

Сопоставление морфо-функциональных изменений сердца по данным магнитно-резонансной томографии с результатами генетического исследования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Гагарина Е. В.^{1,2}, Мершина Е. А.¹, Чумакова О. С.³, Мясников Р. П.², Куликова О. В.², Кудрявцева М. М.², Сеницын В. Е.¹

Цель. Проанализировать данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) в зависимости от результатов генетического тестирования.

Материал и методы. В исследование были включены 83 пациента с диагнозом ГКМП (39 мужчин, 44 женщины, средний возраст 50,4±14,9 лет), не имевших противопоказаний к проведению МРТ. МРТ сердца проводилась на томографах с напряжением поля 1,5 Тл и 3 Тл с использованием стандартного протокола. У 41 пациента проведено T1- и T2-картирование, подсчитана фракция внеклеточного объема. Всем пациентам выполнено генетическое исследование с оценкой генов саркомера, двух несаркомерных генов, ассоциированных с ГКМП, и генов синдромных заболеваний (фенокопий ГКМП).

Результаты. У 49 (59%) из 83 пациентов получены положительные результаты генетического тестирования: *MYBPC3* 29%, *MYH7* 17%, *TPM1* 5%, *FLNC* 4%, *MYL2* 2%, *TNNC1* 1%, *TNNI3* 1% (группа генотип-положительных (G+)). У 34 (41%) пациентов получены отрицательные результаты генетического тестирования (группа генотип-отрицательных (G-)).

В группе G- пациенты по сравнению с G+ были достоверно старше (57,7±12,9 vs 45,3±14,2 лет, $p<0,05$), с меньшей толщиной стенок левого желудочка (ЛЖ) (18,9±4,2 vs 21,3±5,9 мм, $p<0,05$), более высокой фракцией выброса ЛЖ (70,5±10,7 vs 64,7±10,4%, $p<0,05$).

Сравнение параметров фиброза миокарда между группами показало значительно меньшую частоту выявления отсроченного контрастирования в группе G-, а в случае его наличия выраженность фиброзных изменений, которая оценивалась как процент фиброза от общей массы миокарда ЛЖ, была значительно ниже, чем в группе G+ (71% vs 92%; 5,0±8,0% vs 11,4±9,0%, соответственно, $p<0,05$). При анализе G+ пациентов в зависимости от выявленных мутаций достоверной разницы по выраженности фиброза между группами не обнаружено.

Заключение. У больных с ГКМП положительный генетический анализ вне зависимости от пораженного гена ассоциирован с большей выраженностью фиброза по данным МРТ, что свидетельствует о менее благоприятном прогнозе.

Ключевые слова: кардиомиопатия, гипертрофия, магнитно-резонансная томография, картирование, фиброз.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках Государственного задания МГУ.

¹ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр тера-

пии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия.

Гагарина Е. В.* — врач-рентгенолог, м.н.с., Медицинский научно-образовательный центр, ORCID: 0000-0003-3629-0591, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами КТ и МРТ, доцент кафедры лучевой диагностики Факультета Фундаментальной Медицины, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Чумакова О. С. — к.м.н., врач-кардиолог, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0003-2373-1183, Мясников Р. П. — к.м.н., врач-кардиолог, в.н.с., ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В. — к.м.н., врач-кардиолог, н.с., ORCID: 0000-0002-3138-054X, Кудрявцева М. М. — врач-кардиолог, м.н.с., ORCID: 0000-0001-8846-8481, Сеницын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии Факультета Фундаментальной Медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

evgenia_ryzhkova@list.ru

ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ECV — фракция внеклеточного объема (extracellular volume).

Рукопись получена 31.08.2024

Рецензия получена 28.09.2024

Принята к публикации 08.10.2024



Для цитирования: Гагарина Е. В., Мершина Е. А., Чумакова О. С., Мясников Р. П., Куликова О. В., Кудрявцева М. М., Сеницын В. Е. Сопоставление морфо-функциональных изменений сердца по данным магнитно-резонансной томографии с результатами генетического исследования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6113. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6113. EDN VBOLBZ

Comparison of cardiac morphological and functional changes according to magnetic resonance imaging with the genetic testing data in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Gagarina E. V.^{1,2}, Mershina E. A.¹, Chumakova O. S.³, Myasnikov R. P.², Kulikova O. V.², Kudryavtseva M. M.², Sinityn V. E.¹

Aim. To analyze the data of cardiac magnetic resonance imaging (MRI) of patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) depending on the results of genetic testing.

Material and methods. The study included 83 patients with a diagnosis of HCM (39 men, 44 women, mean age 50.4±14.9 years) who had no contraindications to MRI. Cardiac MRI was performed on 1.5 T and 3 T MRI systems using a standard protocol. T1 and T2 mapping was performed in 41 patients, and the extracellular volume fraction was estimated. All patients underwent genetic testing with assessment of sarcomeric genes, two non-sarcomeric genes associated with HCM, and genes of syndromic diseases (HCM phenocopies).

Results. Positive results of genetic testing were obtained in 49 (59%) of 83 patients: *MYBPC3* 29%, *MYH7* 17%, *TPM1* 5%, *FLNC* 4%, *MYL2* 2%, *TNNC1* 1%, *TNNI3* 1% (genotype-positive group (G+)). Negative results of genetic testing were obtained in 34 (41%) patients (genotype-negative group (G-)). In the G- group, patients were significantly older than in G+ (57.7±12.9 vs 45.3±14.2 years, $p<0,05$), with a smaller left ventricular (LV) wall thickness (18.9±4.2 vs 21.3±5.9 mm, $p<0,05$), and a higher LV ejection fraction (70.5±10.7 vs 64.7±10.4%, $p<0,05$). Comparison of myocardial fibrosis parameters between the groups showed a significantly lower incidence of delayed contrast enhancement in the G- group, and in its presence, the fibrosis severity, which was assessed as the fibrosis percentage from the total

LV mass, was significantly lower than in the G+ group (71% vs 92%; $5.0 \pm 8.0\%$ vs $11.4 \pm 9.0\%$, respectively, $p < 0.05$). When analyzing G+ patients depending on the identified mutations, no significant difference in the severity of fibrosis was found between the groups.

Conclusion. In patients with HCM, a positive genetic analysis, regardless of the affected gene, is associated with a greater severity of fibrosis according to MRI data, which indicates a less favorable prognosis.

Keywords: cardiomyopathy, hypertrophy, magnetic resonance imaging, mapping, fibrosis.

Relationships and Activities. The study was carried out within the State Assignment of Moscow State University.

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Gagarina E. V.* ORCID: 0000-0003-3629-0591, Merzhina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Chumakova O. S. ORCID: 0000-0003-2373-1183, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Kudryavtseva M. M. ORCID: 0000-0001-8846-8481, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193.

*Corresponding author:
evgenia_ryzhkova@list.ru

Received: 31.08.2024 **Revision Received:** 28.09.2024 **Accepted:** 08.10.2024

For citation: Gagarina E. V., Merzhina E. A., Chumakova O. S., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Kudryavtseva M. M., Sinitsyn V. E. Comparison of cardiac morphological and functional changes according to magnetic resonance imaging with the genetic testing data in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6113. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6113. EDN VBOLBZ

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одной из самых распространенных кардиомиопатий и представляет собой генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда левого и/или правого желудочка.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет оценить структуры сердца и выраженность фиброза миокарда при ГКМП.

Что добавляют результаты исследования?

- Проанализированы данные МРТ сердца пациентов с ГКМП в зависимости от результатов генетического тестирования.
- Выявлено, что у больных с ГКМП положительный генетический анализ вне зависимости от пораженного гена ассоциирован с большей выраженностью фиброза по данным МРТ, что свидетельствует о менее благоприятном прогнозе.

Термин "кардиомиопатия" был предложен W. Brignen в 1956г, чтобы объединить группу заболеваний сердца неопределенной этиологии с первичным поражением миокарда при отсутствии атеросклеротических изменений коронарных артерий [1].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одной из самых распространенных кардиомиопатий и представляет собой генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) ≥ 15 мм и/или правого желудочка (ПЖ), чаще асимметрического характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки, что не может объясняться исключительно по-

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common cardiomyopathies, which has a genetic origin and characterized by left and/or right ventricular hypertrophy.
- Magnetic resonance imaging (MRI) allows us to evaluate the cardiac structure and myocardial fibrosis severity in HCM.

What might this study add?

- The cardiac MRI of patients with HCM were analyzed depending on the genetic testing data.
- In patients with HCM, a positive genetic analysis, regardless of the affected gene, is associated with a greater severity of fibrosis according to MRI, which indicates a less favorable prognosis.

вышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с гипертрофией ЛЖ.

Частота встречаемости ГКМП в популяции по данным разных источников варьирует от 1:500 до 1:200. Четкой географической, этнической или половой структуры распределения ГКМП в настоящее время не выявлено.

ГКМП может манифестировать в любом возрасте, от младенчества до глубокой старости (с первых дней до 90 и более лет); при этом средний возраст пациентов при установке диагноза составляет 30-40 лет [2]. ГКМП характеризуется широким спектром клинических проявлений. Так, многие пациенты ведут нормальный образ жизни, без ограничений физической нагрузки [3, 4]. Однако есть пациенты, пред-

ставляющие группу риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, таких как сердечная недостаточность (СН), фибрилляция предсердий, эмболические инсульты и внезапная сердечная смерть (ВСС) вследствие желудочковых нарушений ритма. В основе развития тех или иных клинических симптомов при ГКМП лежат различные патофизиологические механизмы: диастолическая дисфункция ЛЖ, обструкция выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) с развитием гемодинамически значимой митральной регургитации, внутрижелудочковая обструкция, микроваскулярная ишемия, нарушения ритма сердца [5].

Так как ГКМП — это заболевание, преимущественно обусловленное мутациями в генах, кодирующих белки саркомера, согласно существующим рекомендациям, обязательным при генетическом тестировании является анализ следующих 8 генов: *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3* и *ACTC1*. ГКМП-ассоциированный вариант одного из этих генов выявляется в 30% sporadических случаев и в 60% семейных случаев ГКМП. Неблагоприятная роль наличия патогенных вариантов в генах саркомера в отношении развития желудочковых аритмий, тяжелой СН и фибрилляции предсердий была продемонстрирована в крупнейшем международном регистре ГКМП SHARE (Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry), включившем в себя 2763 генотипированных больных [6]. Результаты регистра SHARE послужили основанием для включения данных генетического анализа генов саркомера в Европейские рекомендации по профилактике ВСС 2022г [7]. Около 40% пациентов с клинически установленным диагнозом ГКМП не имеют семейного анамнеза заболевания и не обнаруживают саркомерных мутаций, а прогноз у них не хуже, чем в общей популяции [8]. Продолжающийся поиск причин развития заболевания у саркомер-негативных больных приводит к открытию новых несаркомерных генов, патогенные варианты в которых также ассоциированы с развитием ГКМП [9], хотя доля таких больных мала. В последнее десятилетие активно исследуется полигенная теория развития ГКМП, предполагающая участие и негенетических факторов, таких как артериальная гипертензия и ожирение, в формировании фенотипа больных. Таким образом, есть все основания изучать новые маркеры ГКМП с учетом данных генетического анализа.

Осложнения ГКМП в значительной степени могут объясняться фиброзом миокарда, который более выражен у больных с мутациями в генах саркомера, чем без них [10].

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) является не только "золотым стандартом" в оценке структур сердца, но и позволяет неинвазивно оценивать наличие, локализацию и выраженность как заместительного (рубцового),

так и диффузного фиброза. Характеристики заместительного фиброза, получаемые с помощью МРТ, помогают в дифференциальной диагностике ГКМП и других заболеваний, сопровождающихся утолщением миокарда ЛЖ, оценке риска ВСС и показаний к установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), что, как и результаты генетики, учтено в современных рекомендациях [11]. Визуализация заместительного фиброза проводится с помощью отсроченного контрастирования с использованием гадолиний-содержащих контрастных препаратов. Более молодые технологии, такие как T1-картирование с определением фракции внеклеточного объема (extracellular volume, ECV) и T2-картирование позволяют выявлять диффузный (или интерстициальный) фиброз миокарда и диффузный отек миокарда, соответственно. Данные по прогностическому значению этих параметров пока только изучаются.

Целью исследования было проанализировать данные МРТ сердца пациентов с ГКМП и сопоставить их с результатами генетического тестирования.

Материал и методы

В исследование было включено 83 пациента с диагнозом ГКМП (39 мужчин, 44 женщины, средний возраст $50,4 \pm 14,9$ лет), не имевших противопоказаний к проведению МРТ и подвергшихся генотипированию.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Диагноз ГКМП устанавливался в специализированных для работы с кардиомиопатиями медицинских учреждениях на основании действующих рекомендаций [2, 11].

Наличие обструкции ВТЛЖ, определяемого как градиент давления в ВТЛЖ ≥ 30 мм рт.ст., устанавливали по данным эхокардиографии. Наличие обструкции также оценивалось по данным МРТ, при наличии высокоскоростного низкоинтенсивного потока в области ВТЛЖ. Градиент давления в ВТЛЖ также может быть измерен при помощи методики фазово-контрастной МРТ, однако количественная его оценка не входила в задачи настоящего исследования.

МРТ сердца проводилась на томографах с напряжением поля 1,5 Тл и 3 Тл (Siemens Medical Solutions, Германия) с использованием стандартного протокола, включавшего кино-изображения по короткой и длинной осям ЛЖ и ПЖ и отсроченное контрастирование гадолиний-содержащими препаратами.

У 41 пациента в дополнение к стандартному протоколу было выполнено мультипараметрическое картирование, включавшее нативное T1- и T2-картирование, а также оценку ECV. Для оценки ECV использовались расчетные показатели гематокрита [12]. Для оценки объемных характеристик желудочков, массы миокарда, выраженности заместительного фиброза миокарда и расчета процента фиброза от общей массы миокарда ЛЖ использовали программу cvi42 [13].

Анализ результатов МРТ исследований проводился двумя исследователями независимо друг от друга. В ходе анализа проводилась оценка структур сердца, функции камер сердца и клапанного аппарата, наличия повышенной трабекулярности и клевт ЛЖ.

Повышенная трабекулярность определялась как повышение соотношения слоя некомпактного миокарда к слою компактного миокарда $>2,3$ в конце диастолы в проекциях по длинной оси ЛЖ [14].

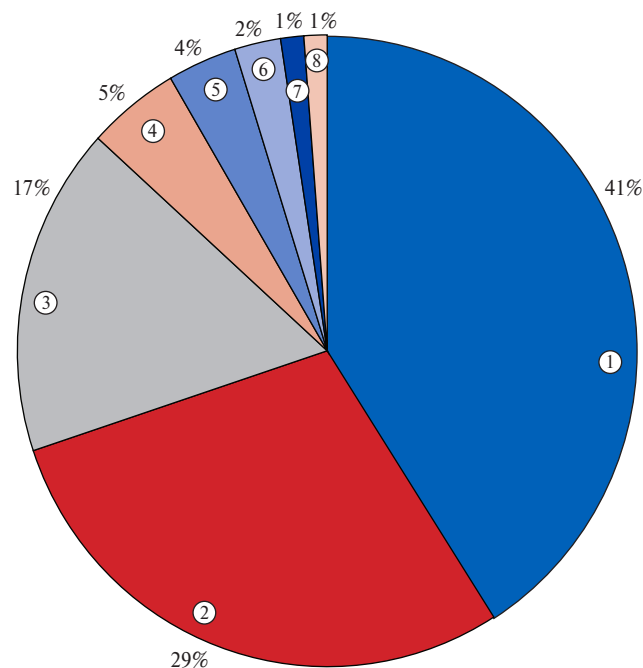
Под клевтой понималась "расщелина" вдоль мышечных волокон стенки ЛЖ [15].

Всем пациентам было проведено генетическое исследование с оценкой генов саркомера, двух несаркомерных генов, ассоциированных с ГКМП, и генов синдромных заболеваний, маскирующихся под ГКМП (фенокопий), таких как болезни Фабри и Данон, и прочие: *ALPK3*, *ACTC1*, *DES*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PLN*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTR*. Секвенирование и интерпретация результатов генетического анализа проводились в сертифицированных лабораториях, доступных на момент обследования пациентов.

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе STATISTICA. Для сравнительного анализа данных, полученных в двух группах, использовали U критерий Манна-Уитни, в нескольких группах — непараметрический критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок. Сравнение частот признака в двух не связанных группах проводилось с помощью метода таблиц 2×2 с использованием критерия Фишера. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты

Положительные результаты генетического тестирования получены у 49 из 83 пациентов (59%), из них 22 мужчины, 27 женщин, средний возраст $45,3 \pm 14,2$ лет. Патогенные и вероятно патогенные варианты (мутации) были выявлены в следующих генах: *MYBPC3* у 24 пациентов, *MYH7* у 14 пациентов, *TPM1* у 4 пациентов, *FLNC* у 3 пациентов, *MYL2* у 2 пациентов, *TNNC1* у 1 пациента, *TNNI3* у 1 пациента (рис. 1). Ни у одного больного вариантов в генах фенокопий ГКМП найдено не было. Пациенты с выявленными генетическими вариантами были отнесены к группе генотип-положительных (G+).



- ① Мутация не выявлена (n=34)
- ② *MYBPC3* (n=24)
- ③ *MYH7* (n=14)
- ④ *TPM1* (n=4)
- ⑤ *FLNC* (n=3)
- ⑥ *MYL2* (n=2)
- ⑦ *TNNI3* (n=1)
- ⑧ *TNNC1* (n=1)

Рис. 1. Результаты генетического тестирования.

У 34 (41%) пациентов (17 мужчин, 17 женщин, средний возраст $57,7 \pm 12,9$ лет) были получены отрицательные результаты генетического тестирования. Эти пациенты сформировали группу генотип-отрицательных (G-) случаев.

Сравнение клинических и МРТ параметров между больными из G+ и G- групп приведено в таблице 1.

В группе G- пациенты были достоверно старше, с меньшей толщиной стенок ЛЖ, более высокой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, чаще встречались признаки обструкции ВТЛЖ. Также было отмечено, что в группе G- клевты встречались значительно реже (табл. 1).

Статистически значимой разницы между группами по наличию переднесистолического движения створок митрального клапана, повышенной трабекулярности миокарда ЛЖ и гипертрофии ПЖ получено не было.

Сравнение параметров фиброза миокарда между группами показало значимо меньшую частоту выявления отсроченного контрастирования в группе G-, а в случае его наличия выраженность фиброзных изменений, которая оценивалась как процент фибро-

Таблица 1

Клинические и МРТ характеристики G+ и G- больных с ГКМП

Показатель	G+ (n=49)	G- (n=34)	p
Возраст, лет	45,3±14,2	57,7±12,9	<0,001
Пол (м/ж), n (%)	22 (44,9)/27 (55,1)	17 (50)/17 (50)	0,66
Индексированная масса миокарда ЛЖ, г/м ²	91,2±31,3	95,0±23,7	0,19
Индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ, мл/м ²	65,7±26,8	60,0±14,0	0,39
ФВ ЛЖ, %	64,7±10,4	70,5±10,7	0,006
ФВ ЛЖ <50%, n (%)	2 (4)	2 (6)	1,00
Максимальная толщина стенки ЛЖ, мм	21,3±5,9	18,9±4,2	0,051
Клефты, n (%)	17 (35)	3 (9)	0,009
Повышенная трабекулярность полости ЛЖ, n (%)	21 (43)	9 (26)	0,17
Переднесистолическое движение створок митрального клапана, n (%)	16 (33)	16 (47)	0,25
МР-признаки обструкции ВТЛЖ, n (%)	10 (20)	14 (41)	0,051
Наличие фиброза по данным отсроченного контрастирования, n (%)	45 (92)	24 (71)	0,016
Масса фиброза по данным отсроченного контрастирования от общей массы миокарда ЛЖ, %	11,4±9,0	5,0±8,0	<0,001
Масса фиброза по данным отсроченного контрастирования ≥15%, n (%)	11 (22)	2 (6)	0,064
Гипертрофия миокарда ПЖ, n (%)	12 (24)	5 (15)	0,41
Оценка картирования миокарда	G+ (n=23)	G- (n=18)	p
Время T1-релаксации, мс	1281,5±52,5	1253,0±34,0	0,09
Время T2-релаксации, мс	41,5±2,2	40,3±1,4	0,024
ECV	0,35±0,08	0,32±0,05	0,38

Примечание: темным цветом выделены параметры, по которым получены статистически значимые различия между группами.

Сокращения: ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, МР — магнитно-резонансный, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ECV — фракция внеклеточного объема (extracellular volume).

Таблица 2

Клинические и МРТ характеристики G+ больных с ГКМП в зависимости от генотипа

Показатель	MYH7+ (n=14)	MYBPC3+ (n=24)	MYH7-/MYBPC3- (n=11)	p
Возраст, лет	39,7±17,7	47,0±12,0	48,5±12,6	0,25
Индексированная ММЛЖ, г/м ²	93,2±31,2	93,7±29,1	83±37,8	0,45
Индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ, мл/м ²	59,3±14,7	71,3±34,3	60,8±16,2	0,41
ФВ ЛЖ, %	64,4±7,9	64,7±12,8	65,3±7,6	0,98
Максимальная толщина стенки ЛЖ, мм	23,6±7,6	21,7±5,0	17,7±3,9	0,043
Масса фиброза по данным отсроченного контрастирования от общей ММЛЖ, %	10,0±8,1	12,0±8,9	11,6±10,6	0,86
Оценка картирования миокарда	n=7	n=10	n=6	p
Время T1-релаксации, мс	1297,7±55,5	1271,9±49,3	1278,7±59,1	0,61
Время T2-релаксации, мс	41,7±1,6	41,4±2,2	41,4±3,1	0,92
ECV	0,39±0,09	0,33±0,08	0,32±0,06	0,68

Примечание: темным цветом выделены параметры, по которым получены статистически значимые различия между группами.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ECV — фракция внеклеточного объема (extracellular volume).

за от общей массы миокарда ЛЖ, была значительно меньше, чем в группе G+ (табл. 1). При анализе данных нативного T1- и T2-картирования значения времени T2-релаксации были достоверно выше в группе G+; значения времени T1-релаксации были также выше в группе G+, однако статистической значимости эти различия не достигли. Различий по значениям ECV между группами G- и G+ отмечено не было (табл. 1).

Также нами был проведен анализ МРТ-данных среди G+ пациентов в зависимости от выявленных

мутаций (табл. 2). Мы выделили 3 группы: 14 пациентов с мутациями в гене *MYH7* (*MYH7+*), 24 пациента с мутациями в гене *MYBPC3* (*MYBPC3+*) и 12 пациентов с мутациями в других генах (*MYH7-/MYBPC3-*). При сравнении было выявлено статистически значимое различие только по максимальной толщине стенки ЛЖ: в группах *MYH7+* и *MYBPC3+* толщина миокарда была достоверно выше, чем в группе *MYH7-/MYBPC3-*. По остальным анализируемым параметрам достоверной разницы выявлено не было (табл. 2).

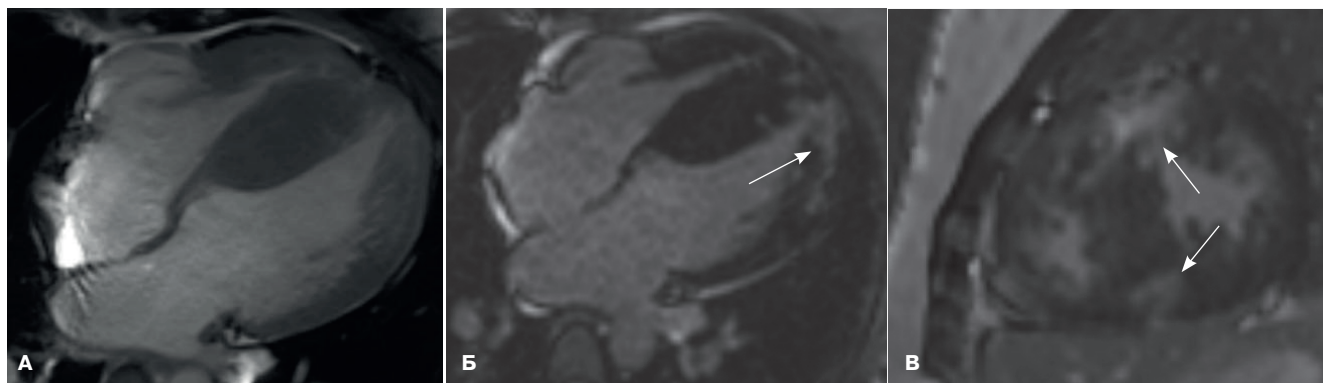


Рис. 2. МРТ сердца пациентки 30 лет с подтвержденной мутацией в гене *MYH7* (G+).

Примечание: толщина межжелудочковой перегородки 25 мм, масса фиброза 20% от массы миокарда ЛЖ, гипертрофия миокарда ПЖ 10 мм, ФВ ЛЖ не снижена (75%), предсердия расширены. **А** — кино-режим, 4-камерная проекция; **Б** — отсроченное контрастирование, 4-камерная проекция; **В** — отсроченное контрастирование, короткая ось. Стрелки указывают на крупные интрамиокардиальные очаги фиброза.



Рис. 3. МРТ сердца пациентки 59 лет без выявленных мутаций (G-).

Примечание: толщина межжелудочковой перегородки 23 мм, масса фиброза 4% от общей массы миокарда ЛЖ, ФВ ЛЖ не снижена (62%), расширение левого предсердия. **А** — кино-режим, 4-камерная проекция; **Б** — отсроченное контрастирование, 4-х камерная проекция; **В** — отсроченное контрастирование, короткая ось. Стрелка указывает на интрамиокардиальный очаг фиброза.

Примеры изображений МРТ сердца пациентов из G+ и G- групп приведены на рисунках 2 и 3.

Обсуждение

В ходе проведенного нами исследования было показано, что пациенты с ГКМП с выявленными патогенными и вероятно патогенными генетическими вариантами (G+), в большинстве случаев несущие мутации в генах саркомера, имеют более ранний дебют заболевания и большую выраженность заместительного фиброза миокарда, большую толщину стенок ЛЖ и меньшую вероятность развития обструкции ВТЛЖ, чем пациенты без выявленных мутаций (G-). Наши результаты согласуются с ранее опубликованными данными [10].

В целом ряде исследований было показано, что выраженность фиброзных изменений при ГКМП коррелирует с частотой развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. У пациентов с объемом заместительного фиброза $\geq 15\%$ от массы миокарда ЛЖ риск развития ВСС в 2 раза выше, это значение является до-

полнительным показанием для установки ИКД [7, 11]. В нашей группе было 13 больных (16%) с количеством заместительного фиброза $\geq 15\%$, при этом большинство из них (11) были из группы G+. В 2022г в Европейские рекомендации по профилактике ВСС [7] положительный результат генетического анализа на выявление мутации в одном из генов саркомера был внесен как дополнительный фактор риска ВСС. Тем не менее вопрос о прогностической роли генетического статуса остается спорным, на сегодняшний день не все авторы готовы учитывать данные генетического анализа при калькуляции риска ВСС [16]. Наши данные о значительно большем количестве больных с выраженным фиброзом среди пациентов из группы G+ косвенно подтверждают значение генетики у больных с ГКМП в оценке риска ВСС. Среди наших пациентов в группе G+ количество больных с выраженным заместительным фиброзом ($\geq 15\%$ от массы миокарда ЛЖ) составило 23%, что больше ожидаемого. Это может отражать тот факт, что на МРТ сердца отправляются более тяжелые больные, в т.ч. перед хирургическими методами лечения.

Застойная СН — нечастое осложнение ГКМП, развивающееся в 5% случаев вследствие негативного ремоделирования полости ЛЖ, сопровождающегося снижением ФВ ЛЖ <50% на фоне прогрессирующего фиброза миокарда ЛЖ. Было показано, что больные с ГКМП, у которых ФВ ЛЖ находится в пределах от 50 до 65%, имеют повышенный риск трансформации в гипокинетическую ГКМП [17]. В нашем исследовании у пациентов в группе G+ ФВ ЛЖ была <65% ($64,7 \pm 10,4\%$) а в группе G- — выше 65% ($70,5 \pm 10,7\%$). Таким образом, при выявлении патогенного генетического варианта у больного выше риск развития терминальной стадии ГКМП. В нашей группе 4 больных (5%) имели ФВ ЛЖ <50%. Интересно, что среди них был пациент с отрицательным генетическим анализом. В данном случае можно предполагать, что ген, ответственный за развитие заболевания, не был исследован.

В нашем исследовании показатели нативного T1- и T2-картирования были выше у G+ пациентов. Можно предполагать большую активность фиброзного процесса и большую распространенность диффузного фиброза в участках миокарда без заместительного фиброза у пациентов с положительными результатами генетического анализа.

Новые МР-технологии, к которым относятся T1-картирование с определением ECV и T2-картирование, позволяют оценивать диффузные изменения миокарда. В перспективе данные показатели могут стать новыми маркерами прогноза при различных заболеваниях сердца, включая ГКМП. Преимуществом метода мультипараметрического картирования является возможность количественного анализа состояния миокарда, особенно, в случае диффузного характера поражения и на ранних, потенциально обратимых стадиях патологического процесса. Учитывая, что патологические процессы в миокарде приводят к изменению молекулярного состава миокарда, а следовательно, могут изменять продольное (T1) и поперечное (T2) время релаксации, методики T1- и T2-картирования позволяют сравнивать полученные количественные параметры миокарда с референсными значениями и определять наличие или отсутствие поражения миокарда [18].

Прогностических данных по новым МР-технологиям в оценке фиброза миокарда ЛЖ при ГКМП пока немного, тем не менее было показано, что у пациентов с ГКМП при повышении времени T2-релаксации риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ВСС, развитие СН и установка ИКД по поводу желудочковой тахикардии/фибрилляции, был выше [19]. Кроме того, по данным некоторых авторов оценка ECV лучше предсказывает прогрессирование СН и летальный исход по сравнению с нативным и постконтрастным T1-картированием [20]. В настоящем исследовании

мы не анализировали данные суточного мониторинга по Холтеру и не можем подтвердить связь времени T2-релаксации с желудочковыми аритмиями. Отсутствие различий в значениях ECV для пациентов из G- и G+ групп, наиболее вероятно, связано с небольшой выборкой.

Как известно, у носителей мутаций в генах саркомера еще на доклинической стадии (до появления гипертрофии миокарда) при проведении МРТ сердца чаще по сравнению со здоровыми людьми определяются другие аномалии, которые также относят к малым признакам ГКМП. Среди них клевты, повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ и удлинение створок митрального клапана. Интересно, что у носителей патогенных вариантов в гене *MYBPC3* клевты присутствуют в 2 раза чаще, чем у носителей вариантов во всех других генах саркомера [21].

В ходе нашего исследования у 20 (24%) больных были выявлены клевты (расщелины) миокарда, у 30 пациентов (36%) — повышенная трабекулярность миокарда, у 32 (39%) — удлиненные створки митрального клапана и их переднесистолическое движение. Частота встречаемости клевт была достоверно выше в группе G+, разницы по частоте встречаемости повышенной трабекулярности и удлиненных створок митрального клапана обнаружено не было.

Мы провели отдельный анализ данных МРТ в подгруппе G+ больных в зависимости от генотипа (*MYH7+*, *MYBPC3+* или *MYH7-/MYBPC3-*). В группах пациентов *MYH7+* и *MYBPC3+* максимальная толщина миокарда ЛЖ была больше, чем в группе *MYH7-/MYBPC3-*. Достоверных различий по выраженности фиброзных изменений миокарда, частоте обструкции ВТЛЖ, индексированной массе миокарда ЛЖ, а также дополнительным характеристикам ГКМП (клевты и прочее) обнаружено не было.

Ограничения исследования. Главным ограничением настоящей работы является небольшой объем выборки. Для валидации полученных нами результатов необходимо проведение более масштабных исследований на больных с различными генотипами.

Заключение

У больных с ГКМП положительный генетический анализ и обнаружение патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, вне зависимости от пораженного гена, по данным МРТ сердца ассоциированы с большей выраженностью как заместительного, так и диффузного фиброза, снижением систолической функции ЛЖ (наличием погранично нормальной ФВ), что свидетельствует о менее благоприятном прогнозе.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Литература/References

1. Richmond C, Wallace William Brigden. BMJ. 2008;336(7657):1382. doi:10.1136/bmj.a293.
2. 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.
3. Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, et al. Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: An Update from the American Society of Echocardiography, in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Soc Echocardiogr. 2022;35(6):533-69. doi:10.1016/j.echo.2022.03.012.
4. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. JAMA Cardiol. 2016;1:98-105. doi:10.1001/jamacardio.2015.0354.
5. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, et al. The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a test in context. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1846-58. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.071.
6. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). Circulation. 2018;138:1387-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
7. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
8. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10:e001620. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001620.
9. Walsh R, Offerhaus JA, Tadros R, Bezzina CR. Minor hypertrophic cardiomyopathy genes, major insights into the genetics of cardiomyopathies. Nat Rev Cardiol. 2022;19(3):151-67. doi:10.1038/s41569-021-00608-2.
10. Vullaganti S, Levine J, Raiker N, et al. Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With and Without Sarcomere Gene Mutations. Heart Lung Circ. 2021;30(10):1496-501. doi:10.1016/j.hlc.2021.04.008.
11. 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;149(23):e1239-e1311. doi:10.1161/CIR.0000000000001250.
12. Chen W, Doeblin P, Al-Tabatabaee S, et al. Synthetic Extracellular Volume in Cardiac Magnetic Resonance Without Blood Sampling: a Reliable Tool to Replace Conventional Extracellular Volume. Circ Cardiovasc Imaging. 2022;15(4):e013745. doi:10.1161/CIRCIMAGING.121.013745.
13. Mikami Y, Cornhill A, Heydari B, et al. Objective criteria for septal fibrosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy: validation for the prediction of future cardiovascular events. J Cardiovasc Magn Reson. 2017;18:82. doi:10.1186/s12968-016-0300-z.
14. Petersen SE, Jensen B, Aung N, et al. Excessive Trabeculation of the Left Ventricle: JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Paper. JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16(3):408-25. doi:10.1016/j.jcmg.2022.12.026.
15. Frolova YuV, Dymova OV, Zaklyazminskaya EV, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and myocardial crypt of the left ventricle. Russian Journal of Cardiology. 2017;(2):100-2. (In Russ.) Фролова Ю.В., Дымова О.В., Заклязьминская Е.В. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия и миокардиальная кривая левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2017;(2):100-2. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-100-102.
16. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
17. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. Circ Heart Fail. 2012;5(4):535-46. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967026.
18. Merschina EA, Ryzhkova EV, Lisitskaya MV, et al. Native T1- and T2-mapping of myocardial relaxation times in cardiovascular magnetic resonance: clinical applications. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;38(3):49-57. (In Russ.) Мершина Е.А., Рыжкова Е.В., Лисицкая М.В. и др. Нативное T1- и T2-картирование времен релаксации миокарда при магнитно-резонансной томографии сердца: области применения. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(3):49-57. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-49-57.
19. Xu Z, Wang J, Cheng W, et al. Incremental significance of myocardial oedema for prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;24(7):876-84. doi:10.1093/ehjci/jead065.
20. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, et al.; HCMR Investigators. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. J Am Coll Cardiol. 2019;74(19):2333-45. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1057.
21. Captur G, Lopes LR, Mohun TJ, et al. Prediction of sarcomere mutations in subclinical hypertrophic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(6):863-71. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002411.