

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ САРКОМЕРОВ

Комиссарова С. М.<sup>1</sup>, Чакова Н. Н.<sup>2</sup>, Ниязова С. С.<sup>2</sup>, Казаков С. В.<sup>3</sup>, Жукова Е. А.<sup>4</sup>, Александров А. В.<sup>3</sup>, Глотов О. С.<sup>4,5</sup>, Глотов А. С.<sup>4,5</sup>

**Цель.** Оценка клинических проявлений заболевания у пациентов с ГКМП, имеющих мутации в генах белков саркомера кардиомиоцитов.

**Материал и методы.** У 11 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) проведен анализ клиническо-инструментальных данных и поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* и *TPM1* методом секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing (NGS)).

**Результаты.** Дано описание клинической картины ГКМП и анализ развития осложнений за период наблюдения у пациентов с мутациями в генах, кодирующих белки саркомера: Arg403Trp, Lys847del и Arg1712Trp (ген *MYH7*); Gln1233Term, Trp1214Arg, Arg502Gln, Arg326Gln и Ser236Gly (ген *MYBPC3*); Arg58Gln в гене *MYL2*.

**Заключение.** Обнаруженные мутации в генах саркомеров у пациентов с ГКМП ассоциированы с ранней клинической манифестацией заболевания, с отягощенным семейным анамнезом и развитием осложнений в процессе наблюдения.

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; <sup>5</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Комиссарова С. М.\* — к.м.н., доцент, руководитель функциональной группы клинической патофизиологии кровообращения, Чакова Н. Н. — к.б.н., в.н.с. лаборатории моделирования генетических процессов, Ниязова С. С. — м.н.с. лаборатории моделирования генетических процессов, Казаков С. В. — аспирант лаборатории компьютерных технологий, Жукова Е. А. — врач-генетик, Александров А. В. — аспирант лаборатории компьютерных технологий, Глотов О. С. — с.н.с. лаборатории пренатальной диагностики, в.н.с. кафедры генетики и биотехнологии биологического факультета, Глотов А. С. — с.н.с. лаборатории пренатальной диагностики, директор ПЦ «Центр Биобанк» НП.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Kom\_svet@mail.ru

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 20–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-20-25>

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, секвенирование следующего поколения, гены саркомеров, мутации, клинические проявления.

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, NGS (next-generation sequencing) — метод секвенирования следующего поколения, ВСС — внезапная сердечная смерть, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, ИММ — индекс массы миокарда, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, СМ ЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ.

Рукопись получена 07.05.2015

Рецензия получена 29.05.2015

Принята к публикации 05.06.2015

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь; <sup>2</sup>Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь; <sup>3</sup>Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup>ФГБНУ

## THE SPECIFICS OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY CLINICAL PRESENTATION IN PATIENTS WITH VARIOUS MUTATIONS OF SARCOMERE GENES

Komissarova S. M.<sup>1</sup>, Chakova N. N.<sup>2</sup>, Niyazova S. S.<sup>2</sup>, Kazakov S. V.<sup>3</sup>, Zhukova E. A.<sup>4</sup>, Aleksandrov A. V.<sup>3</sup>, Glotov O. S.<sup>4,5</sup>, Glotov A. S.<sup>4,5</sup>

**Aim.** The assessment of clinical presentation of HCMP in patients having mutations of the sarcomere protein genes.

**Material and methods.** In 11 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCMP) we performed analysis of clinical and instrumental data and search for mutations of coding sequences of the genes *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* and *TPM1* via the sequencing method (next-generation sequencing (NGS)).

**Results.** The clinical presentation is described, of HCMP, and the analysis provided of the complications development during the period of follow-up of the patients with genes coding sarcomere proteins: Arg403Trp, Lys847del and Arg1712Trp (gene *MYH7*); Gln1233Term, Trp1214Arg, Arg502Gln, Arg326Gln and Ser236Gly (gene *MYBPC3*); Arg58Gln in gene *MYL2*.

**Conclusion.** The revealed mutations in sarcomere genes in patients with HCMP are associated with early clinical onset of the disease, with worse family anamnesis and development of complications during follow-up.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 20–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-20-25>

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, sequencing of the next generation, sarcomere genes, mutations, clinical presentation.

<sup>1</sup>Republic Scientific-Practical Center «Cardiology», Minsk, Belorussia; <sup>2</sup>Institute of Genetics and Cytology of NSA of Belorussia, Minsk, Belorussia; <sup>3</sup>Saint-Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint-Petersburg, Russia; <sup>4</sup>FSBSI The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology n.a. D.O. Ott, Saint-Petersburg, Russia; <sup>5</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически детерминированное заболевание с ауто-сомно-доминантным типом наследования, при котором наблюдается асимметричная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) без признаков другой кардиальной патологии или системных заболеваний, ответственных за развитие гипертрофии ЛЖ [1]. ГКМП характеризуется клинической и генетической гетерогенно-

стью. К настоящему времени у пациентов с ГКМП выявлено как минимум 13 генов с более 1400 различных генных мутаций [2], являющихся причиной возникновения данного заболевания. Примерно у 50% пациентов ГКМП возникает в результате мутаций генов, контролирующих синтез саркомерных белков кардиомиоцитов. При этом около 80% мутаций локализованы в двух генах, кодирующих тяжелую цепь

$\beta$ -миозина (*MYH7*) и миозин-связывающий протеин С (*MYBPC3*) [3].

Клиническую гетерогенность данного заболевания пытаются объяснить многообразием генетических нарушений, однако до сих пор не выявлено достоверных корреляций между генными мутациями и соответствующими фенотипическими (клиническими) проявлениями заболевания [3]. В ряде работ показано, что некоторые мутации белков саркомера ассоциированы с тяжелыми клиническими проявлениями заболевания и низкой выживаемостью [4]. Есть мнение, что неблагоприятное течение заболевания, оцениваемое по частоте сердечно-сосудистой летальности, развитию неблагоприятных событий и прогрессированию течения, чаще наблюдается у пациентов с множественными мутациями. Такие пациенты имеют раннюю манифестацию и тяжелое течение заболевания по сравнению с пациентами, имеющими одну мутацию, особенно при наличии тройных мутаций и гомозиготности [5]. Двойные и комбинированные мутации (пациенты с двумя различными мутациями в одном гене или двумя и более мутациями в различных генах) встречаются от 3% до 6% случаев при скрининге когорт пациентов с ГКМП [6].

Целью данного исследования являлась оценка клинических проявлений заболевания у пациентов с ГКМП, имеющих мутации в генах белков саркомера кардиомиоцитов.

### Материал и методы

В исследование были включены 11 пациентов с ГКМП (6 женщин и 5 мужчин; средний возраст —  $31,7 \pm 6,5$  лет) с ранней манифестацией заболевания и имеющих анамнез, отягощенный наличием семейной формы заболевания или ВСС у ближайших родственников. Диагноз ГКМП устанавливался в соответствии с рекомендациями Международного комитета экспертов по ГКМП (ESC 2014) [7].

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

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

Изучали фенотипические особенности носителей мутаций в обследованной выборке пациентов с ГКМП и сравнивали их с описанными ранее в медицинской литературе случаями с одинаковыми мутациями.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* и *TPM1* проводили с помощью метода секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing (NGS)). С использованием Ion AmpliSeq™ Designer (Life Technologies, США) была разработана специальная панель (AmpliSeq panel), захватывающая 133 экзона исследуемых генов (общий размер — 24,6 кб/пациент). Количество прочтений каждого нуклеотида было около 30 раз. Определение нуклеотидной последовательности осуществлялось на генетическом анализаторе Personal Genome Machine Ion Torrent. Обработка результатов секвенирования, включающая выравнивание последовательностей, определение позиций нуклеотидов в референсном геноме, проводилась биоинформатиками лаборатории компьютерных технологий (г. Санкт-Петербург) с помощью специального программного обеспечения Torrent Mapping Alignment Program (Torrent Suite v.4.0), VCFtools v.0.1.7 [8].

### Результаты и обсуждение

В результате секвенирования у 6 (54,5%) пациентов с ГКМП выявлены ранее известные мутации в генах, кодирующих белки саркомера, роль которых в развитии ГКМП на сегодняшний день не вызывает сомнений: Arg403Trp и Lys847del в гене *MYH7*, Gln1233Term и Trp1214Arg в гене *MYBPC3*, Arg58Gln в гене *MYL2*, а также сочетание двух мутаций Arg502Gln (ген *MYBPC3*) и Arg1712Trp (ген *MYH7*). У 3 (27,3%) человек обнаружены замены с невыясненной диагностической значимостью в гене *MYBPC3*: Arg326Gln (у 1 пациента) и Ser236Gly (у 2х пациентов). Кроме того, были выявлены не описанные ранее замены Pro893Gln в гене *MYBPC3*, Ser1722Asn в гене *MYH7*, которые, возможно, являются существенными в отношении ГКМП. У 4 (36,6%) пациентов с ГКМП мутаций в исследуемых генах обнаружено не было.

Результаты генетического исследования и клиническая характеристика заболевания при исходном обследовании, а также данные по развитию осложне-

Таблица 1

Особенности клинического проявления различных мутаций в генах саркомера

№ про-банда	Пол, возраст	Возраст мани-феста-ции	Семейный анамнез	Ген	Мутация	Амино-кислота	ФК NYHA	ЭхоКГ-признаки			СМ-ЭКГ	События
								ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	МТС, мм	ГД ВТЛЖ, мм рт.ст.		
1	ж, 42	15	брат (ОГКМП)	MYH7	с.1207 C>T	Arg403Trp	II	112	16	54	НЖТ, ЖЭ, mTWA>45 мВ	Нет
2	ж, 37	25	Отец (ОНМК с летальным исходом)	MYBPC3	с.706A>G	Ser236Gly	III	130	19	66	НЖТ, mTWA>45 мВ	миосептэктомия, протез МК; ФП, ОНМК
				MYH7	с.5165G>A*	Ser1722Asn						
3	м, 26	16	Отец (ВСС)	MYBPC3	с.3640T>C	Trp1214Arg	II	152	32	32	НЖТ, mTWA>45 мВ	ИКД
				MYBPC3	с.2678C>A*	Pro893Gln						
4	ж, 37	32	Отец (ВСС)	MYH7	с.2539_2541del	Lys847del	I	150	16	6	Инверсия Т	Нет
				MYBPC3	с.706A>G	Ser236Gly						
5	ж, 36	18	Отец (ВСС)	MYH7	с.5134C>T	Arg1712Trp	II	119	15	5	Инверсия Т	Нет
				MYBPC3	с.1505G>A	Arg 502Gln						
6	м, 23	15	Отец (ВСС)	MYBPC3	с.3697C>T	Gln1233Term	I	112	23	8	mTWA>45 мВ	Нет
				MYBPC3	с.977G>A	Arg326Gln						
7	м, 23	16	-	MYL2	с.173G>A	Arg58Gln	I	174	20	32	НЖТ	Нет

Примечание: \* — не описанные ранее мутации.

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОГКМП — обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, ФК — функциональный класс, МТС — максимальная толщина стенки, ГД ВТЛЖ — градиент давления в выносящем тракте ЛЖ, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ФП — фибрилляция предсердий, МК — митральный клапан.

ний (аритмические эпизоды, потребовавшие имплантации кардиовертера-дефибриллятора, оперативное вмешательство, развитие инсульта) в процессе длительного наблюдения пациентов представлены в таблице 1. Было проведено изучение фенотипических особенностей носителей мутаций в обследованной выборке пациентов с ГКМП и сравнение их с описанными ранее в литературе случаями с одинаковыми мутациями.

Неблагоприятный вариант течения ГКМП наблюдалось у пробанда №1 (табл. 1), 42-летней женщины, являющейся носителем мутации Arg403Trp в гене MYH7, кодирующем тяжелую цепь β-миозина. Первые симптомы заболевания появились в 15 лет в виде сердцебиений, перебоев в области сердца, синкопальных состояний. У женщины выявлена обструктивная форма заболевания (ОГКМП) с внутрижелудочковой обструкцией (ГД ВЖ 54 мм рт.ст.). Диагностировали асимметричную гипертрофию МЖП с максимальной толщиной в области средних отделов левого желудочка (16 мм) и отсутствием гипертрофического фенотипа, SAM-феномен (переднесистолическое движение митрального клапана) и псевдонормальный тип диастолической дисфункции. При СМ ЭКГ регистрировали частые ЖЭ высоких градаций (1283 за сутки), 3 эпизода НЖТ и признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение интервала QTc до 480 мс, QTd до 83 мс, величина mTWA до 85 мВ). У брата пробанда, 37-летнего мужчины, также являющегося носителем данной мутации, диа-

гностировали ОГКМП с внутрижелудочковой обструкцией в покое 30 мм рт.ст., при нагрузке — 43 мм рт.ст., наличие SAM-феномена и более выраженный гипертрофический фенотип, чем у сестры (максимальная толщина средне-верхушечных отделов ЛЖ составила 26 мм, ММЛЖ 373 г и ИММЛЖ 207 г/м<sup>2</sup>). При СМ ЭКГ также регистрировали частые желудочковые экстрасистолы (2180 за сутки), эпизоды НЖТ и признаки электрической нестабильности миокарда.

Согласно известным данным, кодон 403 является “горячей точкой” мутаций: описаны три различных мутации (Arg403Gln, Arg403Leu, Arg403Trp), обуславливающих снижение функциональной активности кардиального β-миозина [9]. Наиболее неблагоприятной, так называемой “злокачественной” мутацией, ассоциированной с ранним началом заболевания, выраженной гипертрофией миокарда, а также с высокой частотой внезапной смерти и развитием сердечной недостаточности, является мутация Arg403Gln. Мутация Arg403Trp, обнаруженная в нашем исследовании у пациентки №1, чаще характеризуется благоприятным течением ГКМП: более чем у половины ее носителей отсутствуют признаки утолщения стенки ЛЖ либо её максимальная толщина не превышает 13 мм [10]. Однако среди пациентов с ГКМП из двух неродственных польских семей наличие мутации Arg403Trp сопровождалось ранней манифестацией заболевания с тяжелыми клиническими проявлениями — такими, как асимметричная гипертрофия ЛЖ

с экстремальной толщиной межжелудочковой перегородки 40 мм [11], обструкцией выходного тракта ЛЖ, а также эпизодами НЖТ, которые, по-видимому, у одного из пациентов были причиной внезапной смерти в молодом возрасте при физической нагрузке.

Прогрессирующее течение ГКМП наблюдалось также у обследованного нами пробанда №2 (табл. 1), 37-летней женщины, у которой обнаружена описанная ранее замена Ser236Gly в гене *MYBPC3*, значимость которой для развития ГКМП до конца не выяснена, а также не описанная в литературных источниках замена Ser1722Asn в гене *MYH7*, которая, возможно, и детерминирует тяжелые проявления и раннюю манифестацию заболевания (25 лет). У пациентки диагностирована ОГКМП (ГД ВТЛЖ 66 мм рт.ст.). Максимальная толщина МЖП — 19 мм — выявлена в средних отделах ЛЖ, обнаружена гипертрофия папиллярных мышц. Зарегистрирован выраженный SAM-феномен и рестриктивный тип диастолической дисфункции. Наблюдались частые ЖЭ (2370 за сутки), 2 эпизода НЖТ и признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение интервалов QTc до 491 мс и QTd до 79 мс, увеличение mTWA до 63 мВ). Впоследствии заболевание прогрессировало: отмечался рост ГД ВТЛЖ до 78 мм рт.ст., увеличение степени митральной недостаточности (III-IV степень) и ХСН (III ФК NYHA). В 32-летнем возрасте пациентке была выполнена миосептэктомия, протезирование митрального клапана и резекция папиллярных мышц. При последующем наблюдении отмечалось улучшение состояния пациентки, уменьшение симптомов заболевания, однако появились частые пароксизмы фибрилляции предсердий. В возрасте 37 лет перенесла ишемический инсульт. Отец пациентки умер от инсульта в возрасте 48 лет, у него также была диагностирована ГКМП.

Замена Ser236Gly в работах ученых из Кореи, Японии и Китая определена как диагностически значимая мутация для ГКМП [12,13]. Китайские исследователи назвали сайт 236 “горячей точкой”, т.к. мутация Ser236Gly была выявлена у 3 пациентов из 100 (3,0%). Однако финские исследователи обнаружили эту замену у 1 из 111 индивидуумов контрольной группы, в связи с чем на данный момент нет окончательного вывода о ее диагностической значимости [14]. На основании более частой встречаемости замены Ser236Gly среди пациентов с ГКМП по сравнению с контрольной группой, можно предположить все же функциональную значимость данной замены в развитии ГКМП или, по крайней мере, в реализации клинических проявлений этого заболевания.

Ранняя манифестация ГКМП в возрасте 16 лет, семейный анамнез, отягощенный ВСС отца в возрасте 33 года, и появление осложнений выявлены нами у пробанда №3 (табл. 1) — 26-летнего мужчины, имеющего мутацию Thr1214Arg в гене *MYBPC3*. У пациента

выявлена латентная форма обструкции (ГД ВТЛЖ в покое — 16 мм рт.ст., при физической нагрузке — 32 мм рт.ст.), экстремальная толщина МЖП в базальных и средних отделах (32 мм), наличие SAM-феномена и выраженная диастолическая дисфункции (рестриктивный тип). На СМ ЭКГ регистрировали частые желудочковые экстрасистолы высоких градаций, эпизоды НЖТ и наджелудочковой тахикардии, признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение QTc до 480 мс, QTd — до 78 мс, увеличение mTWA до 64 мВ). В ходе наблюдения симптомы заболевания прогрессировали, в результате чего в возрасте 26 лет пациенту имплантировали двухкамерный ИКД с целью первичной профилактики ВСС. При секвенировании у пациента обнаружена также не описанная до настоящего момента замена Pro893Gln в гене *MYBPC3*. Мутация Trp1214Arg в гене *MYBPC3*, выявленная нами у обследованного пациента №3, впервые описана в работе голландских исследователей Christiaans I, et al., которыми проводился анализ бессимптомных родственников пациентов с ГКМП [15], а затем у пациента с ГКМП из Индии [16]. Однако данная мутация не описана как однозначно патогенная, что, возможно, указывает на диагностическую значимость впервые обнаруженной нами мутации Pro893Gln в этом же гене.

У пробанда №4 (табл. 1) — 37-летней женщины, идентифицирована делеция Lys847del в гене *MYH7*. Первые симптомы заболевания появились в 32 года. При исходном ЭхоКГ обследовании была диагностирована необструктивная форма ГКМП (ГД ВТЛЖ 6 мм рт.ст.). Гипертрофический фенотип отсутствовал (максимальная толщина в базальном отделе МЖП 16 мм, ММЛЖ 250 г и ИММ 150 г/м<sup>2</sup>). Течение заболевания у пациентки носит благоприятный характер, но семейный анамнез отягощен ВСС отца пациентки в возрасте 48 лет. Делеция Lys847del в гене *MYH7* впервые обнаружена у неродственных американских пациентов с ГКМП [17]. Фенотипические проявления данной делеции в литературе не представлены. У пациентки №4, как и у пациентки №2, обнаружена также замена Ser236Gly в гене *MYBPC3*.

ГКМП с более благоприятным течением заболевания наблюдалась у пробанда №5 (табл. 1) — 36-летней женщины с сочетанием мутации Arg502Gln в гене *MYBPC3* и мутации Arg1712Trp в гене *MYH7*. Несмотря на наличие мутаций в 2 генах и на раннюю манифестацию заболевания (18 лет), у пациентки диагностирована необструктивная форма ГКМП (ГД ВТЛЖ 5 мм рт.ст.) с умеренной степенью гипертрофии ЛЖ (ММЛЖ 213 г, ИММ 119 г/м<sup>2</sup>, МЖП 15 мм) без значимых нарушений ритма, а также с зоной некомпактного миокарда в верхушечной области ЛЖ. Однако следует подчеркнуть, что семейный анамнез этой пациентки отягощен ВСС у отца в возрасте 40 лет.

Фенотипические проявления мутации Arg502Gln подробно охарактеризованы в литературе у 2 неродственных испанских пациентов с семейной формой ГКМП [18]. У носителей этой мутации наряду с благоприятным течением и поздней манифестацией заболевания имелись случаи с тяжелым и ранним развитием ГКМП: у одного из пробандов (66 лет) заболевание диагностировано в 42 года, впоследствии выполнено хирургическое вмешательство (миосепэктомия). У 70-летнего брата пробанда ГКМП диагностировали в 50 лет, при этом наблюдали тяжёлое течение заболевания: обмороки, эпизоды НЖТ, более выраженная гипертрофия ЛЖ. Во второй семье у 36-летнего пробанда также выявили тяжелое течение заболевания с ранней манифестацией (15 лет) и выраженной гипертрофией ЛЖ (максимальная толщина стенки ЛЖ составляла 36 мм). Пациенту был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

Мутация Arg1712Gp в гене *MYH7*, по литературным данным, также характеризовалась различными фенотипическими проявлениями. При анализе большой родословной (16 человек) одного из пробандов из Дании [19] данный дефект обнаружили у 7 человек, при этом только у 3 носителей мутации диагностировали ГКМП: у 39-летнего пациента (пробанд) с максимальной толщиной стенки ЛЖ — 26 мм, у 47-летнего и 45-летнего братьев пробанда с максимальной толщиной стенки ЛЖ — 13 мм и 21 мм, соответственно. Трое носителей мутации без фенотипических признаков ГКМП были моложе пробанда (14, 33 и 35 лет), что, по-видимому, свидетельствует о поздней манифестации заболевания у носителей данной мутации. Вышесказанное в отношении мутации Arg502Gln в гене *MYBPC3* и мутации Arg1712Gp в гене *MYH7* позволяет предположить, что оба генетических дефекта обуславливают неполную пенетрантность и более позднюю манифестацию заболевания, разнообразие фенотипических проявлений от длительного бессимптомного течения заболевания до тяжелого течения с выраженной гипертрофией ЛЖ., при этом в любом случае сохраняется высокий риск ВСС.

Благоприятное течение заболевания наблюдали у пробанда №6 (табл. 1) — 23-летнего мужчины, носителя ранее описанной мутации Gln1233Term в гене *MYBPC3*, у которого диагностирована необструктивная форма ГКМП с ранней манифестацией заболевания в 15 лет. Максимальная толщина МЖП в базальных отделах была 23 мм, выявлены псевдонормальный тип диастолической функции и отсутствие SAM-феномена. При СМ ЭКГ наблюдались признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение интервалов QTc до 460 мс и QTd до 63 мс, увеличение mTWA до 58 мВ), серьезные нарушения ритма отсутствовали. Семейный анамнез пациента был отягощен ВСС отца в возрасте 35 лет. У пациента

обнаружена также описанная ранее замена Arg326Gln, оценка значимости которой для развития ГКМП различается в ряде исследований. Впервые данную мутацию выявил Erdmann J, et al., у 2 из 108 пациентов с ГКМП в немецкой популяции (1,9%). [20] Мутация Gln1233Term в гене *MYBPC3* приводит к образованию терминального кодона, остановке синтеза полипептидной цепи и, в результате этого, потерю 42 аминокислот, входящих в сайт связывания миозина и титина. У всех носителей данной мутации обнаружен либо фенотип ГКМП, либо пограничная гипертрофия миокарда [21]. Семейный анамнез двух семей турецкого происхождения с мутацией Gln1233Term в гене *MYBPC3* был отягощен ВСС. У 53-летнего австралийского пациента с выраженной гипертрофией ЛЖ (толщина стенки ЛЖ — 28 мм) мутация Gln1233Term в гене *MYBPC3*, как и в нашем исследовании, была обнаружена в сочетании с заменой Arg326Gln.

У пробанда №7 (табл. 1) — 23-летнего мужчины, была обнаружена мутация Arg58Gln в гене *MYL2*, кодирующем регуляторную легкую цепь миозина. Как показывают молекулярно-генетические исследования, мутации в гене *MYL2* среди пациентов с ГКМП встречаются в 1-7% случаев и характеризуются, как и мутации других генов белков саркомера, различной степенью “злокачественности” [22, 23]. По литературным данным, мутация Arg58Gln ассоциируется с ранней манифестацией, тяжелыми проявлениями ГКМП с серьезными нарушениями ритма и высоким риском ВСС. В исследовании, проведенном в Германии, у пациентки с данной мутацией ГКМП диагностирована в возрасте 7 лет, а в 25 лет из-за повторяющихся эпизодов наджелудочковой тахикардии, переходящих в фибрилляцию желудочков, ей имплантирован дефибриллятор. В ее семейном анамнезе зарегистрирована ВСС у отца и сестры в молодом возрасте при наличии диагноза ГКМП [23]. У обследованного нами пациента №7 первые симптомы заболевания в виде одышки при физической нагрузке, болей в сердце и сердцебиений появились в 16 лет. При исходном ЭхоКГ обследовании диагностирована латентная форма заболевания (ГД ВТЛЖ в покое — 24 мм рт.ст., при физической нагрузке — 32 мм рт.ст.) с умеренной гипертрофией ЛЖ (ММЛЖ 325 г, ИММ 174 г/м<sup>2</sup>) и максимальной толщиной МЖП (20 мм) в базальном отделе. Регистрировали рестриктивный тип диастолической дисфункции. При СМ ЭКГ наблюдались редкие желудочковые экстрасистолы, 3 эпизода НЖТ и признаки электрической нестабильности миокарда (удлинение QTc до 480 мс, QTd до 83 мс, увеличение mTWA до 48 мВ). В семье у близких родственников наличия ГКМП не установлено.

В нашем исследовании у 4 из 11 пациентов не было идентифицировано мутаций в анализируемых генах,

при этом у 2 из них наблюдалась тяжелая картина заболевания, а также случаи ВВС у ближайших родственников. Можно предположить, что у данных пациентов мутации могут находиться в некодирующей области исследованных генов, которая не анализировалась при данном методе секвенирования, или в других кандидатных генах, что требует дальнейшего изучения в этом направлении.

Таким образом, результаты нашего и аналогичных исследований, проведенных в других странах, указывают на то, что отсутствует строгая корреляция генотипа и фенотипа ГКМП у пациентов с обнаруженными мутациями, однако, эти мутации являются генетическими маркерами высокого риска развития осложненного течения заболевания и могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных исходов при данной патологии. Логично предположить, что на клинические характеристики заболевания помимо рассматриваемых мутаций оказывают

влияние и другие факторы генетической и негенетической природы, включая полиморфизм генов-модификаторов, которые усиливают или ослабляют действие основной мутации, пол и возраст пациента, а также образ жизни (занятие спортом или другие физические нагрузки, наличие вредных привычек) и факторы внешней среды (климат, наличие стрессов и т.д.).

Исходя из вышесказанного, напрашивается оптимистичный вывод о том, что своевременная коррекция образа жизни, адекватная терапия и регулярное мониторирование физического состояния может существенно снизить вероятность прогрессирования заболевания даже при наличии мутаций.

**Благодарности.** В исследовании использовали оборудование РЦ “Центр Биобанк” НП СПбГУ. Работа поддержана грантом РФ № 14-50-00069 (NGS секвенирование) и грантом Правительства РФ №074-U01 (биоинформатика).

### Литература

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *JASS* 2003; 42: 1687-13.
2. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 705-15.
3. Keren A, Syrris P, McKenna WJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(3): 158-68.
4. Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype association in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart* 2013; 99: 1800-11.
5. Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 182-90.
6. Olivetto I, Girolami F, Ackermab MJ, et al. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(6): 630-80.
7. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J of the American College of Cardiology*. 2011; 11: 1-49.
8. Danecek P, Auton A, Abecasis G, et al. The variant call format and VCFtools. *Bioinformatics* 2011; 27(15): 2156-8.
9. Yamashita H, Tyska M, Warshaw D, et al. Functional consequences of mutations in the smooth muscle myosin heavy chain at sites implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Biol Chem* 2000; 275(36): 28045-52.
10. Devlin A.M, Östman-Smith I. Diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy and screening for the phenotype suggestive of gene carriage in familial disease: a simple echocardiographic procedure. *J Med Screen* 2000; 7: 82-90.
11. Al-Mahdawi S, Chamberlain S, Chojnowska L, et al. The electrocardiogram is a more sensitive indicator than echocardiography of hypertrophic cardiomyopathy in families with a mutation in the MYH7 gene. *Br Heart J* 1994; 72(2): 105-11.
12. Hayashi T, Arimura T, Itoh-Satoh M, et al. Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(11): 2192-201.
13. Wang H, Song L, Zou YB, et al. A novel hot-spot mutation S236G in the cardiac myosin binding protein C gene in Chinese patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2009; 37(12): 1078-80.
14. Jääskeläinen P, Kuusisto J, Miettinen R, et al. Mutations in the cardiac myosin-binding protein C gene are the predominant cause of familial hypertrophic cardiomyopathy in eastern Finland. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80(7): 412-22.
15. Christiaans I, Birnie E, van Langen IM, et al. The yield of risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy myosin-binding protein C gene mutation carriers: focus on predictive screening. *Eur Heart J* 2010; 31(7): 842-8.
16. Bashyam MD, Purushotham G, Chaudhary AK, et al. A low prevalence of MYH7/MYBPC3 mutations among familial hypertrophic cardiomyopathy patients in India. *Mol Cell Biochem* 2012; 360(1-2): 373-82.
17. Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, et al. Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(3): 602-10.
18. Rodríguez-García MI, Monserrat L, Ortiz M, et al. Screening mutations in myosin binding protein C3 gene in a cohort of patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *BMC Medical Genetics* 2010, 11: 67.
19. Hougs L, Havndrup O, Bundgaard H, et al. One third of Danish hypertrophic cardiomyopathy patients with MYH7 mutations have mutations [corrected] in MYH7 rod region. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(2): 161-5.
20. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(2): 322-30.
21. Ehlermann P, Weichenhan D, Zehelein J, et al. Adverse events in families with hypertrophic or dilated cardiomyopathy and mutations in the MYBPC3 gene. *BMC Med Genet* 2008; 9: 95.
22. Flavigny J, Richard P, Isnard R, et al. Identification of two novel mutations in the ventricular regulatory myosin light chain gene (MYL2) associated with familial and classical forms of hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Med* 1998; 76: 208-14.
23. Kabaeva ZT, Perrot A, Wolter B, et al. Systematic analysis of the regulatory and essential myosin light chain genes: genetic variants and mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(11): 741-8.