

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Семейное клиническое наблюдение варианта нуклеотидной последовательности гена *MYBPC3* с разнообразием фенотипических проявлений

Нефедова Д. А.^{1*}, Мясников Р. П.¹, Куликова О. В.¹, Киселева А. В.¹, Мешков А. Н.¹, Гагарина Е. В.^{1,2}, Мершина Е. А.², Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

²Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

В последние годы результаты большого количества научных исследований привели к смещению акцента внимания с фенотипических черт в сторону генотипа как основы для современной классификации первичных кардиомиопатий (КМП). В качестве примера подобного генотип-специфического подхода можно выделить КМП, связанную с вариантами гена *MYBPC3*, что имеет весомое клиническое значение. Одной из особенностей течения данного заболевания сердца выступает выраженная фенотипическая гетерогенность. Причем высокая вариабельность пенетрантности и экспрессивности болезни отмечается даже у пациентов с идентичным вариантом гена *MYBPC3*, что затрудняет стратификацию риска, определение прогноза и персонализацию терапевтического подхода. В статье представлено клиническое наблюдение семьи, в трех поколениях которой верифицирован вероятно патогенный вариант гена *MYBPC3* (rs727503195, c.1790G>A, p.Arg597Gln). Описанный семейный случай наглядно демонстрирует значимую гетерогенность клинко-морфологических характеристик КМП, ассоциированной с вариантами гена *MYBPC3*.

Ключевые слова: *MYBPC3*, сердечный миозин-связывающий белок C, гипертрофическая кардиомиопатия, кардиомиопатия, фиброз, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, внезапная сердечная смерть.



Для цитирования: Нефедова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Киселева А. В., Мешков А. Н., Гагарина Е. В., Мершина Е. А., Драпкина О. М. Семейное клиническое наблюдение варианта нуклеотидной последовательности гена *MYBPC3* с разнообразием фенотипических проявлений. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(5):475-483. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3242. EDN: UXTJUN

Family clinical case report of a *MYBPC3* gene sequence variant with diverse phenotypic expressions

Nefedova D. A.^{1*}, Myasnikov R. P.¹, Kulikova O. V.¹, Kiseleva A. V.¹, Meshkov A. N.¹, Gagarina E. V.^{1,2}, Merzhina E. A.², Drapkina O. M.¹

¹National medical research center for therapy and preventive medicine, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow state university medical research and educational center, Moscow, Russia

In recent years, the results of numerous scientific studies have shifted the focus from phenotypic traits to genotype as the basis for the modern classification of primary cardiomyopathies (CMP). An example of this genotype-specific approach is CMP associated with variants in the *MYBPC3* gene, which holds significant clinical relevance. One feature of this heart disease is significant phenotypic heterogeneity. Furthermore, there is high variability in the disease penetrance and expressivity, even among patients with the same *MYBPC3* gene variant, which complicates risk stratification, prognosis determination and the personalization of therapeutic approach. This article presents a case of a family with a likely pathogenic *MYBPC3* gene variant (rs727503195, c.1790G>A, p.Arg597Gln) in three generations. The described family case clearly demonstrates the significant heterogeneity in the CMP clinical and morphological characteristics associated with *MYBPC3* gene variants.

Keywords: *MYBPC3*, cardiac myosin-binding protein C, hypertrophic cardiomyopathy, cardiomyopathy, fibrosis, heart failure, atrial fibrillation, ventricular tachycardia, sudden cardiac death.

For citation: Nefedova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Kiseleva A. V., Meshkov A. N., Gagarina E. V., Merzhina E. A., Drapkina O. M. Family clinical case report of a *MYBPC3* gene sequence variant with diverse phenotypic expressions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):475-483. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3242. EDN: UXTJUN

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): da_nefedova@mail.ru

Received/Поступила: 10.09.2025

Review received/Рецензия получена: 17.09.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

В последние годы большое количество научных исследований было посвящено созданию более оптимальной и практико-ориентированной классификации первичных кардиомиопатий (КМП), что привело к смещению акцента внимания с фенотипических особенностей в сторону генетической основы развития заболевания сердца [1, 2]. В качестве одного из примеров подобного генотип-специфического подхода можно выделить КМП, ассоциированную с вариантами гена *MYBP3*.

Ген *MYBP3* локализован на хромосоме 11p11.2 и кодирует сердечный миозин-связывающий протеин С (сМуBP-С), экспрессируемый исключительно в миокарде [3, 4]. Данный белок расположен поперечно в А-дисках и является одним из важнейших компонентов саркомера, поддерживая его структурную целостность посредством связывания тяжелой цепи миозина в толстых филаментах, актина тонких филаментов и титина эластичных нитей между собой [3, 5]. Вместе с тем считается, что протеин сМуBP-С играет решающую роль в регуляции взаимодействия актина и миозина, поскольку уменьшает количество образующихся поперечных мостиков, приводя к снижению силы сокращения и улучшению расслабления миокарда [3, 5, 6]. В свою очередь, следствием патогенных и вероятно патогенных вариантов гена *MYBP3* является недостаточный синтез белка сМуBP-С, что вызывает гиперконтрактильность, ухудшение релаксации кардиомиоцитов, а также активацию фибробластов с развитием выраженных фиброзных изменений миокарда, что в совокупности определяет патогенетические механизмы болезни [3, 5-7].

Нозологическое выделение КМП, связанной с вариантами гена *MYBP3*, имеет весомое клиническое значение. В первую очередь это обусловлено преимущественно тяжелым течением этого заболевания с неуклонным прогрессированием и неблагоприятным прогнозом [3, 8]. Варианты гена *MYBP3* лежат в основе значимой доли наследственной патологии миокарда. Так, они наблюдаются приблизительно в половине случаев положительных результатов генетического тестирования при гипертрофическом фенотипе, наиболее распространенном среди всех КМП и относительно часто встречающемся в общей популяции (1 случай на 200-500 человек) [3, 9, 10]. Варианты гена *MYBP3* могут выступать этиологическим фактором и при других кардиальных видах ремоделирования: дилатационном, некомпактном и рестриктивном [3, 11]. Особую актуальность выделения данной КМП как отдельной нозологической единицы подчеркивает активно развивающееся направление генной терапии заболевания, которая потенциально позволит лучше персонализировать тактику ведения пациентов, а также модифицировать прогноз прежде неизлечимой болезни сердца [3, 5, 12].

Одной из особенностей течения *MYBP3*-ассоциированной КМП является выраженная фенотипическая гетерогенность, которая находит отражение в различных видах ремоделирования миокарда и отличающейся тяжести клинических проявлений заболевания [3, 5, 8, 13]. Столь высокая вариабельность пенетрантности и экспрессивности отмечается даже у пациентов с идентичным вариантом гена *MYBP3*, что существенно затрудняет прогнозирование развития болезни и персонализацию терапевтического подхода [3, 14].

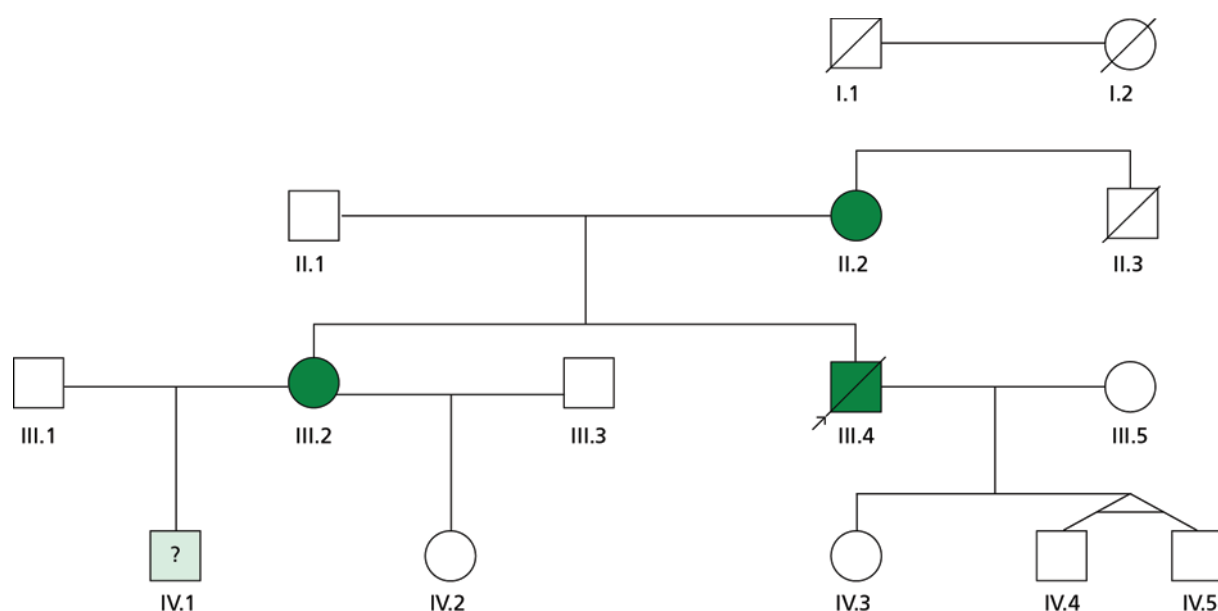
Цель работы — представить семейное клиническое наблюдение с вероятно патогенным вариантом гена *MYBP3* (rs727503195, с.1790G>A, p.Arg597Gln), который демонстрирует значимую гетерогенность клинко-морфологических характеристик КМП, связанной с вариантами гена *MYBP3* (рис. 1).

Описание клинического случая

Информация о пациенте-пробанде

Пробанд 51 года, нормостенического телосложения, рост 188 см, вес 87 кг, индекс массы тела (ИМТ) 24,6 кг/м². В октябре 2006 г. (33 года) при плановой регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) впервые были выявлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ).

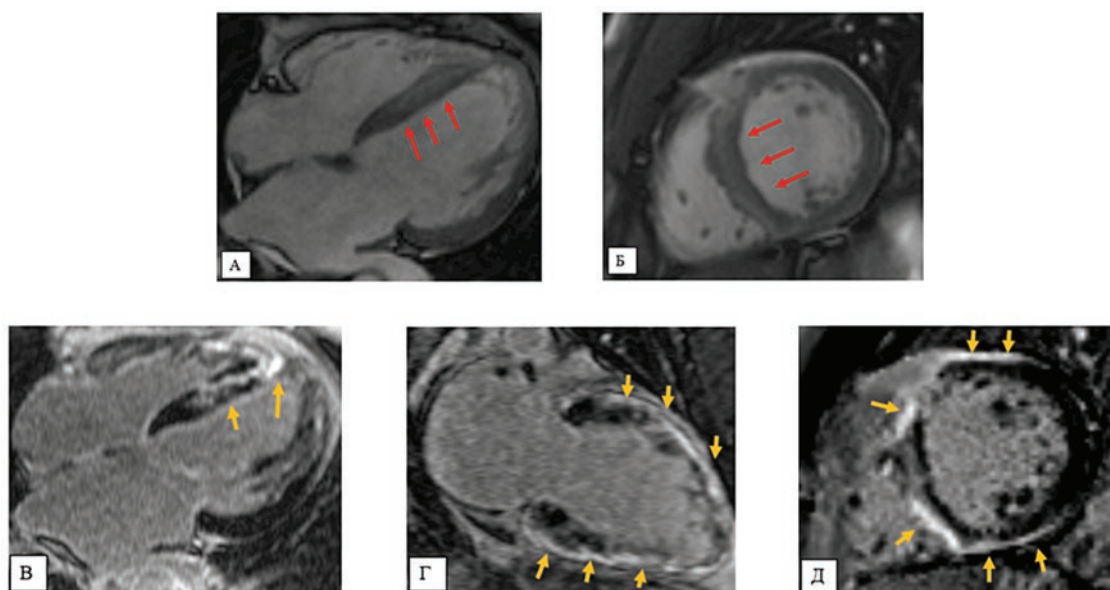
С осени 2017 г. (44 года) пациент отметил появление давящей боли в области сердца и одышки при умеренной физической нагрузке, в связи с чем в декабре 2017 г. впервые госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России (НМИЦ ТПМ). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) верифицированы значительная асимметричная гипертрофия миокарда обоих желудочков без обструкции полостей и выносящих трактов (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 1,6 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,4 см, индекс массы миокарда ЛЖ 180 г/м², толщина передней стенки правого желудочка (ПЖ) 0,7 см), умеренная дилатация ЛЖ (конечно-диастолический размер (КДР) 5,8 см, конечно-диастолический объем (КДО) 175 мл), расширение предсердий (передне-задний размер (ПЗР) левого предсердия (ЛП) 5,3 см, объем ЛП 150 мл, объем правого предсердия (ПП) 105 мл), снижение систолической функции ЛЖ (фракция выброса (ФВ) 46%), диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ III типа (рестрикция). Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием, по результатам которой также обнаружены некомпактность и выраженное субэпикардially-интрамиокардиальное контрастирование миокарда обоих желудочков, которое расценено как первичные фиброзные изменения неишемического генеза (рис. 2). На ЭКГ впервые зафиксирована атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени. В анализах крови



Номер	Вариант гена MYBPC3	Вариант гена DSP	Фенотип
I.1	Нет данных	Нет данных	Смерть в 62 года (причина неизвестна)
I.2	Нет данных	Нет данных	Смерть в 75 лет (причина неизвестна)
II.1	Нет данных	Нет данных	Клинически здоров
II.2	+	–	Необструктивная ГКМП, выраженный фиброз ЛЖ, дилатация предсердий, ДД ЛЖ II типа, АВ-узловая реципрокная тахикардия
II.3	Нет данных	Нет данных	Внезапная смерть в 51 год
III.1	Нет данных	Нет данных	Клинически здоров
III.2	+	–	Необструктивная ГКМП, выраженный фиброз ЛЖ, дилатация левых отделов сердца, ДД ЛЖ II типа, пароксизмальная ФП, неустойчивая желудочковая тахикардия, АВ-блокада I степени
III.3	Нет данных	Нет данных	Клинически здоров
III.4	+	+	Бивентрикулярная необструктивная ГКМП, некомпактный миокард и выраженный фиброз, дилатация всех камер сердца, сниженная ФВ ЛЖ, ДД ЛЖ III типа, пароксизмальная ФП, полная блокада ЛНПГ, АВ-блокада I степени, ВСС в 51 год
III.5	–	–	Клинически здорова
IV.1	+	–	Незначительные утолщение стенок ЛЖ, расширение левых отделов сердца; спортсмен
IV.2	+	–	Клинически здорова
IV.3	–	–	Клинически здорова
IV.4	+	–	Клинически здоров
IV.5	+	–	Клинически здоров

АВ — атриовентрикулярный, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДД — диастолическая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, DSP — desmoplakin (ген, кодирующий десмоплакин), MYBPC3 — cardiac myosin-binding protein C (ген, кодирующий сердечный миозин-связывающий белок C)

Рисунок 1. Родословная семьи.



А, Б — кино-режим, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Б** — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ; **В-Д** — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда: **В** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Г** — длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция, **Д** — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ.

Дилатация камер сердца со снижением сократимости миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ ~31%). Гипокинез МЖП. Гипертрофия миокарда ЛЖ с максимальной толщиной миокарда базальных и средних сегментов МЖП до 1,5 см. Повышенная трабекулярность апикальной области желудочков. Выраженное контрастирование неишемического генеза МЖП со стороны ПЖ с переходом на его миокард в области верхушки, выносящего тракта и на трабекулы модераторного пучка, крепящиеся к МЖП. Зона контрастирования распространяется субэпикардиально-интрамиокардиально циркулярно на миокард передней и нижней стенок ЛЖ, а также на область его верхушки. Красными стрелками указаны гипертрофированные сегменты МЖП. Оранжевыми стрелками указаны зоны контрастирования.

ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса

Рисунок 2. МРТ сердца пробанда

наблюдалось повышение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 969 пг/мл. Проведена коронароангиография, по данным которой гемодинамически значимое поражение коронарных артерий отсутствовало. По результатам секвенирования «нового поколения» с использованием таргетной панели выявлены два варианта в гетерозиготном состоянии: вероятно патогенный вариант гена *MYBPC3* (rs727503195, chr11:47341991 (GRCh38), NM_000256.3:c.1790G>A, NP_000247.2:p.Arg597Gln) и редкий вариант гена *DSP* с неизвестным клиническим значением, который может быть модификатором заболевания (rs200473206, chr6:7555825 (GRCh38), NM_004415.2:c.273+5G>A). Оба варианта подтверждены секвенированием по Сэнгеру. Подробное описание молекулярно-генетического исследования было приведено ранее [15]. Таким образом, на основании выполненных обследований установлен диагноз "генетически детерминированная бивентрикулярная КМП: смешанный фенотип". Больной выпи-

сан, назначена терапия периндоприлом 2,5 мг/сут., бисопрололом 2,5 мг/сут. и торасемидом 2,5 мг/сут.

В августе 2021 г. (48 лет) развился приступ учащенного неритмичного сердцебиения. Пациент был госпитализирован в стационар, где на ЭКГ впервые зарегистрирован пароксизм тахисистолической фибрилляции предсердий (ФП) в сочетании с полной блокадой ЛНПГ. Проводилось внутривенное введение амиодарона 300 мг без восстановления синусового ритма. В сентябре 2021 г. вновь поступил в НМИЦ ТПМ, где выполнена электрическая кардиоверсия на фоне приема амиодарона по «насыщающей» схеме. В анализах крови наблюдалось повышение уровня NT-proBNP до 3064 пг/мл. По данным ЭхоКГ в динамике обнаружены расширение всех отделов сердца (КДР ЛЖ 6,2 см, КДО ЛЖ 230 мл, ПЗР ПЖ 3,7 см, ПЗР ЛП 6,0 см, объем ЛП 220 мл, объем ПП 130 мл), снижение глобальной сократимости ЛЖ (ФВ 36%), митральная регургитация 2 степени и признаки легочной гипертензии (ЛГ) (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 45 мм рт.ст.). Выписан

с назначениями: ривароксабан 20 мг/сут., амиодарон 200 мг/сут., бисопролол 1,25 мг/сут., валсартан/сакубитрил 100 мг/сут. с титрацией дозы до 400 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут. и торасемид 5 мг/сут. с последующим увеличением дозы до 10 мг/сут.

Несмотря на регулярный прием препаратов, стойкое сохранение синусового ритма и относительно стабильное самочувствие пациента, в октябре 2023 г. (50 лет) сохранялось значимое повышение уровня NT-proBNP в крови до 1907 пг/мл, по данным ЭхоКГ — снижение ФВ ЛЖ до 37% и увеличение СДЛА до 45 мм рт.ст., также отмечалось прогрессирующее расширение ЛЖ (КДР 7,0 см, КДО 265 мл).

В мае 2024 г. (51 год) наблюдался повторный пароксизм ФП, купированный электроимпульсной терапией в НМИЦ ТПМ в июле 2024 г. По результатам ЭхоКГ были зафиксированы ухудшение систолической функции ЛЖ (ФВ 26%), усугубление дилатации ЛЖ с его сферизацией (КДР 7,6 см, КДО 296 мл), уменьшение выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ (толщина МЖП 1,1 см, толщина задней стенки 1,0 см, индекс массы миокарда 150 г/м²) и прогрессирование ЛГ (СДЛА 62 мм рт.ст.). Выписан на терапии: варфарин 3,75 мг/сут., амиодарон 200 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут., валсартан/сакубитрил 400 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут. и фуросемид 20 мг/сут. Также при выписке рекомендована имплантация устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибрилляции, учитывая, в частности, сохранение полной блокады ЛНПГ при синусовом ритме.

В августе 2024 г. был верифицирован амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, по причине которого препарат отменен. В ноябре 2024 г. у пациента зарегистрирована внезапная сердечная смерть (ВСС).

Фенотипический семейный скрининг

Мать пробанда 80 лет, гиперстенического телосложения, рост 164 см, вес 80 кг, ИМТ 29,7 кг/м². С 1964 г. (19 лет) начала отмечать приступы учащенного ритмичного сердцебиения длительностью до нескольких часов. В связи с увеличением частоты пароксизмов, в январе 2009 г. (64 года) была госпитализирована в стационар, где в ходе электрофизиологического исследования сердца индуцирована типичная АВ-узловая реципрокная тахикардия (slow-fast). Проведена радиочастотная абляция медленных путей АВ-соединения.

Приблизительно с 2010 г. (65 лет) пациентку стала беспокоить одышка при умеренной физической нагрузке.

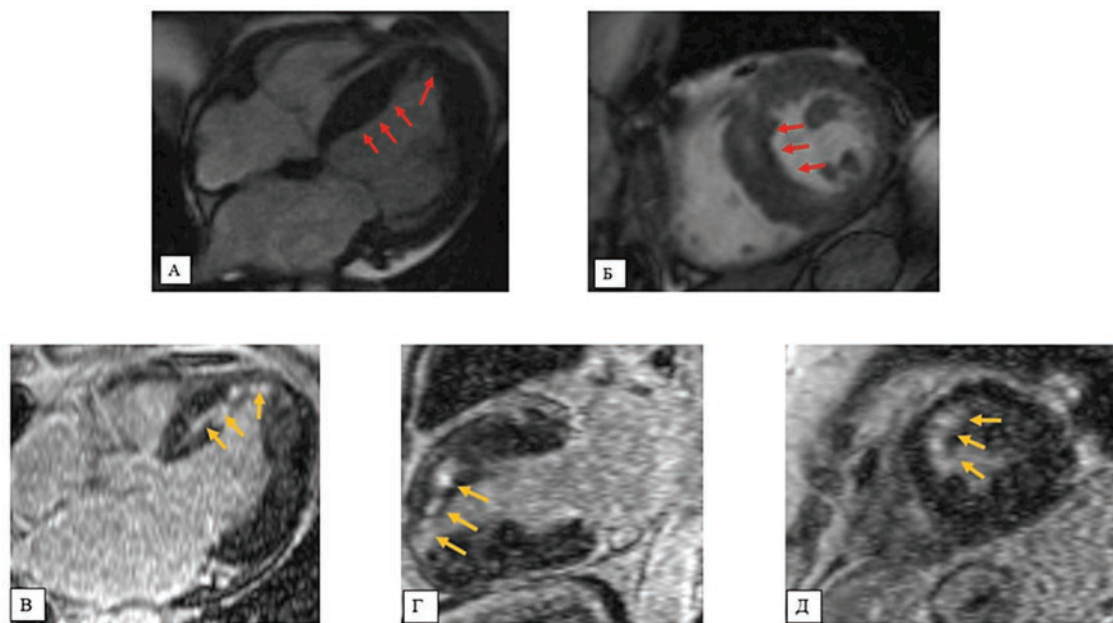
В июле 2019 г. (74 года) возникла интенсивная давящая боль за грудиной с иррадиацией в левую руку, сопровождавшаяся синкопальным состоянием. Бригадой скорой медицинской помощи на ЭКГ зарегистрирована элевация сегмента ST в отведениях V1-V3 до 0,3 мВ. В госпитальных условиях выпол-

нена коронароангиография, по результатам которой верифицирован стеноз до 75% в проксимальной части передней межжелудочковой артерии. Проведены ангиопластика и стентирование в зоне поражения. В анализах крови наблюдалось значимое повышение уровня тропонина I, NT-proBNP до 961 пг/мл, общего холестерина до 7,8 ммоль/л и холестерина липопротеинов низкой плотности до 4,9 ммоль/л. По данным ЭхоКГ обнаружены гипокинез миокарда переднеперегородочной области ЛЖ, а также асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с преимущественным утолщением апикальных сегментов (толщина МЖП 1,6 см, толщина задней стенки 1,4 см, индекс массы миокарда 160 г/м²), дилатация ЛП (ПЗР 5,0 см, объем 120 мл) и ДД ЛЖ I типа (нарушенная релаксация) при сохраненной глобальной сократимости ЛЖ (ФВ 56%) и отсутствии расширения его полости. Пациентка выписана с диагнозом «ишемическая болезнь сердца: острый инфаркт миокарда, необструктивная гипертрофическая КМП (ГКМП)» на терапии: бисопролол 5 мг/сут., лизиноприл 20 мг/сут., ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. (прием в течение 1 года) и розувастатин 40 мг/сут.

В декабре 2021 г. (76 лет) по результатам ЭхоКГ в динамике зафиксированы прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ (толщина МЖП 1,9 см, толщина задней стенки 1,8 см, индекс массы миокарда 180 г/м²), дилатация предсердий (ПЗР ЛП 5,3 см, объем ЛП 145 мл, объем ПП 90 мл), усугубление ДД ЛЖ до II типа (псевдонормализация), митральная регургитация 2 степени и признаки ЛГ (СДЛА 45 мм рт.ст.). Была выполнена МРТ сердца с гадолинием, по данным которой также описаны крупные интрамиокардиальные участки заместительного фиброза в миокарде переднеперегородочных сегментов и верхушки ЛЖ (рис. 3). К лечению добавлены спиронолактон 25 мг/сут. и торасемид 5 мг/сут. До настоящего момента самочувствие пациентки остается стабильным.

Сестра пробанда 55 лет, гиперстенического телосложения, рост 170 см, вес 111 кг, ИМТ 38,4 кг/м². В январе 2010 г. (40 лет) при плановой регистрации ЭКГ впервые были выявлены АВ-блокада I степени и нарушения реполяризации миокарда (элевация сегмента ST в отведениях I, aVL, V1-V3 до 0,1 мВ, коснисходящая депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 0,05 мВ, слабоотрицательный зубец T в отведениях I, aVL).

В марте 2022 г. (52 года) развился приступ учащенного неритмичного сердцебиения, сопровождавшийся чувством тяжести в груди. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи. На ЭКГ впервые зарегистрирован пароксизм тахисистолической ФП; ранее описанные изменения реполяризации миокарда расценены как остро возникшие, по причине чего пациентка госпитализирована в стационар с предварительным диагнозом «острый коронарный синдром». Синусовый ритм был восстановлен на фоне внутри-



А, Б — кино-режим, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Б** — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ; **В-Д** — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда: **В** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Г** — длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция, **Д** — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ.

Асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с максимальной толщиной миокарда базальных и средних сегментов МЖП до 1,7-1,9 см. Гипертрофия апикальных сегментов всех стенок ЛЖ до 1,0-1,2 см. Глобальная сократимость ЛЖ не снижена (ФВ ЛЖ 79%). Нарушений сегментарной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. В миокарде всех переднеперегородочных сегментов, а также в области верхушки ЛЖ визуализируются крупные интрамиокардиальные участки контрастирования. Красными стрелками указаны гипертрофированные сегменты МЖП и апикальной области ЛЖ. Оранжевыми стрелками указаны зоны контрастирования.

ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса

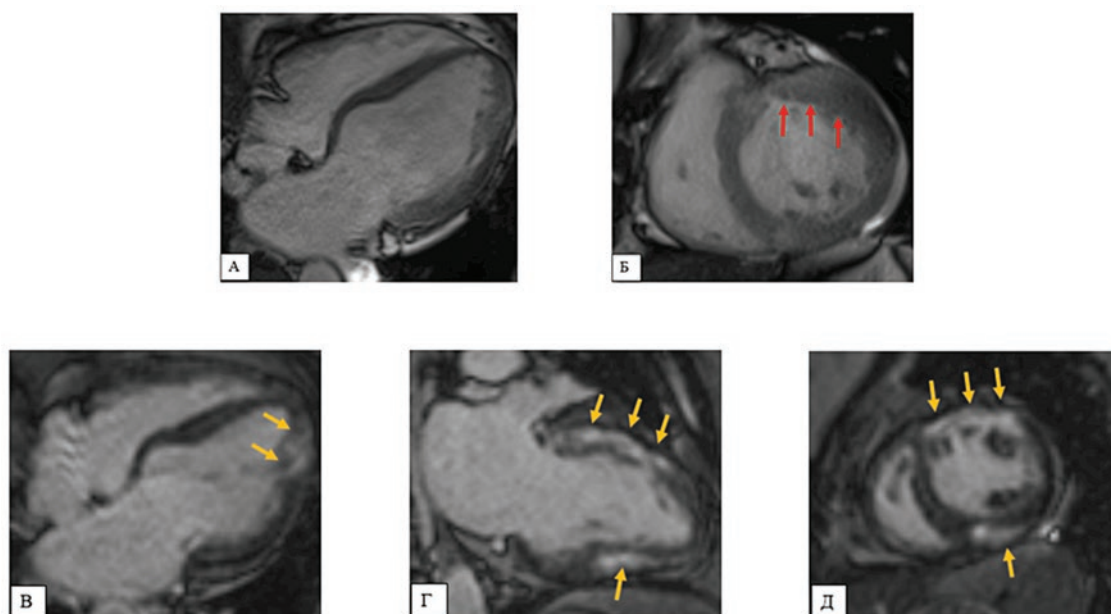
Рисунок 3. МРТ сердца матери пробанда

венного введения амиодарона 300 мг. Проведена коронароангиография, по результатам которой гемодинамически значимое поражение коронарных артерий отсутствовало. В анализах крови наблюдалось незначительное повышение уровня тропонина I, NT-proBNP до 431 пг/мл. По данным ЭхоКГ верифицированы зоны гипокинеза миокарда передней и нижней стенок ЛЖ и МЖП, утолщение стенок ЛЖ (толщина МЖП 1,1 см, толщина задней стенки 1,0 см, индекс массы миокарда 89 г/м²), расширение ЛП (ПЗР 4,3 см, объем 85 мл) и ДД ЛЖ II типа (псевдонормализация) при сохраненной систолической функции ЛЖ (ФВ 55%) и отсутствии дилатации его полости. По результатам суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру зафиксирована 1 пробежка желудочковой тахикардии из 3 комплексов с частотой сокращений желудочков 105 уд/мин. Выписана с назначениями: бисопролол 2,5 мг/сут., эналаприл 2,5 мг/сут., эплеренон 25 мг/сут., дабигатран 300 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. (прием в течение 1 года) и розувастатин 40 мг/сут.

В ноябре 2024 г. (54 года) выполнена ЭхоКГ в динамике, которая позволила обнаружить дальнейшее

расширение ЛП (ПЗР 5,0 см, объем 105 мл) и дилатацию ЛЖ (КДР 5,6 см, КДО 154 мл). По данным МРТ сердца с гадолинием также были выявлены асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ (максимальная толщина миокарда базального переднего сегмента 1,5 см, толщина миокарда других сегментов до 1,1 см, индекс массы миокарда 74 г/м²) и распространенный крупноочаговый субэпикардиально-интрамиокардиальный фиброз ЛЖ некоронарогенной природы (около 20% массы миокарда ЛЖ); рубцовое поражение миокарда в рамках постинфарктного кардиосклероза описано не было (рис. 4). Таким образом, установлен диагноз «КМП: смешанный фенотип», к терапии добавлены дапаглифлозин 10 мг/сут. и торасемид 2,5 мг/сут. Состояние пациентки остается удовлетворительным.

Племянник пробанда 29 лет, нормостенического телосложения, рост 197 см, вес 95 кг, ИМТ 24,5 кг/м². Жалоб не предъявлял. Обследован в апреле 2025 г. (29 лет), в частности, проведена ЭхоКГ, по результатам которой верифицированы незначительное расширение левых камер сердца (КДР ЛЖ 5,6 см, КДО



А, Б — кино-режим, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Б** — короткая ось на уровне базальных сегментов ЛЖ; (**В-Д**) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда: **В** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Г** — длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция, **Д** — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ.

Умеренная асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с максимальной толщиной базального сегмента передней стенки до 1,5 см, остальные стенки толщиной до 1,1 см. Индексированная масса миокарда ЛЖ 74 г/м². Глобальная сократимость ЛЖ не снижена (ФВ ЛЖ 57%). Нарушений сегментарной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. ЛП расширено до 5,6×6,5 см. Распространенное крупноочаговое субэпикардально-интрамиокардиальное контрастирование базальных и средних сегментов нижней и передней стенок ЛЖ с распространением на перегородочные сегменты, а также апикальных сегментов нижней и боковой стенок ЛЖ. Красными стрелками указан гипертрофированный базальный сегмент передней стенки ЛЖ. Оранжевыми стрелками указаны зоны контрастирования.

ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса

Рисунок 4. МРТ сердца сестры пробанда

ЛЖ 172 мл, ПЗР ЛП 4,2 см, объем ЛП 80 мл) и утолщение стенок ЛЖ (толщина МЖП 1,1 см, толщина задней стенки 1,1 см, индекс массы миокарда 85 г/м²). На ЭКГ впервые зафиксирована АВ-блокада I степени. Учитывая регулярные занятия спортом (футбол), пациенту рекомендовано ограничить физическую нагрузку с последующим динамическим наблюдением.

В рамках семейного скрининга комплексное кардиологическое обследование было выполнено детям пробанда (дочь 29 лет, два сына — однояйцевых близнеца 24 лет) и племяннице пробанда 22 лет — по данным ЭхоКГ, ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру клинически значимой патологии не обнаружено.

Также известно, что дядя пробанда по материнской линии внезапно скончался в возрасте 51 года.

Генетический семейный скрининг

Всем обследованным родственникам пробанда проведено секвенирование по Сэнгеру для под-

тверждения двух вариантов, выявленных у пробанда. Вероятно патогенный вариант гена *MYBPC3* (rs727503195, с.1790G>A, p.Arg597Gln) обнаружен у матери, сестры, сыновей и племянников пробанда. Вариант гена *DSP* (rs200473206, с.273+5G>A) с неизвестным клиническим значением у родственников верифицирован не был.

Обсуждение

В настоящее время стало очевидно, что *MYBPC3*-ассоциированная КМП характеризуется значимой фенотипической гетерогенностью, которая выражается в обширном спектре клинических проявлений: от отсутствия структурной и функциональной патологии миокарда и малосимптомного фенотипа до тяжелого течения болезни с ранней манифестацией, прогрессирующей сердечной недостаточностью, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца и ВСС

[3, 5, 8, 13, 14, 16, 17]. При этом значительная вариативность пенетрантности и экспрессивности заболевания отмечается не только у пациентов с разными вариантами гена *MYBPC3*, но и у кровных родственников, имеющих один и тот же патогенный или вероятно патогенный вариант, что находит отражение и в представленном клиническом наблюдении [3, 14, 16, 17]. Аналогично в систематическом обзоре В. J. Maron и соавт. был описан случай семьи с гипертрофическим фенотипом и вариантом гена *MYBPC3*: отцу 62 лет выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора в 58 лет по причине наличия верхушечной аневризмы ЛЖ; у сына 37 лет отмечалась симптомная обструкция выносящего тракта ЛЖ, в связи с чем в 33 года проведена септальная миоэктомия; старшей дочери 33 лет имплантирован кардиовертер-дефибриллятор в 25 лет по поводу выраженной гипертрофии миокарда (>3,0 см) с шоковой терапией в 31 год; младшая дочь 29 лет была клинически здорова («генотип+/фенотип-») [16].

Исходя из того, что пациенты, которые имеют аналогичные варианты гена *MYBPC3*, отличаются выраженной гетерогенностью клинико-морфологических проявлений, характеристики фенотипа, вероятно, зависят от сложного взаимодействия различных детерминант. Вариант гена *MYBPC3* бесспорно выступает как ключевое условие и основа для развития КМП, но, несмотря на это, на особенности течения и прогноза болезни могут оказывать влияние иные аспекты, такие как генетический фон, то есть наличие вариантов других генов, эпигенетические причины, в частности, факторы окружающей среды и неизвестные до настоящего времени модификаторы [3, 17]. Так, в описанном наблюдении пробанд, помимо варианта гена *MYBPC3* (rs727503195, с.1790G>A, p.Arg597Gln), имел редкий вариант гена *DSP* (rs200473206, с.273+5G>A) с неизвестным клиническим значением, который потенциально мог влиять на фенотип заболевания.

В подавляющем большинстве случаев для КМП, ассоциированной с вариантами гена *MYBPC3*, типичен неблагоприятный прогноз, однако можно выделить факторы, определяющие более тяжелое течение болезни [3, 8]. В первую очередь к таковым маркерам фенотипа относится возраст пациентов, поскольку варианты гена *MYBPC3* связаны с преимущественно поздним дебютом КМП [3, 8, 17]. Представленный случай также подчеркивает описанную ранее особенность: мать пробанда имела клиническую манифестацию в старшем возрасте, тогда как сыновья и племянница пробанда молодого возраста остаются бессимптомными, и у них отсутствует структурно-функциональная патология миокарда. Тем временем у племянника пробанда обнаружены лишь незначительные утолщение стенок ЛЖ и расширение левых камер сердца, которые могут отражать не только начальные стадии болезни, но и фиксироваться вследствие регулярных спортивных тренировок и требуют динамического наблюдения.

Другим модификатором фенотипа является гендерная специфика *MYBPC3*-ассоциированной КМП. Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что более высокая пенетрантность, ранний дебют симптоматики и неблагоприятные клинические исходы регистрируются у пациентов мужского пола [3, 14, 17-19]. Это было продемонстрировано в исследовании М. Fabiani и соавт., где участвовали 1108 пациентов с ГКМП и вариантами гена *MYBPC3*. В изучаемой когорте заболевание чаще дебютировало в молодом возрасте у мужчин, также они отличались более выраженной пенетрантностью и худшими исходами болезни [19]. Это находит отражение и в представленном клиническом наблюдении, где у пробанда мужского пола отмечалась манифестация в сравнительно раннем возрасте, были выявлены вовлечение обоих желудочков со значительным фиброзом миокарда, резкое ухудшение как систолической, так и диастолической функции желудочков и значимые нарушения ритма и проводимости с наступлением ВСС в 51 год. В свою очередь, мать пробанда в возрасте 80 лет имеет малосимптомный фенотип, для сестры пробанда также характерен относительно удовлетворительный клинический статус.

Преобладающим морфологическим выражением патогенных и вероятно патогенных вариантов гена *MYBPC3* выступает ГКМП [3-6, 8-10, 16, 17, 20, 21]. Однако, принимая во внимание гетерогенность проявлений, аналогичные варианты гена *MYBPC3* описаны и при других видах ремоделирования миокарда. Так, согласно данным литературы, варианты гена *MYBPC3* наблюдаются при дилатационной КМП с частотой от <1% до 2% случаев [11]. Вместе с тем нельзя исключить, что дилатационный паттерн может являться не только независимым видом ремоделирования при вариантах гена *MYBPC3*, но и отражать один из этапов клинического континуума заболевания, когда первично развивается гипертрофия миокарда, а далее сердце становится гипокинетическим и затем дилатированным вследствие гибели кардиомиоцитов и заместительного фиброза [17]. Наряду с этим, с меньшей вероятностью варианты гена *MYBPC3* могут быть обнаружены при рестриктивной КМП, а также синдроме некомпактного миокарда ЛЖ, который характеризуется значимой генетической вариативностью [3, 11, 13]. В описанном клиническом наблюдении у пробанда был выявлен смешанный фенотип в виде гипертрофического типа ремоделирования, синдрома некомпактного миокарда и расширения всех камер сердца. У матери пробанда верифицирована изолированная ГКМП с особым вовлечением апикальных сегментов, а сестра пробанда имеет сочетание гипертрофического фенотипа и дилатации левых отделов сердца, что наглядно демонстрирует гетерогенность морфологических проявлений *MYBPC3*-ассоциированной КМП.

Заключение

Несмотря на большой научный интерес и значительное количество выполненных исследований, имеющиеся в настоящий момент данные не позволяют в полной мере объяснить столь высокую вариабельность фенотипа MYBPC3-связанной КМП. Неоднозначность стратификации риска и определения прогноза, затруднения при выборе тактики ведения таких пациентов существенно ухудшают качество оказываемой медицинской помощи. В совокупности это формирует потребность в дальнейших исследованиях с целью установить более четкую корреляцию между генотипом и фенотипом заболевания.

References / Литература

1. Wang Y, Jia H, Song J. Accurate Classification of Non-ischemic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(10):1299-317. DOI:10.1007/s11886-023-01944-0.
2. Myasnikov RP, Kuzina NN, Nefedova DA, et al. Desmoplakin and features of desmoplakin cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5648 (In Russ.) [Мясников Р.П., Кузина Н.Н., Нефедова Д.А. и др. Десмоплакин и особенности течения десмоплакиновой кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5648]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5648.
3. Tudurachi BS, Zăvoi A, Leonte A, et al. An Update on MYBPC3 Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10510. DOI:10.3390/ijms241310510.
4. Helms AS, Thompson AD, Glazier AA, et al. Spatial and Functional Distribution of MYBPC3 Pathogenic Variants and Clinical Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(5):396-405. DOI:10.1161/CIRCGEN.120.002929.
5. Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin. *Sci Transl Med*. 2019;11(476):eaat1199. DOI:10.1126/scitranslmed.aat1199.
6. Helms AS, Tang VT, O'Leary TS, et al. Effects of MYBPC3 loss-of-function mutations preceding hypertrophic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 2020;5(2):e133782. DOI:10.1172/jci.insight.133782.
7. Zou X, Ouyang H, Lin F, et al. MYBPC3 deficiency in cardiac fibroblasts drives their activation and contributes to fibrosis. *Cell Death Dis*. 2022;13(11):948. DOI:10.1038/s41419-022-05403-6.
8. Ananthamohan K, Stelzer JE, Sadayappan S. Hypertrophic cardiomyopathy in MYBPC3 carriers in aging. *J Cardiovasc Aging*. 2024;4(1):9. DOI:10.20517/jca.2023.29.
9. Marian AJ. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2021;128(10):1533-53. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318346.
10. Velicki L, Jakovljevic DG, Preveden A, et al. Genetic determinants of clinical phenotype in hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):516. DOI:10.1186/s12872-020-01807-4.
11. Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(1):7-19. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033.
12. Sheridan C. Genetic medicines aim straight for the heart. *Nat Biotechnol*. 2023;41(4):435-7. DOI:10.1038/s41587-023-01745-4.
13. Myasnikov RP, Kulikova AV, Meshkov AN, et al. The combination of left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy in one family with a pathogenic variant in the MYBPC3 gene (rs397516037). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4115 (In Russ.) [Мясников Р.П., Куликова О.В., Мешков А.Н. и др. Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии в одной семье с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене MYBPC3 (rs397516037). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4115]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4115.
14. Vodnjov N, Maver A, Teran N, et al. Clinical Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Proband with the Founder Variant c.913_914del in MYBPC3: A Slovenian Cohort Study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2025;18(1):110-20. DOI:10.1007/s12265-024-10551-5.
15. Meshkov AN, Myasnikov RP, Kiseleva AV, et al. Genetic landscape in Russian patients with familial left ventricular noncompaction. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1205787. DOI:10.3389/fcvm.2023.1205787.
16. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):372-89. DOI:10.1016/j.jacc.2021.12.002.
17. Nefedova DA, Myasnikov RP, Kulikova OV, et al. MYBPC3-associated cardiomyopathy: features of the course and prospects for specific therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4257 (In Russ.) [Нефедова Д.А., Мясников Р.П., Куликова О.В. и др. MYBPC3-ассоциированная кардиомиопатия: особенности течения и перспективы специфической терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4257]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4257.
18. Adalsteinsdottir B, Burke M, Maron BJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in myosin-binding protein C (MYBPC3) Icelandic founder mutation carriers. *Open Heart*. 2020;7(1):e001220. DOI:10.1136/openhrt-2019-001220.
19. Fabiani M, Micolonghi C, Caroselli S, et al. MYBPC3 c.2309-2A>G: exploring a founder variant in Italian hypertrophic cardiomyopathy patients. *Eur J Hum Genet*. 2025. DOI:10.1038/s41431-025-01873-2.
20. Glazier AA, Thompson A, Day SM. Allelic imbalance and haploinsufficiency in MYBPC3-linked hypertrophic cardiomyopathy. *Pflugers Arch*. 2019;471(5):781-93. DOI:10.1007/s00424-018-2226-9.
21. Carrier L. Targeting the population for gene therapy with MYBPC3. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;150:101-8. DOI:10.1016/j.jmcc.2020.10.003.

Сведения об Авторах/About the Authors

Нефедова Дарья Антоновна [Darya A. Nefedova]
eLibrary SPIN 5997-4157, ORCID 0009-0000-3777-143X
Мясников Роман Петрович [Roman P. Myasnikov]
eLibrary SPIN 3154-4652, ORCID 0000-0002-9024-5364
Куликова Ольга Викторовна [Olga V. Kulikova]
eLibrary SPIN 3531-7321, ORCID 0000-0002-3138-054X
Киселева Анна Витальевна [Anna V. Kiseleva]
eLibrary SPIN 5041-5222, ORCID 0000-0003-4765-8021

Мешков Алексей Николаевич [Alexey N. Meshkov]
eLibrary SPIN 6340-5187, ORCID 0000-0001-5989-6233
Гагарина (Рыжкова) Евгения Викторовна [Evgenia V. Ryzhkova]
eLibrary SPIN 8950-7148, ORCID 0000-0003-3629-0591
Мершина Елена Александровна [Elena A. Merzhina]
eLibrary SPIN 6897-9641, ORCID 0000-0002-1266-4926
Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Информированное согласие. У всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Отношения и Деятельность. Статья выполнена в рамках государственного задания «Разработка модели предсказания пенетрантности и экспрессивности причинных вариантов наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы».

Relationships and Activities. State assignment "Development of a model for predicting the penetrance and expressivity of causal variants of hereditary monogenic diseases of the cardiovascular system".