



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-35-40>
УДК 616.12-007.61-07-08

Гипертрофическая кардиомиопатия: современный взгляд на вопросы диагностики и ведения пациентов (обзор)

Е.А. Захарьян, Г.М. Салиева, И.Е. Терзедман

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, 295051, Российская Федерация, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, 5/7

Аннотация

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой генетически детерминированное заболевание с высокой распространенностью и манифестацией в возрасте 30–40 лет. В настоящее время наиболее эффективными методами лечения являются расширенная миоэктомия и септальная миоэктомия по Morrow. Однако наличие частых послеоперационных осложнений и ограничений к применению данных методов у некоторых групп пациентов является причиной для усовершенствования имеющихся способов лечения, а также поиска новых фармакологических подходов. Одним из наиболее перспективных направлений консервативной терапии представляется изучение специфического низкомолекулярного аллостерического ингибитора миозин-аденозинтрифосфатазы (мавакамтена). Клинические исследования эффективности и безопасности этого препарата продолжаются по сей день, и при успешном их завершении он может быть включен в протокол фармакотерапии ГКМП.

Ключевые слова:	гипертрофическая кардиомиопатия, септальная миоэктомия, расширенная миоэктомия, спиртовая септальная абляция, мавакамтен.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленной материалах или методах.
Для цитирования:	Захарьян Е.А., Салиева Г.М., Терзедман И.Е. Гипертрофическая кардиомиопатия: современный взгляд на вопросы диагностики и ведения пациентов (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):35–40. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-35-40 .

Hypertrophic cardiomyopathy: A modern view on the diagnosis and management of patients (review)

Elena A. Zakharyan, Gyuzel M. Salieva, Irina E. Terzeman

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky, 5/7, Lenin blvd., Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetically determined disease with a high prevalence and manifestation at the age of 30–40 years. Currently available most effective treatments are extended myectomy and Morrow septal myectomy. However, the frequent occurrence of postoperative complications and restrictions to the use of these methods in certain groups of patients provides rationale for the improvement of the existing treatment methods and search for new pharmacological approaches. One of the most promising areas of conservative therapy is the study of a specific small-molecule allosteric inhibitor of myosin-adenosine triphosphatase (mavacamten). Clinical studies of the efficacy and safety of this drug continue to this day, and if they are successfully completed, the drug may be included in the pharmacotherapy protocol for HCM.

Терзедман Ирина Евгеньевна, e-mail: irinaterzeman.it1998@gmail.com.

Keywords:	hypertrophic cardiomyopathy, septal myectomy, extended myectomy, alcohol-based septal ablation, mavacamten.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Zakharyan E.A., Salieva G.M., Terzeman I.E. Hypertrophic cardiomyopathy: A modern view on the diagnosis and management of patients (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):35–40. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-35-40 .

Введение

Вопрос изучения кардиомиопатий и их положения в структуре сердечно-сосудистых заболеваний до настоящего времени остается открытым. Это объясняется ростом количества пациентов с различными формами кардиомиопатий, отсутствием патогномичных признаков заболевания, а также существенным неблагоприятным влиянием патологии на качество жизни больных людей [1]. За последние годы количество информации об этиологии, особенностях патогенеза, клинической картины, диагностики и методах лечения данного заболевания стремительно увеличивалось, что привело к необходимости постоянного усовершенствования и обновления существующих классификаций и понятий. Однако продолжение всестороннего изучения, поиск и внедрение новых методов ранней диагностики, а также эффективной терапии кардиомиопатий, направленной не только на симптоматическое, но и на патогенетическое звено заболевания, по-прежнему представляет значительный теоретический и практический интерес.

Наиболее распространенной формой кардиомиопатии является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Данное заболевание распространено повсеместно и может манифестировать в абсолютно любом периоде жизни, при этом средним возрастом установления данного диагноза считают 30–40 лет. Частота встречаемости ГКМП в популяции составляет 1 : 500 [1].

ГКМП относится к группе первичных кардиомиопатий и чаще всего является следствием мутаций в генах, кодирующих белки саркомера. В 1958 г. D. Teare и соавт. определили ГКМП как семейное заболевание миокарда с высоким риском развития внезапной смерти и вариабельной выраженностью клинических симптомов [2, 3]. В 1960 г. A. Hollman и соавт. впервые упомянули генетическую детерминированность заболевания, однако еще более 20 лет этиология ГКМП оставалась до конца не установленной [4]. С развитием молекулярно-генетического анализа ситуация изменилась, и уже в 1989 г. опубликованы результаты исследования большой родственной группы, состоявшей из 96 человек и охватывающей 4 поколения, в ходе которого был обнаружен первый генетический локус (14q1), связанный с возникновением ГКМП [5]. Позже S.D. Solomon и соавт. провели дополнительные исследования на базе той же семьи, что позволило сузить ассоциированную геномную область, ограничив ее локусом 14q11-12,8. Таким образом, была определена потенциальная этиологическая роль аномалии в двух генах, кодирующих тяжелые цепи миозина: *MYH6* и *MYH7* [6]. Позже в 1990 г. были опубликованы результаты наблюдения той же группы ученых, продемонстрировавшие генетическую гетерогенность ГКМП в связи с обнаруже-

нием отклонений в обозначенном локусе только в 2 из 4 пораженных семей, подчеркивая существование альтернативных генетических причин в других локусах [7].

В последующие годы данные о генетических детерминантах ГКМП постепенно накапливались. В течение десятилетия различными исследовательскими группами была установлена роль мутаций в семи дополнительных саркомерных генах, неопровержимо связанных с развитием ГКМП (*MYBPC3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *ACTC1*) [6–15, 17].

Несмотря на то, что дефекты генов, отвечающих за развитие саркомера и ассоциированных белков, являются наиболее частыми причинами ГКМП, 15 других генов, включая гены *RAS*-патии, такие как *PTPN11* и *RAF1*, гены митохондриальных болезней, белков цитоскелета, факторов транскрипции, гликогенных заболеваний (болезнь Данона, Помпе, Фабри) и другие, были классифицированы как влияющие на развитие состояний, при которых может наблюдаться ГКМП [18].

Таким образом, установлены более 20 различных генов и более 1400 мутаций, наиболее часто индуцирующих развитие ГКМП. У большей части пациентов заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, а мутации выявляются в одном из 8 основных генов, кодирующих различные компоненты саркомера и саркомерных белков: *MYH7* (14-я хромосома) – тяжелая цепь β -миозина; *TNNI3* (19-я хромосома) – кардиальный тропонин I; *TNNT2* (1-я хромосома) – кардиальный тропонин T; *ACTC* (15-я хромосома) – а-кардиальный актин; *TPM1* (15-я хромосома) – α -тропомиозин, *MYBPC3* (11-я хромосома) – кардиальный миозинсвязывающий протеин C; *MYL3* (3-я хромосома) – основная легкая цепь миозина; *MYL2* (12-я хромосома) – регуляторная легкая цепь миозина [19].

На сегодняшний день генетическая панель для диагностики ГКМП в специализированных лабораториях включает 118 генов, а установленный положительный результат исследования является стопроцентным подтверждением диагноза. Тем не менее отрицательный результат не исключает возможность наличия заболевания, так как четкая корреляция между генетическим дефектом и соответствующим фенотипом заболевания не установлена. Частота проявлений, распространенность и форма гипертрофии имеют значительную вариабельность даже у лиц с идентичной мутацией [18].

Основой патогенеза ГКМП, связанной с дефектами генов саркомера и саркомерных протеинов, наиболее часто является повышенная чувствительность миофиламентов к ионам кальция, что в свою очередь приводит к нарушению кальциевого гомеостаза на уровне саркомера. В результате сила мышечного сокращения в фазу систолы и энергетическая потребность увеличивается, а

способность к полноценному расслаблению в фазу диастолы уменьшается. Эти процессы приводят к активации программ гипертрофического роста и синтеза эмбриональных форм саркомерных протеинов, что и вызывает развитие морфологических изменений, являющихся основой заболевания [1].

На сегодняшний день одним из наиболее эффективных методов терапии ГКМП по-прежнему остается хирургический. Так, у пациентов с обструктивной формой ГКМП при аорто-желудочковом градиенте давления 50 мм рт. ст. и более, а также с III–IV функциональным классом сердечной недостаточности (NYHA) «золотым стандартом» считают септальную миозэктомию по Morrow [1]. Основной целью данного метода является уменьшение толщины гипертрофированного миокарда, снижение градиента систолического давления и риска возникновения внезапной сердечной смерти. В ходе операции после проведения трансаортального доступа производится резекция основания мышечного массива межжелудочковой перегородки (МЖП). Недостатками трансаортальной миозэктомии являются отсутствие достаточного визуального контроля адекватности иссечения зоны гипертрофии МЖП и высокий риск развития полной атриовентрикулярной (АВ) блокады (до 10%) с необходимостью имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) [20].

В практике активно используется расширенная миозэктомия, которая, помимо резекции гипертрофированного участка МЖП, включает укорочение передней створки митрального клапана в результате создания в ее основании горизонтальной складки и иссечение аномально прикрепленных гипертрофированных папиллярных мышц. Септальная миозэктомия и расширенная миозэктомия рекомендованы при гипертрофии субаортального, среднежелудочкового и апикального отделов МЖП [1].

При увеличении градиента давления в выходном тракте левого желудочка и на уровне сердечной части его полости возможно расширение миозэктомии до середины полости левого желудочка и вокруг папиллярных мышц, но данные о долгосрочном эффекте такого подхода отсутствуют. В таком случае иногда используются комбинированные трансапикальный и трансаортальный или правожелудочковый и трансаортальный доступы [1, 21]. У пациентов молодого возраста со среднежелудочковой обструктивной ГКМП при условии отсутствия явных аномалий митрального клапана в качестве снижения риска развития АВ-блокады рекомендуется использовать трансвентрикулярный и транспредсердный доступы [22].

Однако у некоторых пациентов присутствуют такие относительные или абсолютные противопоказания к проведению хирургического вмешательства, как пожилой возраст или кардиохирургические операции в анамнезе. В качестве альтернативы миозэктомии в 90-х годах была предложена методика чрескожной спиртовой септальной абляции (ССА). Показаниями к процедуре являются градиент давления на уровне выносящего отдела левого желудочка (ВОЛЖ) 30–50 мм рт. ст. в покое или более 50–60 мм рт. ст. при нагрузке, а также наличие симптомов, существенно снижающих качество жизни пациентов и рефрактерных к оптимальной медикаментозной терапии [23]. Данный метод заключается в введении в септальную ветвь передней нисходящей коронарной артерии 13 мл 96% этилового спирта с развитием относительно ограниченного, управляемого инфаркта миокарда МЖП. Для увеличения частоты успешных процедур

и снижения размера инфаркта проводится контрастная эхокардиография миокарда, с помощью которой определяют выбор целевой септальной артерии. В качестве альтернативной навигации можно использовать снижение градиента давления в ВОЛЖ при временной окклюзии септальной ветви баллоном. В начале проведения ССА пациенту устанавливается временный кардиостимулятор, который удаляется через 24–48 ч в случае отсутствия АВ-блокады. Основными противопоказаниями к проведению являются толщина МЖП менее 16 мм, неблагоприятная анатомия для ССА и сопутствующая патология митрального клапана, требующая хирургического вмешательства. Самым частым осложнением ССА является развитие полной АВ-блокады, которая требует имплантации постоянного кардиостимулятора, но использование контрастной эхокардиографии миокарда ограничивает зону инфаркта и снижает потребность в его имплантации с 17 до 6% [24].

Однако при сравнении методик септальной миозэктомии и ССА P. Sorajja и соавт. (2008) ссылаются на более высокую потребность в имплантации ЭКС или кардиовертера-дефибриллятора при ССА и высокий риск ранних послеоперационных осложнений – при проведении хирургической миозэктомии. Тем не менее оба метода имеют одинаковую эффективность и способны достоверно снижать градиент давления в ВОЛЖ, что благоприятно отражается на качестве жизни пациентов [25].

Основу консервативной терапии на сегодняшний день составляют препараты преимущественно с симптоматической направленностью действия, не продемонстрировавшие существенного влияния на прогноз заболевания: бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (верапамил), дигопирамид (ритмилен). В 2018 г. I. Olivetto и соавт. инициировали клиническое исследование нового препарата мавакамтена (МҮК-461) – первоклассного специфического низкомолекулярного аллостерического ингибитора миозин-аденозинтрифосфотазы. Мавакамтен подавляет чрезмерную сократительную способность миоцитов путем снижения образования поперечных мостиков между актином и миозином [26]. Основными исследуемыми группами явились пациенты с различными формами ГКМП, в том числе с установленной сердечной недостаточностью и сохраненной сократительной функцией левого желудочка.

Во время II фазы исследования PIONEER-HCM оценивали влияние МҮК-461 на выраженность симптомов у пациентов с обструктивной ГКМП. В результате было установлено, что данный препарат уменьшает одышку и улучшает переносимость физической нагрузки путем снижения градиента давления в ВОЛЖ и концентрации NT-proBNP [27].

В ходе II фазы исследования MAVERICK-HCM также показана эффективность и хорошая переносимость мавакамтена пациентами с симптоматической необструктивной ГКМП. При этом больные с выраженной симптоматикой ГКМП (элевация сTnI или E/e') имели наиболее сильный отклик на терапию. Кроме того, подтвержден дозозависимый эффект снижения содержания мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови [28].

По результатам III фазы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EXPLORER-HCM, опубликованного в августе 2020 г., у большей части пациентов, принимавших мавакамтен, в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо,

регистрировалось более выраженное снижение градиента давления в ВОЛЖ и функционального класса сердечной недостаточности на фоне увеличения пикового потребления кислорода. Кроме того, отмечено благоприятное влияние препарата на сердечную структуру в силу уменьшения толщины МЖП и индекса объема левого предсердия без отрицательного инотропного эффекта [29].

На данный момент проводится долгосрочное расширенное исследование безопасности применения мавакамтена у пациентов, прошедших MAVERICK-HCM и EXPLORER-HCM, результаты которого ожидаются в ноябре 2025 г. Продолжается изучение эффективности и безопасности препарата, процесс его активного внедрения в клиническую практику не начат [30].

Однако работы Е. Quintana и соавт. свидетельствуют, что лишь 37% пациентов, получавших мавакамтен, отвечали на лечение через 30 нед. в сравнении с 17% пациентов из группы плацебо. В группе пациентов, получавших мавакамтен, у 35% пациентов функциональный класс сердечной недостаточности остался неизменным. При проведении нагрузочных тестов 26% пациентов имели градиент давления более 50 мм рт. ст., что обычно является порогом для хирургического вмешательства, и 43% более 30 мм рт. ст., что было особенно выражено в

молодой возрастной категории (средний возраст 58 лет). Риск развития дисфункции левого желудочка в долгосрочной перспективе, дальнейшие побочные эффекты и переносимость на протяжении всей жизни пока остаются не ясными [31].

Заключение

Таким образом, ГКМП – генетически детерминированное заболевание, течение и прогноз которого определяется совокупностью множества факторов (генетические, фенотип заболевания, гендерные особенности). Несмотря на то, что хирургические методы лечения на данном этапе остаются наиболее эффективными, усовершенствование существующих и поиск новых фармакотерапевтических подходов в лечении ГКМП являются необходимым для расширения возможностей воздействия на течение, исход, предотвращение развития осложнений, а также улучшение качества жизни пациентов с данной патологией. Продолжение клинических исследований эффективности и безопасности применения специфического низкомолекулярного аллостерического ингибитора миозин-аденозинтрифосфатазы мавакамтена является перспективным направлением в дальнейшем развитии фармакологического вектора терапии данного заболевания.

Литература

1. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020:151.
2. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br. Heart J.* 1958;20(1):1–8. DOI: 10.1136/hrt.20.1.1.
3. Antunes M.O., Scudeler T.L. Hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020;27:100503. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100503.
4. Hollman A., Goodwin J.F., Teare D. A family with obstructive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1960;22:449–456. DOI: 10.1136/hrt.22.4.449.
5. Ingles J., Goldstein J., Thaxton C., Caleshu C., Corty E.W., Crowley S.B. et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2019;12(2):e002460. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
6. Solomon S.D., Geisterfer-Lowrance A.A., Vosberg H.P., Hiller G., Jarcho J.A., Morton C.C. et al. A locus for familial hypertrophic cardiomyopathy is closely linked to the cardiac myosin heavy chain genes, CRI-L436, and CRI-L329 on chromosome 14 at q11-q12. *Am. J. Hum. Genet.* 1990;47(3):389–394.
7. Mazzarotto F., Girolami F., Boschi B., Barlocco F., Tomberli A., Baldini K. et al. Defining the diagnostic effectiveness of genes for inclusion in panels: The experience of two decades of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy at a single center. *Genet. Med.* 2019;21(2):284–292. DOI: 10.1038/s41436-018-0046-0.
8. Arif M., Nabavizadeh P., Song T., Desai D., Singh R., Bazrafshan S. et al. Genetic, clinical, molecular, and pathogenic aspects of the South Asian-specific polymorphic MYBPC3Δ25bp variant. *Biophys. Rev.* 2020;12(4):1065–1084. DOI: 10.1007/s12551-020-00725-1.
9. Mattos B.P. Genetic bases of hypertrophic cardiomyopathy. *Arq. Bras. Cardiol.* 2002;78(3):323–340. DOI: 10.1590/s0066-782x2002000300009.
10. Madan A., Viswanathan M.C., Woulfe K.C., Schmidt W., Sidor A., Liu T. et al. TNNI2 mutations in the tropomyosin binding region of TNNT1 disrupt its role in contractile inhibition and stimulate cardiac dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2020;117(31):18822–18831. DOI: 10.1073/pnas.2001692117.
11. Pandzic E., Morkel C.A., Li A., Cooke R., Whan R.M., Dos Remedios C.G. Nanomolar ATP binding to single myosin cross-bridges in rigor: A molecular approach to studying myosin ATP kinetics using single human cardiomyocytes. *Biophys. Rev.* 2020;12(4):1031–1040. DOI: 10.1007/s12551-020-00716-2.
12. Kuster D.W.D., Lynch T.L., Barefield D.Y., Sivaguru M., Kuffel G., Zilliox M.J. et al. Altered C10 domain in cardiac myosin binding protein-C results in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(14):1986–1997. DOI: 10.1093/cvr/cvz111.

13. Cheng Y., Regnier M. Cardiac troponin structure-function and the influence of hypertrophic cardiomyopathy associated mutations on modulation of contractility. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016;601:11–21. DOI: 10.1016/j.abb.2016.02.004.
14. Manivannan S.N., Darouich S., Masmoudi A., Gordon D., Zender G., Han Z. et al. Novel frameshift variant in MYL2 reveals molecular differences between dominant and recessive forms of hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS Genet.* 2020;16(5):e1008639. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008639.
15. Viola H.M., Shah A.A., Johnstone V.P.A., Cserne Szappanos H., Hodson M.P., Hool L.C. Characterization and validation of a preventative therapy for hypertrophic cardiomyopathy in a murine model of the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2020;117(37):23113–23124. DOI: 10.1073/pnas.2002976117.
16. Salfati E.L., Spencer E.G., Topol S.E., Muse E.D., Rueda M., Lucas J.R. et al. Re-analysis of whole-exome sequencing data uncovers novel diagnostic variants and improves molecular diagnostic yields for sudden death and idiopathic diseases. *Genome Med.* 2019;11(1):83. DOI: 10.1186/s13073-019-0702-2.
17. Brodehl A., Ebbinghaus H., Deutsch M.A., Gummert J., Gärtner A., Ratnavadivel S. et al. Human induced pluripotent stem-cell-derived cardiomyocytes as models for genetic cardiomyopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4381. DOI: 10.3390/ijms20184381.
18. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(5):35–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-5-35-42.
19. Соничева Н.А., Затеищikov Д.А. Кардиология: время генетики. *Consilium Medicum.* 2020;5(22):35–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200185.
20. Сейдалиев А.О., Альбазаров А.Б., Тожибоев Р.Э., Нуракаева С.С., Сыгай А.И., Диколаев В.Д. Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. *Клиническая медицина Казахстана.* 2015;1(35). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-obstruktivnoy-gipertroficheskoy-kardiomiopatii>.
21. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., Шарифулин Р.М., Афанасьева А.В., Малахова О.Ю. и др. Эффективность расширенной миоэктомии у пациентов с желудочковой обструкцией при гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология.* 2017;57(5):38–43. DOI: 10.18565/cardio.2017.5.38-43.
22. Wehman B., Ghoreishi M., Foster N., Wang L., D'Ambra M.N., Maassel N. et al. Transcatheter septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 2018;105(4):1102–1108. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.045.
23. Чумакова О.С. Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение. *Терапевтический архив.* 2020;92(9):63–69. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000558.

24. Осиев А.Г., Гегенава Б.Б., Палеев Ф.Н., Григорьева Н.М. Спиртовая септальная абляция межжелудочковой перегородки с контрастным эхокардиографическим контролем. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(8):122–127. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-122-127.
25. Sorajja P., Valeti U., Nishimura R., Ommen S., Rihal Ch., Gersh B. et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(2):131–139. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738740.
26. Olivetto I., Ho C., Jacoby D., Lester S., Roe M., Wang A. et al. Abstract 16466: EXPLORER-HCM: Phase 3 Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;138:A16466. DOI: 10.1161/circ.138.suppl_1.16466.
27. Heitner S.B., Jacoby D., Lester S.J., Owens A., Wang A., Zhang D. et al. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann. Intern. Med.* 2019;170(11):741–748. DOI: 10.7326/m18-3016.
28. Ho C.Y., Mealiffe M.E., Bach R.G., Bhattacharya M., Choudhury L., Edelberg J.M. et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Amer. Coll. Card.* 2020;75(21):2649–2660. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.064.
29. Olivetto I., Oreziak A., Barriales-Villa R., Abraham T.P., Masri A., Garcia-Pavia P. et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;399(10253):759–769. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.30.
30. Jacoby D., Ho C.Y., Lester S.J., Wang A., Olivetto I. Mavacamten for hypertrophic obstructive cardiomyopathy – Authors' rely. *Lancet*. 2021;397(10272):369–370. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32391-6.
31. Quintana E., Bajona P., Myers P.O. Mavacamten for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2021;397(10272):369. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32384-9.
16. Salfati E.L., Spencer E.G., Topol S.E., Muse E.D., Rueda M., Lucas J.R. et al. Re-analysis of whole-exome sequencing data uncovers novel diagnostic variants and improves molecular diagnostic yields for sudden death and idiopathic diseases. *Genome Med.* 2019;11(1):83. DOI: 10.1186/s13073-019-0702-2.
17. Brodeur A., Ebbinghaus H., Deutsch M.A., Gummert J., Gärtner A., Ratnavadivel S. et al. Human induced pluripotent stem-cell-derived cardiomyocytes as models for genetic cardiomyopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4381. DOI: 10.3390/ijms20184381.
18. Vatutin N.T., Taradin G.G., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetic changes, pathogenesis and pathophysiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(5):35–42. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2014-5-35-42.
19. Sonicheva N.A., Zateyshchikov D.A. Cardiology: Genetics' time. *Consilium Medicum*. 2020; 5(22):35–39. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200185.
20. Seidalin A.O., Albazarov A.B., Tojiboyev R.E., Nuracaeva S.S., Sugai A.I., Dicolae V.D. Surgical treatment of an obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Medicine in Kazakhstan*. 2015;1(35). (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-obstruktivnoy-gipertroficheskoy-kardiomiopatii>.
21. Bogachev-Prokophiev A.V., Zheleznev S.I., Fomenko M.S., Sharifulin R.M., Afanasieva A.V., Malahova O.Yu. et al. Effectiveness of extended myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Cardiology*. 2017;57(5):38–43. (In Russ.) DOI: 10.18565/cardio.2017.5.38-43.
22. Wehman B., Ghoreishi M., Foster N., Wang L., D'Ambra M.N., Maassel N. et al. Transcatheter septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 2018;105(4):1102–1108. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2017.10.045.
23. Chumakova O.S. Hypertrophic cardiomyopathy in elderly: Causes, diagnostic and treatment approaches. *Therapeutic Archiv*. 2020;92(9):63–69. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000558.
24. Osiev A.G., Gегенава Б.Б., Палеев Ф.Н., Григорьева Н.М. Alcohol-based septal ablation of interventricular septum with contrast echocardiographic control. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(8):122–127. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-122-127.
25. Sorajja P., Valeti U., Nishimura R., Ommen S., Rihal Ch., Gersh B. et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(2):131–139. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738740.
26. Olivetto I., Ho C., Jacoby D., Lester S., Roe M., Wang A. et al. Abstract 16466: EXPLORER-HCM: Phase 3 Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;138:A16466. DOI: 10.1161/circ.138.suppl_1.16466.
27. Heitner S.B., Jacoby D., Lester S.J., Owens A., Wang A., Zhang D. et al. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann. Intern. Med.* 2019;170(11):741–748. DOI: 10.7326/m18-3016.
28. Ho C.Y., Mealiffe M.E., Bach R.G., Bhattacharya M., Choudhury L., Edelberg J.M. et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Amer. Coll. Card.* 2020;75(21):2649–2660. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.064.
29. Olivetto I., Oreziak A., Barriales-Villa R., Abraham T.P., Masri A., Garcia-Pavia P. et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;399(10253):759–769. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.30.
1. Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical recommendations. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020:151. (In Russ.).
2. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br. Heart J.* 1958;20(1):1–8. DOI: 10.1136/hrt.20.1.1.
3. Antunes M.O., Scudeler T.L. Hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020;27:100503. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100503.
4. Hollman A., Goodwin J.F., Teare D. A family with obstructive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1960;22:449–456. DOI: 10.1136/hrt.22.4.449.
5. Ingles J., Goldstein J., Thaxton C., Caleshu C., Corty E.W., Crowley S.B. et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2019;12(2):e002460. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
6. Solomon S.D., Geisterfer-Lowrance A.A., Vosberg H.P., Hiller G., Jarcho J.A., Morton C.C. et al. A locus for familial hypertrophic cardiomyopathy is closely linked to the cardiac myosin heavy chain genes, CRI-L436, and CRI-L329 on chromosome 14 at q11-q12. *Am. J. Hum. Genet.* 1990;47(3):389–394.
7. Mazzarotto F., Girolami F., Boschi B., Barlocco F., Tomberli A., Baldini K. et al. Defining the diagnostic effectiveness of genes for inclusion in panels: The experience of two decades of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy at a single center. *Genet. Med.* 2019;21(2):284–292. DOI: 10.1038/s41436-018-0046-0.
8. Arif M., Nabavizadeh P., Song T., Desai D., Singh R., Bazrafshan S. et al. Genetic, clinical, molecular, and pathogenic aspects of the South Asian-specific polymorphic MYBPC3Δ25bp variant. *Biophys. Rev.* 2020;12(4):1065–1084. DOI: 10.1007/s12551-020-00725-1.
9. Mattos B.P. Genetic bases of hypertrophic cardiomyopathy. *Arq. Bras. Cardiol.* 2002;78(3):323–340. DOI: 10.1590/s0066-782x2002000300009.
10. Madan A., Viswanathan M.C., Woulfe K.C., Schmidt W., Sidor A., Liu T. et al. TNNT2 mutations in the tropomyosin binding region of TNT1 disrupt its role in contractile inhibition and stimulate cardiac dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2020;117(31):18822–18831. DOI: 10.1073/pnas.2001692117.
11. Pandzic E., Morkel C.A., Li A., Cooke R., Whan R.M., Dos Remedios C.G. Nanomolar ATP binding to single myosin cross-bridges in rigor: A molecular approach to studying myosin ATP kinetics using single human cardiomyocytes. *Biophys. Rev.* 2020;12(4):1031–1040. DOI: 10.1007/s12551-020-00716-2.
12. Kuster D.W.D., Lynch T.L., Barefield D.Y., Sivaguru M., Kuffel G., Zilliox M.J. et al. Altered C10 domain in cardiac myosin binding protein-C results in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(14):1986–1997. DOI: 10.1093/cvr/cvz111.
13. Cheng Y., Regnier M. Cardiac troponin structure-function and the influence of hypertrophic cardiomyopathy associated mutations on modulation of contractility. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016;601:11–21. DOI: 10.1016/j.abb.2016.02.004.
14. Manivannan S.N., Darouich S., Masmoudi A., Gordon D., Zender G., Han Z. et al. Novel frameshift variant in MYL2 reveals molecular differences between dominant and recessive forms of hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS Genet.* 2020;16(5):e1008639. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008639.
15. Viola H.M., Shah A.A., Johnstone V.P.A., Cserne Szappanos H., Hodson M.P., Hool L.C. Characterization and validation of a preventative therapy for hypertrophic cardiomyopathy in a murine model of the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2020;117(37):23113–23124. DOI: 10.1073/pnas.2002976117.

30. Jacoby D., Ho C.Y., Lester S.J., Wang A., Olivetto I. Mavacamten for hypertrophic obstructive cardiomyopathy – Authors' reply. *Lancet*. 2021;397(10272):369–370. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32391-6.
31. Quintana E., Bajona P., Myers P.O. Mavacamten for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2021;397(10272):369. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32384-9.

Информация о вкладе авторов

Захарьян Е.А. – формулирование идеи, объема и содержания литературного обзора, организация доступности литературных источников, проверка и правка рабочей версии литературного обзора.

Салиева Г.М. – сбор источников информации, изложение основного содержания, написание рабочей версии статьи.

Терзема И.Е. – сбор источников информации, изложение основного содержания, написание рабочей версии статьи.

Information on author contributions

Zakharyan E.A. – development of concept, scope, and content of literature review, organization of access to literature sources, verification, and revision of the working version of the manuscript.

Salieva G.M. – accumulation of information sources, conceptualization, and writing the working version of the manuscript.

Terzeman I.E. – accumulation of information sources, conceptualization, and writing the working version of the manuscript.

Сведения об авторах

Захарьян Елена Аркадьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского. ORCID 0000-0002-7384-9705.

E-mail: locren@yandex.ru.

Салиева Гюзель Мустафаевна, студент, первый медицинский факультет, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского. ORCID 0000-0001-9224-4464.

E-mail: gyuzelsalieva@gmail.com.

Терзема Ирина Евгеньевна, студент, первый медицинский факультет, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского. ORCID 0000-0003-0978-975X.

E-mail: irinaterzeman.it1998@gmail.com.

 **Терзема Ирина Евгеньевна**, e-mail: irinaterzeman.it1998@gmail.com.

Information about the authors

Elena A. Zakharyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 1 of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky. ORCID 0000-0002-7384-9705.

E-mail: locren@yandex.ru.

Gyuzel M. Salieva, Student, First Medical Faculty, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky. ORCID 0000-0001-9224-4464.

E-mail: gyuzelsalieva@gmail.com.

Irina E. Terzeman, Student, First Medical Faculty, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky. ORCID 0000-0003-0978-975X.

E-mail: irinaterzeman.it1998@gmail.com.

 **Irina E. Terzeman**, e-mail: irinaterzeman.it1998@gmail.com.

Received May 24, 2021

Поступила 24.05.2021