д.м.н., зав. лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0156-8821, Крутиков А. Н. — к.м.н., в.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-6897-6171, Полякова А. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-6655-5274, Костарева А. А. — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): victoria_lp@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВП — вероятно патогенный, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ — избыточная масса тела, КМР — кардиометаболический риск, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НЗ — неопределенной значимости, НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, П — патогенный, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы.

Рукопись получена 09.06.2024

Рецензия получена 07.08.2024

Принята к публикации 07.09.2024



Для цитирования: Давыдова В. Г., Гудкова А. Я., Крутиков А. Н., Полякова А. А., Костарева А. А. Клинические, морфологические и генетические характеристики пациентов молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией, имеющих показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):5994. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5994. EDN DQKAPQ

Clinical, morphological and genetic characteristics of young patients with hypertrophic cardiomyopathy with indications for implantable cardioverter-defibrillator

Davydova V. G.¹, Gudkova A. Ya.^{2,3}, Krutikov A. N.³, Polyakova A. A.², Kostareva A. A.³

Aim. To study the clinical, morphological and genetic characteristics of young patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) with indications for primary and secondary prevention of sudden cardiac death (SCD).

Material and methods. The study included 44 young patients with HCM who were examined in accordance with national clinical guidelines for HCM (2020). The AHA HCM SCD Calculator was used to calculate the risk of SCD. The genetic study was performed using a target panel of 108 genes associated with cardiomyopathies.

Results. In the study cohort, young patients in 72,7% of cases (n=32) had from 1 to 3 cardiometabolic risk factors (on average 1,53±0,8).

The age of 18 patients with indications for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) ranged from 18 to 44 years (28,8±2,2). The age at diagnosis was 18,5±7,4 years, while the asymptomatic period lasted 6,4±0,9 years. The estimated risk of SCD ranged from 3,11 to 20,71% (6,15 [4,67; 7,32]). In 83,3% of cases (n=15), familial HCM was diagnosed, while 50% (n=9) had a positive family history

of SCD. In the subgroup of patients with indications for ICD, genetic variants with pathogenic significance (class IV and V) encoding the production of sarcomere proteins were detected in 6 of 9 probands (66,7%).

In patients with indications for ICD (n=18), compared to patients without it (n=26), the diagnosis of HCM was more often established in childhood and adolescence (61,1% vs 23%, p=0,01). In patients with indications for ICD, the reverse curvature hypertrophy of the interventricular septum was significantly more often diagnosed (72,2% vs 38,5%, p=0,028). Among patients with indications for ICD, the proportion of people with low physical activity was 50% (n=9), of which 55,6% (n=5) were diagnosed with overweight/class 1 obesity.

Conclusion. Childhood and adolescence at the time of diagnosis of HCM and reverse curvature hypertrophy of the interventricular septum are significantly more common in young patients with indications for ICD.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillator, interventricular septum morphology, pathogenic and likely pathogenic genetic variants, sarcomere.

Relationships and Activities: none.

¹St. Petersburg City Hospital № 40, St. Petersburg; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Davydova V.G.* ORCID: 0000-0002-0233-5555, Gudkova A.Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821, Krutikov A.N. ORCID: 0000-0001-6897-6171, Polyakova A.A. ORCID: 0000-0002-6655-5274, Kostareva A.A. ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Corresponding author:
victoria_lp@mail.ru

Received: 09.06.2024 **Revision Received:** 07.08.2024 **Accepted:** 07.09.2024

For citation: Davydova V.G., Gudkova A.Ya., Krutikov A.N., Polyakova A.A., Kostareva A.A. Clinical, morphological and genetic characteristics of young patients with hypertrophic cardiomyopathy with indications for implantable cardioverter-defibrillator. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):5994. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5994. EDN DQKAPQ

Ключевые моменты

- У молодых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), в т.ч. имеющих показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора, обнаружена более высокая, чем в российской популяции, частота встречаемости избыточной массы тела/ожирения и артериальной гипертензии.
- Диагноз ГКМП, установленный в детском и подростковом возрасте, является информативным маркером клинического течения заболевания и показанием к генетическому тестированию и семейному скринингу.
- Паттерн морфологии межжелудочковой перегородки по типу двояковыпуклой является дополнительной ценной информацией, которую наряду с педиатрическим возрастом постановки диагноза ГКМП необходимо учитывать при направлении на генетическое тестирование и магнитно-резонансную томографию сердца.

Key messages

- Young patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), including those with indications for implantable cardioverter-defibrillator, have a higher incidence of overweight/obesity and hypertension than in the Russian population.
- Diagnosis of HCM established in childhood and adolescence is an informative marker of the disease clinical course and an indication for genetic testing and family screening.
- The reverse curvature hypertrophy of the interventricular septum is additional valuable information that, along with the pediatric age of HCM diagnosis, should be taken into account when referring for genetic testing and cardiac magnetic resonance imaging.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) наиболее опасное осложнение гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) у пациентов с семейной формой заболевания и дебютом клинических проявлений в молодом возрасте, частота ВСС в этой когорте пациентов сопоставима с аналогичным показателем у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией (сведения из национальной базы данных Великобритании) [1].

Фармакотерапия не доказала свою эффективность в обеспечении защиты от ВСС, в связи с чем единственными вмешательствами при ГКМП, которые, как полагают, влияют на долгосрочный прогноз, являются септальная миоэктомия и установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Отбор пациентов для установки ИКД с целью первичной профилактики ВСС у пациентов с ГКМП остается сложной задачей, учитывая многообразие факторов риска и их низкую прогностическую значимость в отдельности [2-4].

Появились первые сообщения отечественных авторов о более низкой частоте ИКД-терапии в российской популяции пациентов с ГКМП (5,7% vs 12-26%) и встречаемости ВСС примерно в 2 раза выше по сравнению с западными популяциями [5]. Актуальность дальнейшего изучения информативных клинических, морфологических и генетических характеристик у пациентов Российской Федерации, которые находятся в группе высокого риска развития ВСС и которым будет польза от ИКД — очевидна.

Цель исследования — изучить клинические, морфологические и генетические характеристики пациентов молодого возраста с ГКМП, имеющих показания к первичной и вторичной профилактике ВСС.

Материал и методы

В течение 8 лет наблюдались 270 пациентов с ГКМП. Для двунаправленного когортного исследования отобрано 44 пациента с симптомным течением ГКМП молодого возраста — от 18 до 44 лет ($30,6 \pm 8,9$ лет), 41% женщин и 59% мужчин. Проведен ретроспективный анализ сведений медицинской документации пробандов и их родственников, проспективно пробанды наблюдались от 2 до 7 лет, в среднем $4,9 \pm 1,7$ лет.

Обследование пациентов и определение паттерна морфологии межжелудочковой перегородки (МЖП) проведено в соответствии клиническими рекомендациями Минздрава России "Гипертрофическая кардиомиопатия" 2020г [6]. Пациенты с фенкопиями ГКМП (болезнь Фабри, болезнь Данона, транзитеритиновый амилоидоз и др.) были исключены. Для расчета риска ВСС использовался калькулятор <https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/hcm-risk-calculator> [4].

Генетическое исследование выполнено на анализаторе Illumina HiSeq 2000 с применением целевой панели, включающей 108 генов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий. Классы патогенности генетических вариантов определены в соответствии с рекомендациями Американской коллегии медицинской генетики (American College of Medical Genetics and Genomics — ACMG) [7].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для статистической обработки результатов исследования использовались Jamovi 1.8.4 и IBM SPSS. Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде: среднее $\pm$ стандартное отклонение. Данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, продемонстрированы в виде: медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]. Для сравнения частотных величин использовался критерий соответствия Пирсона хи-квадрат. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам обследования пациентов диагноз ГКМП был установлен при рождении — 2,3% ($n=1$), в дошкольном возрасте — 4,5% ($n=2$), в младшем школьном возрасте — 9,1% ($n=4$), в подростковом возрасте — 22,7% ($n=10$), и в 61,4% ($n=27$) — в молодом возрасте. Дебют клинических проявлений в 9,1% ($n=4$) наступил в подростковом возрасте, в остальных случаях (90,9%, $n=40$) — в молодом возрасте. Возраст на момент установления диагноза варьировался от 6 до 40 лет ($21,5 \pm 8,5$), длительность бессимптомного

периода, соответственно, от 1 года до 24 лет ($7,2 \pm 5,2$). При генеалогическом анализе родословных в подавляющем большинстве случаев выявлен аутосомно-доминантный тип наследования и семейная форма заболевания ($n=72,7\%$, $n=32$), из них в 22,7% случаев ($n=10$) имел место семейный анамнез ВСС в возрасте от 12 до 50 лет (43 [40;50]).

Толщина МЖП варьировалась от 15 до 51 мм (24 [19;30]), толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ), соответственно, от 7 до 31 мм (12 [10;13]), индекс асимметричности составлял от 1,1 до 5,1 ($2,2 \pm 0,93$), индекс массы миокарда — от 115 до 629 г/м² (169 [141;223]), размер левого предсердия — от 30 до 68 мм (43 [39;49]), конечный диастолический размер ЛЖ — от 31 до 61 мм ($45 \pm 6,6$), фракция выброса ЛЖ варьировалась от 25% до 83% (64 ± 10). В 40,9% случаев ($n=18$) диагностирована обструктивная форма ГКМП с градиентом давления в выходном тракте ЛЖ >30 мм рт.ст., максимальный градиент в выходном тракте ЛЖ составил от 35 до 116 мм рт.ст. (68 [46;93]). Экстремальная гипертрофия МЖП (>30 мм) выявлена в 31,8% случаев ($n=14$).

Паттерн морфологии МЖП в 52,3% случаев ($n=23$) был представлен максимальным утолщением ее средней трети (двояковыпуклая МЖП), в 22,7% ($n=10$) случаев наблюдалась гипертрофия всей МЖП, гипертрофия базальной части МЖП — в 20,5% ($n=9$), гипертрофия верхушечной области МЖП (апикальная ГКМП) — в 4,5% ($n=2$). Комбинированная гипертрофия с вовлечением МЖП и других отделов ЛЖ встретилась в 9 случаях (20,5%), в т.ч. в двух случаях (4,5%) выявлена среднежелудочковая ГКМП по типу "песочные часы". Двояковыпуклую МЖП имели 6 из 9 пациентов с комбинированной гипертрофией (66,7%). Потребителями агрессивных методов лечения (ИКД, септальная миоэктомия) являются 7 из 9 пациентов с комбинированной гипертрофией миокарда (77,8%).

В исследуемой когорте пациенты молодого возраста в 72,7% случаев ($n=32$) имели от 1 до 3 факторов кардиометаболического риска (КМР) (в среднем $1,53 \pm 0,8$): 31,8% — избыточную массу тела (ИМТ) ($26,8 \pm 1,2$ кг/м²), 18,2% — ожирение ($32,6 \pm 1,7$ кг/м²), 38,6% — дислипидемию, 22,7% — артериальную гипертензию (АГ). Пациенты с ожирением или ИМТ ($n=22$) составили 50% всей группы и в сравнении с пациентами нормальной массы тела ($n=22$) не имели значимых различий по частоте выявления пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии (НУЖТ) по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (СМЭКГ) (27,3% vs 18,2%, $p=0,47$) и отличались более низким уровнем физической активности.

При дебюте клинических проявлений ГКМП в подростковом и молодом возрасте показания к ИКД определены в 18 из 44 случаев (40,9%). Возраст пациентов с показаниями к ИКД ($n=18$) на момент включения в исследование варьировался от 18 до 44 лет ($28,8 \pm 2,2$).

Таблица 1

**Характеристика клинических, морфологических показателей пациентов
молодого возраста с показаниями к ИКД и без**

Показатели	Молодые пациенты с показаниями к ИКД (n=18)	Молодые пациенты без показаний к ИКД (n=26)	p
Возраст, лет	28,8±2,2	32,5±8,2	0,21
Возраст на момент установления диагноза, лет	18,5±7,4	24±8,7	0,04
Доля пациентов с установлением диагноза в детском и подростковом возрасте, n (%)	11 (61,1%)	6 (23%)	0,01
Семейная форма ГКМП, n (%)	14 (77,8%)	18 (69,2%)	0,53
Семейный анамнез ВСС, n (%)	9 (50%)	1 (3,8%)	<0,001
Синкопальные состояния, n (%)	7 (38,9%)	2 (7,7%)	0,012
НУЖТ, n (%)	7 (38,9%)	3 (11,5%)	0,034
Толщина МЖП, мм	26 [23;33,5]	20 [15,3;24,8]	0,02
Индекс асимметрии	2,7±1	1,9±0,7	0,007
Индекс массы миокарда, г/м ²	177 [166;238]	142 [133;202]	0,06
Экстремальная гипертрофия ЛЖ, n (%)	11 (57,9%)	3 (11,5%)	<0,001
Двояковыпуклая МЖП, n (%)	13 (72,2%)	10 (38,5%)	0,028
Комбинированная гипертрофия, n (%)	7 (38,9%)	2 (7,7%)	0,012
Избыточная масса тела, n (%)	5 (27,8%)	9 (34,6%)	0,25
Ожирение, n (%)	4 (22,2%)	4 (15,4%)	0,56
Дислипидемия, n (%)	5 (27,8%)	12 (46,2%)	0,21
Артериальная гипертензия, n (%)	2 (11,1%)	8 (30,7%)	0,12

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия.

Дебют клинических проявлений в 16,7% случаев наступил в подростковом возрасте, в остальных случаях (83,3%) — в молодом возрасте. Длительность бессимптомного периода от момента установления диагноза до начала клинических проявлений составила от 1 года до 15 лет, в среднем 6,4±0,9 лет.

В 83,3% (n=15) случаев диагностирована семейная форма ГКМП с аутосомно-доминантным типом наследования, в 16,7% случаев информация о членах семьи недоступна для уточнения типа наследования. При этом в 50% (n=9) имел место семейный анамнез ВСС. В 38,9% случаев (n=7) пациенты имели в анамнезе синкопальные состояния. Пароксизмы НУЖТ, выявленные по данным СМЭКГ, регистрировались у 38,9% пациентов (n=7).

Пациенты с показаниями к ИКД в 72,2% (n=13) случаев имели паттерн морфологии МЖП по типу двояковыпуклой, гипертрофию всей МЖП — в 16,7% (n=3), гипертрофию базальной части МЖП — в 11,1% (n=2). В 7 случаях (38,9%) обнаружена комбинированная гипертрофия, в т.ч. в 11,1% (n=2) ЛЖ по типу "песочные часы". Максимальная толщина МЖП составила от 19 до 50 мм (31 [24,5;34,5]), при этом в 57,9% случаев (n=11) наблюдалась экстремальная гипертрофия ЛЖ ≥30 мм. Индекс массы миокарда ЛЖ составил от 158 до 330 г/м² (205 [183;232]). Индекс асимметрии варьировался от 1,4 до 5,1 (2,6±0,9). Расчетный риск ВСС в течение последующих 5 лет составил от 3,11 до 20,71% (6,15 [4,67;7,32]).

ИКД установлен 11 пациентам, для первичной (n=9) и вторичной (n=2) профилактики ВСС. ИКД-терапия планируется 6 пациентам в рамках первичной профилактики ВСС. В одном случае у пациентки 24 лет с высоким риском ВСС (6,05%) и низкой приверженностью к рекомендациям ВСС произошла дома, за 1 сутки до запланированной установки ИКД.

Пациенты с показаниями к ИКД (n=18) по сравнению с пациентами, которым не показан ИКД (n=26), чаще имели семейный анамнез ВСС (50% vs 3,8%, p<0,001) и пароксизмы НУЖТ по данным СМЭКГ (38,9% vs 11,5%, p=0,034), чаще предъявляли жалобы на синкопальные состояния (38,9% vs 7,7%, p=0,012), имели меньший возраст на момент установления диагноза (18,5±7,4 vs 24±8,7, p=0,04), диагноз им чаще устанавливался в детском и подростковом возрасте (61,1% vs 23%, p=0,01), имели большую толщину МЖП (p=0,02), больший индекс асимметрии (p=0,007), чаще имели экстремальную гипертрофию (57,9% vs 11,5%, p<0,001), комбинированную гипертрофию миокарда (38,9% vs 7,7%, p=0,012) и паттерн морфологии по типу двояковыпуклой (72,2% vs 38,5%, p=0,028).

Факторы КМР (ожирение/ИМТ, дислипидемия, АГ) с одинаковой частотой встречались в подгруппе пациентов с показаниями к ИКД и в подгруппе пациентов, сопоставимой по полу и возрасту, без показаний к ИКД (табл. 1).

Таблица 2

Генетические варианты, выявленные у пробандов молодого возраста с показаниями к ИКД

№	Ген	Белок	Позиция GRCh37 Положение в кДНК	Аминокислотная замена	rs	Категория по классификации ACMG
1	<i>MYBPC3</i>	сердечный миозин-связывающий белок C	chr11:47364570 c.1351+2T>C	—	rs397515897	П
2	<i>MYBPC3</i>	сердечный миозин-связывающий белок C	chr11:47353740 c.C3697T	p.Gln1233Ter	rs397516037	П
3	<i>MYBPC3</i>	сердечный миозин-связывающий белок C	chr11:47354388 c.3467dupA	p.Pro1157AlafsTer12	rs730880720	П
	<i>MYBPC3</i>	сердечный миозин-связывающий белок C	chr11: 47359116 c.C2428T	p.Arg810Cys	—	ВП
4	<i>MYBPC3</i>	сердечный миозин-связывающий белок C	chr11:47360209 c.C2170T	p.Arg724Trp	rs200399246	ВП
	<i>MYH7</i>	тяжелая цепь бета-миозина	chr14:23895005 c.G2185C	p.Ala729Pro	—	ВП
	<i>DTNA</i>	дистробревин	chr18:32455309 c.C1769T	p.Pro590Leu	rs746246245	НЗ
	<i>TTN</i>	тайтин	chr2:179605328 c.G11681A	p.Gly3894Glu	—	НЗ
5	<i>MYH6</i>	тяжелая цепь альфа-миозина	chr14:23858142	p.Asn1367Lys	—	НЗ
	<i>SCN5A</i>	альфа-субъединица натриевого канала 5 типа	chr3:38616792 c.3659C>T	p.Ala1221Val	rs727503407	НЗ
6	<i>MYBPC3</i>	сердечный миозин-связывающий белок C	chr11:47354447 c.C3408A	p.Tyr1136Ter	rs193922383	П
	<i>SHOC2</i>	каркасный белок с высоким содержанием лейцина	chr10:112724450 c.A334G	p.Ile112Val	—	НЗ
7	<i>MYBPC3</i>	сердечный миозин-связывающий белок C	chr11:47364206 c.1543_1547del	p.Asn515fs	—	ВП
	<i>MYH6</i>	тяжелая цепь альфа-миозина	chr14:23862177 c.G3195C	p.Gln1065His	rs267606904	ВП
	<i>MYH6</i>	тяжелая цепь альфа-миозина	chr14:23856794 c.C4594T	p.Arg1532Cys	rs201827489	НЗ
	<i>TTN</i>	тайтин	chr12:179582828 c.C24905A	p.Thr8302Lys	—	НЗ
8	<i>ALPK3</i>	альфа-киназа-3	chr15:85406027 c.G4897A	p.Gly1633Arg	rs750258262	НЗ
9	<i>PLEC</i>	плектин	chr8:144999517 c.C4991T	p.Ala1664Val	rs782569624	НЗ

Сокращения: ВП — вероятно патогенный, НЗ — неопределенной значимости, П — патогенный, ACMG — American College of Medical Genetics and Genomics, *MYBPC3* — myosin binding protein C, *MYH6* — myosin heavy chain 6, *MYH7* — myosin heavy chain, *TTN* — titin, *DTNA* — dystrobrevin, *SHOC2* — SHOC2 leucine rich repeat scaffold protein, *PLEC* — plectin, *SCN5A* — sodium voltage-gated channel alpha subunit 5, *ALPK3* — alpha kinase 3.

Доля пациентов с ИКД (n=18) и низким уровнем физической активности составила 50% (n=9), из них в 55,6% случаев (n=5) была диагностирована ИМТ/ожирение 1 степени, в т.ч. в 2 случаях в сочетании с АГ и дислипидемией.

В результате генетического исследования у 9 пробандов молодого возраста с показаниями к ИКД было обнаружено 18 генетических вариантов. Характеристика выявленных генетических вариантов представлена в таблице 2.

Девять генетических вариантов, имеющих патогенную значимость (IV и V класс), обнаружены в генах, кодирующих белки саркомера, при этом 77,8% (n=7) было обнаружено в гене сердечного миозин-связывающего белка C (*MYBPC3*), 11,1% (n=1) — в гене тяжелой цепи сердечного бета-миозина (*MYH7*), 11,1% (n=1) — в гене тяжелой цепи альфа-миозина (*MYH6*).

Среди 9 генетических вариантов, имеющих неопределенную клиническую значимость (III класс), 44,4% (n=4) обнаружено в генах, кодирующих белки саркомера: 22,2% (n=2) — в гене тайтина (*TTN*)

и 22,2% (n=2) — в гене тяжелой цепи альфа-миозина (*MYH6*). Другие генетические варианты с неопределенной значимостью (НЗ) (56,6%, n=5) были обнаружены в генах: дистробревина (*DTNA*) — 1, каркасного белка с высоким содержанием лейцина (*SHOC2*) — 1, плектина (*PLEC*) — 1, альфа-киназы 3 (*ALPK3*) — 1, а также в гене *SCN5A*, кодирующем альфа-субъединицу натриевого канала 5 типа — 1.

У каждого из пробандов обнаружено от 1 до 4 генетических вариантов. Генетические варианты, кодирующие выработку белков саркомера, с категорией патогенных (П) и вероятно патогенных (ВП), обнаружены у 6 из 9 пробандов (66,7%), при этом в случае № 3 у пробанда с ВСС обнаружено 2 генетических варианта, П и ВП, в гене *MYBPC3*. В трех клинических случаях обнаруженный П/ВП вариант в гене *MYBPC3* сочетался с другими генетическими вариантами: в случае № 6 — с вариантом НЗ в гене каркасного белка с высоким содержанием лейцина (*SHOC2*), в случае № 4 — с ВП вариантом в гене тяжелой цепи бета-миозина (*MYH7*) и двумя вариантами НЗ в ге-

нах дистробревина (*DTNA*) и тайтина (*TTN*), в случае № 7 — с ВП в гене тяжелой цепи альфа-миозина (*MYH6*) и вариантом НЗ в гене тайтина (*TTN*).

В трех клинических случаях обнаружены генетические варианты только НЗ: в случае № 5 у пациента с семейной формой ГКМП — в гене тяжелой цепи альфа-миозина (*MYH6*) и альфа-субъединицы натриевого канала 5 типа (*SCN5A*), в случае № 8 у пациентки с семейной формой ГКМП и негативным ремоделированием (IV стадия, ГКМП) — в гене альфа-киназы 3 (*ALPK3*), в случае № 9 у пациента с неизвестным семейным анамнезом и негативным ремоделированием (IV стадия, ГКМП) — в гене плектина (*PLEC*). Интерпретация клинического значения обнаруженного в гене *PLEC* варианта с НЗ затруднена в связи с тем, что по данным доступных литературных источников нет информации о его причастности к развитию ГКМП. Планируется повторное генетическое исследование с расширенной панелью генов.

Обсуждение

Сведения о семейном анамнезе ВСС выявлены у 50% пациентов молодого возраста с ГКМП, имеющих показания к ИКД. Для пациентов с ГКМП семейный анамнез ВСС считается доказанным маркером риска как в рекомендациях АНА/ACC (2024), так и в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC 2023) [2, 4].

По нашим данным, среди пациентов молодого возраста, имеющих показания к ИКД, более чем в половине случаев диагноз ГКМП был установлен в детском/подростковом возрасте. Пациенты с ГКМП, диагностированной в этом возрасте, несут более высокий риск опасных для жизни желудочковых аритмий и имеют большую потребность в агрессивных методах лечения сердечной недостаточности, по сравнению с пациентами, у которых ГКМП диагностирована во взрослом возрасте. В работе Marston NA, et al. (2021) было показано, что у детей с ГКМП аритмические явления являются причиной большинства нежелательных явлений, возникающих в течение 10 лет после постановки диагноза. Показатель средней длительности бессимптомного периода ($7,2 \pm 5,2$), установленный в нашем исследовании, сопоставим с данными, полученными Marston NA, et al. (2021) [8]. Заслуживает внимания предположение о необходимости проведения каскадного семейного скрининга до наступления подросткового возраста, т.е. до 8-летнего возраста, высказанное в исследовании Östman-Smith IJ (2022) [9].

Генетические варианты с патогенной значимостью (IV и V класс), кодирующие выработку белков саркомера, обнаружены у большинства обследованных пробандов молодого возраста с семейной формой заболевания и имеющих показания к ИКД, что согласуется со сведениями литературы [2, 4]. Необходимость учитывать потенциальный аритмический риск но-

сительства генетических вариантов с патогенной значимостью (IV и V класса) в генах, кодирующих белки саркомера, указана в последних руководствах. В Европейском руководстве по лечению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС рекомендуется генетическое консультирование и тестирование у всех пациентов с ГКМП (класс I, уровень В), подчеркивается ценность генотипа в определении прогноза [10]. Носительство П и ВП вариантов генов, кодирующих выработку белков саркомера, представляют собой дополнительный фактор риска для пациентов с ГКМП и промежуточным риском ВСС [2, 4].

В работе Но CY, et al. (2019) показано, что пациенты с П или ВП вариантами саркомера и фенотипом (+) характеризовались вдвое большим риском возникновения неблагоприятных исходов и в 4 раза более высоким риском желудочковых аритмий по сравнению с пациентами с фенотипом (+), генотипом (-) [11]. Носительство П и ВП варианты в генах *MYH7* и *MYBPC3* связано с повышенным риском неблагоприятных аритмических событий и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с ГКМП [2, 4].

В нашей работе показано, что пациенты, имеющие показания к ИКД, наряду с большей толщиной МЖП, более высоким индексом асимметричности, большей частотой выявления экстремальной гипертрофии ЛЖ и комбинированных форм гипертрофии миокарда характеризовались значимо большей частотой встречаемости паттерна морфологии МЖП по типу двояковыпуклой, по сравнению с пациентами молодого возраста без показаний к ИКД.

Данные Регистра ГКМП (HCMR — Hypertrophic Cardiomyopathy Registry) из 44 центров в 6 странах, который на сегодняшний день является крупнейшим проспективным исследованием естественного течения ГКМП, свидетельствуют, что пациенты — носители генетических вариантов, кодирующих выработку белков саркомера с высоким классом патогенности (П/ВП) и клиническим фенотипом ГКМП, чаще имели морфологию МЖП по типу двояковыпуклой и большую выраженность фиброза [12].

He Y, et al. (2024) провели исследование и сравнили различия аритмогенного риска между группами пациентов с двояковыпуклой формой МЖП и с другими формами МЖП [13]. Наиболее важным результатом этого исследования является то, что наряду с фиброзом наличие двояковыпуклой формы МЖП увеличивает риск развития опасных для жизни пароксизмов НУЖТ при ГКМП.

У молодых пациентов с ГКМП обнаружена высокая частота ИМТ/ожирения (50%), которая почти в 2 раза (1,96) превышает аналогичные показатели у населения Российской Федерации в возрасте 35-44 года по данным исследования "ЭССЕ-РФ" (26,6% мужчин и 24,5% женщин) [14]. Наряду с ИМТ и ожирением,

обнаружена более высокая частота встречаемости АГ (22,7%). По данным Ватутина Н. Т. и Склянной Е. В. (2017), распространенность АГ среди лиц молодого возраста составляет 14,2%, основные факторы риска АГ встречаются более чем у четверти обследованных [15]. В нашей работе показано, что пациенты с показаниями к ИКД в половине случаев характеризуются низким уровнем физической активности и большей частотой основных факторов КМР. Схожие данные получены другими исследователями, которые сообщили о целенаправленном снижении пациентами физических нагрузок после постановки диагноза и что ограничения физических упражнений отрицательно повлияли на их эмоциональный статус. Констатация фактов негативных психологических и долгосрочных соматических последствий, к которым могут быть предрасположены пациенты с ГКМП из-за ограничения уровня физических нагрузок, указаны в актуальных рекомендациях по ГКМП [2, 4]. Наряду с этим, в руководстве по ГКМП АНА/АСС (2024) приводятся данные про- и ретроспективных исследований, что даже интенсивные физические упражнения у пациентов с ГКМП с положительным генотипом в большинстве возрастных групп, включая детей и подростков, не увеличивают риск ВСС и аритмического обморока [16]. Таким образом, в рекомендациях для пациентов по образу жизни врачу необходимо "пройти между Сциллой и Харибдой": снизить/не увеличить риск ВСС и рекомендовать индивидуально адаптированный оптимальный уровень физических нагрузок. При

наличии показаний применять стратегии контроля и своевременной коррекции факторов КМР.

Заключение

У подавляющего большинства обследованных пациентов молодого возраста с ГКМП (72,7%) обнаружены основные факторы КМР (ИМТ/ожирение, АГ, дислипидемия, низкая физическая активность). Среди пациентов молодого возраста с ГКМП частота встречаемости ИМТ составляет (31,8%), ожирения (18,2%), дислипидемии (38,7%), АГ (22,7%), соответственно.

У пациентов молодого возраста, имеющих показания к ИКД, наряду с факторами риска ВСС, которые входят в формулу расчета баллов, значимо чаще, по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без показаний, выявлены: комбинированная гипертрофия миокарда, экстремальная гипертрофия миокарда (максимальная толщина стенки ЛЖ ≥ 30 мм), большой индекс асимметричности и паттерн морфологии МЖП по типу двояковыпуклой.

По результатам генетического исследования у большинства пациентов, имеющих показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора, обнаружено от 1 до 2 патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах, кодирующих выработку белков саркомера (*MYBPC3*, *MYH7*, *MYH6*).

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

Литература/References

- Sheppard MN, Westaby J, Zullo E, et al. Sudden arrhythmic death and cardiomyopathy are important causes of sudden cardiac death in the UK: results from a national coronial autopsy database. *Histopathology*. 2023;82(7):1056-66. doi:10.1111/his.14889.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
- Maron MS, Rowin E, Spirito P, et al. Differing strategies for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2023;109(8):589-94. doi:10.1136/heartjnl-2020-316693.
- Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jun 4;149(23):e1239-e1311. doi:10.1161/CIR.0000000000001250.
- Chumakova OS, Baklanova TN, Milovanova NV, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Underrepresented Populations: Clinical and Genetic Landscape Based on a Russian Single-Center Cohort Study. *Genes (Basel)*. 2023;14(11):2042. doi:10.3390/genes14112042.
- Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziolova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С. А., Гудкова А. Я., Козиолова Н. А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015;5(17):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
- Marston NA, Han L, Olivetto I, et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2021;42(20):1988-96. doi:10.1093/eurheartj/ehab148.
- Östman-Smith I. What Aspects of Phenotype Determine Risk for Sudden Cardiac Death in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy? *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(5):124. doi:10.3390/jcdd9050124.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
- Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Response by Ho et al to Letter Regarding Article, "Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHARe)". *Circulation*. 2019;139(12):1559-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039069.
- Neubauer S, Kolm P, Ho CY, et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(19):2333-45. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1057.
- He Y, Zhou J. Reversed Septal Curvature Is Associated With Nonsustained Ventricular Tachycardia in Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2024;210:195-200. doi:10.1016/j.amjcard.2023.10.056.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in the Russian population is the prevalence and association with risk factors for chronic non-communicable diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
- Vatutin NT, Sklyanna EV. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(1):30-4. (In Russ.) Ватутин Н. Т., Склянная Е. В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. *Архив внутренней медицины*. 2017;7(1):30-4. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34.
- Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiology*. 2023;8(6):595-605. doi:10.1001/jamacardio.2023.1042.